



**ALFARURIOCTOCOGUE PEGOL (ADYNOVATE®)
NO TRATAMENTO DE HEMOFILIA A**

DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação de incorporação de tecnologia em saúde
no SUS

Dezembro, 2020

Alfaruriocetocogre pegol (Adynovate®) no tratamento de hemofilia A

Preparado por: IQVIA

Revisado por: TAKEDA

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Sumário

1.1.	Aspectos clínicos da hemofilia A.....	11
1.2.	Epidemiologia	12
1.2.1.	Dados no Brasil	12
1.3.	Diagnóstico	15
1.4.	Tratamento	15
1.5.	Guias de prática clínica	17
1.5.1.	Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, 2015 (3); protocolo de uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave, 2014 (17).....	17
1.5.1.1.	Profilaxia de episódios de sangramento.....	18
1.5.1.2.	Tratamento de episódios de sangramento.....	19
1.5.1.3.	Profilaxia para procedimentos e cirurgias	20
1.5.2.	World Federation of Haemophilia, 2020 (4)	21
1.5.2.1.	Profilaxia de episódios de sangramento.....	21
1.5.2.2.	Tratamento de episódios de sangramento (tratamento sob demanda).....	24
1.5.2.3.	Cirurgias e procedimentos diagnósticos invasivos	25
1.5.2.4.	Uso de fator VIII de meia vida estendida.....	26
1.6.	Utilização de CFC VIII no Brasil e em países com sistema de saúde universal.....	27
1.7.	Carga da doença.....	29
1.8.	Necessidades não atendidas	29
1.9.	Descrição da Tecnologia (46).....	32
1.9.1.	Indicação, contraindicações, forma farmacêutica	32
1.9.2.	Posologia e modo de administração	33
1.9.3.	Mecanismo de ação.....	35
1.9.4.	Propriedades farmacocinéticas.....	35
1.10.	Personalização da profilaxia com MyPKFit®.....	36
1.11.	Comparador	37
2.1.	Pergunta de pesquisa	38
2.2.	Crerios de elegibilidade	38
2.3.	Busca de evidências	39
2.4.	Extração de dados e avaliação das evidências.....	40
2.5.	Resultados da busca e seleção de evidências.....	40
2.6.	Descrição dos ensaios clínicos incluídos	46

2.6.1.	BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (45)	46
2.6.1.1.	Objetivos do Estudo	46
2.6.1.2.	Desenho do estudo e metodologia	46
2.6.1.3.	Desfechos	46
2.6.1.4.	População de estudo	46
2.6.1.5.	Resultados	47
2.6.2.	Estudo PROLONG-ATE (NCT01736475) (45,60–62)	47
2.6.2.1.	Objetivos do Estudo	47
2.6.2.2.	Desenho do estudo e metodologia	47
2.6.2.3.	Desfechos	48
2.6.2.4.	População de estudo	48
2.6.2.5.	Resultados	48
2.6.2.6.	Conclusão	53
2.6.3.	Estudo PEDIATRIC (NCT02210091) (63)	53
2.6.3.1.	Objetivos do Estudo	53
2.6.3.2.	Desenho do estudo e metodologia	53
2.6.3.3.	Desfechos	53
2.6.3.4.	População de estudo	54
2.6.3.5.	Resultados	54
2.6.3.6.	Conclusão	57
2.6.4.	BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) (64)	57
2.6.4.1.	Objetivos do Estudo	57
2.6.4.2.	Desenho do estudo e metodologia	57
2.6.4.3.	Desfechos	57
2.6.4.4.	População de estudo	58
2.6.4.5.	Resultados	58
2.6.4.6.	Conclusão	60
2.6.5.	Estudo CONTINUATION (NCT01945593) (66)	60
2.6.5.1.	Objetivos do Estudo	60
2.6.5.2.	Desenho do estudo e metodologia	60
2.6.5.3.	Desfechos	61
2.6.5.4.	População de estudo	61
2.6.5.5.	Resultados	61
2.6.5.6.	Conclusão	65
2.6.6.	Prener et al., 2016 (65)	65
2.6.6.1.	Objetivos do Estudo	65

43

2.6.6.2.	Desenho do estudo e metodologia.....	65
2.6.6.3.	Desfechos	66
2.6.6.4.	Resultados	66
2.6.6.5.	Conclusão	66
2.7.	Descrição dos estudos observacionais incluídos	67
2.7.1.	Aledort et al, 2020 (67)	67
2.7.1.1.	Objetivos do Estudo.....	67
2.7.1.2.	Desenho do estudo e metodologia.....	67
2.7.1.3.	Desfechos	67
2.7.1.4.	População de estudo	67
2.7.1.5.	Resultados	68
2.7.1.6.	Conclusão	69
2.7.2.	Brennan et al, 2020 (68).....	69
2.7.2.1.	Objetivos do estudo	69
2.7.2.2.	Desenho do estudo e metodologia.....	69
2.7.2.3.	Desfechos	69
2.7.2.4.	Resultados	70
2.7.2.5.	Conclusão	71
2.7.3.	Dunn et al, 2018 (69)	71
2.7.3.1.	Objetivos do Estudo.....	71
2.7.3.2.	Desenho do estudo e metodologia.....	71
2.7.3.3.	Desfechos	72
2.7.3.4.	Resultados	72
2.7.3.5.	Conclusão	73
2.8.	Avaliação da qualidade metodológica e da evidência	73
2.8.1.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	73
2.8.1.1.	Estudos não-randomizados	73
2.8.1.2.	Estudos observacionais	74
2.8.2.	Avaliação da qualidade geral da evidência pela metodologia GRADE	74
2.9.	Evidência adicional – estudo publicado em novembro de 2020 (após a data da busca da literatura realizada em setembro de 2020)	75
2.9.1.	Estudo PROPEL (NCT02585960) (73)	75
2.9.1.1.	Objetivos do Estudo.....	75
2.9.1.2.	Desenho do estudo e metodologia.....	75
2.9.1.3.	Desfechos	76
2.9.1.4.	População de estudo.....	76

2.9.1.5.	Resultados	76
2.9.1.6.	Conclusão	80
3	Estudo econômico	81
3.1.	Objetivo	81
3.2.	Principais parâmetros do modelo	81
3.2.1.	População em estudo	81
3.2.2.	Intervenção	81
3.2.3.	Comparador	82
3.2.4.	Desfechos	82
3.2.5.	Perspectiva	83
3.2.6.	Horizonte de tempo	83
3.2.7.	Taxa de desconto	83
3.2.8.	Custos	83
3.2.9.	Posologia	85
3.3.	Cálculos e resultados	89
3.4.	Análise de sensibilidade	91
4	Impacto orçamentário	97
4.1.	Objetivo	97
4.2.	Horizonte de tempo	97
4.3.	Tecnologia	97
4.4.	Cenários em comparação	97
4.4.1.	Market share proposto	99
4.4.2.	População e consumo projetados	100
4.5.	Custos	106
4.6.	Resultados	106
4.7.	Análise de sensibilidade	109
5	Considerações finais	114
	Referências	118
	Apêndices	125
	Anexos	126

45

Lista de figuras

Figura 1. Prevalência de hemofilia A por Unidade da Federação em 2019*	13
Figura 2. Distribuição dos pacientes com hemofilia A segundo faixa-etária em 2019 .	14
Figura 3. Sistema de reconstituição BAXJECT, fornecido em todas as apresentações de Adynovate.....	32
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.....	41
Figura 5. Resultado de taxa anualizada de sangramento do estudo PROLONG-ATE	49
Figura 6. Custo anual de tratamento em uso em profilaxia	81
Figura 7. Custo de tratamento do evento de hemartrose definitiva em uso sob demanda.....	82
Figura 8. Custo de tratamento do evento de cirurgia de grande porte em uso em procedimentos médicos.....	82
Figura 9. Análise de sensibilidade univariada determinística em uso em profilaxia.....	83
Figura 10. Análise de sensibilidade univariada determinística em uso sob demanda..	83
Figura 11. Análise de sensibilidade univariada determinística em uso em procedimentos médicos.....	83

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com hemofilia A segundo gravidade da doença, Brasil, 2019.....	14
Tabela 2. Tratamento das intercorrências hemorrágicas na hemofilia A	19
Tabela 3. Proporção de distribuição de concentrado de fator VIII por categoria de dispensação no país e por região, 2019.....	28
Tabela 4. Utilização de FVIII no Brasil e em países com sistema de saúde universal selecionados* em 2019	28
Tabela 5. Posologia para tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia.....	33
Tabela 6. Administração para tratamento perioperatório	34
Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos de Adynovate® (alfaruriotocogue pegol).....	35
Tabela 8. Estratégia de busca utilizada em cada base de dados	39
Tabela 9. Resultados de eficácia do tratamento de episódios de sangramento	50
Tabela 10. Resultados de eficácia (análise PP).....	51
Tabela 11. Resultados de eficácia na subpopulação coreana	51
Tabela 12. Incidências de eventos adversos (EAs).....	52
Tabela 13. Resultados de taxa anualizada de sangramento.....	55
Tabela 14. Eficácia do tratamento de episódios de sangramento.....	56
Tabela 15. Perda de sangue no intra e pós-operatório	59
Tabela 16. Resultados de taxa anualizada de sangramento.....	62
Tabela 17. Eficácia do alfaruriotocogue pegol.....	63
Tabela 18. Sumário dos eventos adversos	65
Tabela 19. Comparação entre os últimos 6 meses de profilaxia com fator de meia-vida padrão e os primeiros 6 meses de profilaxia com alfaruriotocogue pegol em pacientes com hemofilia A.....	70
Tabela 20. Resultados de adesão e sangramento comparando os últimos 6 meses de profilaxia com SHL com os primeiros 6 meses de profilaxia com EHL em pacientes com hemofilia A	71
Tabela 21. Regimes prescritos de alfaruriotocogue pegol.....	72
Tabela 22. Resultados de sangramento do estudo PROPEL	77
Tabela 23. Resultados de ABR de PROPEL.....	77
Tabela 24. Resultados de segurança de PROPEL	79
Tabela 25. Custo anual de tratamento para uso em profilaxia.....	89

Tabela 26. Custo por evento de hemartrose definitiva para uso sob demanda	Error! Bookmark not defined.
Tabela 27. Custo por evento de cirurgia de grande porte para uso em procedimentos médicos	91
Tabela 28. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia	91
Tabela 29. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso sob demanda	92
Tabela 30. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em procedimentos médicos	92
Tabela 31. Histórico de uso de UI por tipo de uso.....	Error! Bookmark not defined.
Tabela 32. Projeção do uso de UIs por tipo de uso.....	Error! Bookmark not defined.
Tabela 33. Histórico de Market share de fator VIII derivado do plasma e recombinante no Brasil.....	Error! Bookmark not defined.
Tabela 34. Projeção de Market share de fator VIII recombinante nos próximos 5 anos	Error! Bookmark not defined.
Tabela 35. Projeção do número de UIs por tipo de uso no mercado de fator VIII recombinante	Error! Bookmark not defined.
Tabela 36. Market share	Error! Bookmark not defined.
Tabela 37. Impacto orçamentário	106
Quadro 1. Relação da gravidade do sangramento e o nível de fator de coagulação...	11
Quadro 2. Tipos de concentrado de Fator de Coagulação (CFC) VIII	17
Quadro 3. Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, 2015	17
Quadro 4. Esquema de profilaxia primária com dose escalonada	19
Quadro 5. Profilaxia de fator convencional para hemofilia A com base em quando é iniciada.....	21
Quadro 6. Definição, vantagens e desvantagens dos regimes de profilaxia padronizados segundo a World Federation of Haemophilia	22
Quadro 7. Formas de individualização da profilaxia, suas vantagens e desvantagens segundo a World Federation of Haemophilia	23
Quadro 8. Definições de resposta ao tratamento	25
Quadro 9. Benefícios das formulações de CFCs de meia-vida estendida	26
Quadro 10. Características dos estudos incluídos na análise qualitativa.....	42

Lista de abreviaturas e siglas

ABHH	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
ABR	Taxa anualizada de sangramento (do inglês <i>annualized bleeding rate</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C _{MAX}	Concentração máxima
CFC	Concentrados de fator de coagulação
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DP	Desvio-padrão
EA	Evento adverso
EDS	Dias de exposição
FC	Fator de coagulação
FD	Dose fixa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FVIII	Fator VIII de coagulação
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	Intenção de Tratar
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NOS	Escala Newcastle-Ottawa
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
P _k	Farmacocinética
PP	Por protocolo
rFVIII	Fator VIII de coagulação recombinante
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T _{MAX}	Tempo para alcançar C _{max}
UI	Unidades internacionais
WFH	<i>World Federation of Haemophilia</i>

1 Descrição clínica

1.1. Aspectos clínicos da hemofilia A

A hemofilia A é uma doença hemorrágica causada por mutações nos genes do fator VIII (FVIII), que participa da via intrínseca da coagulação sanguínea (1). Tais mutações reduzem e retardam a formação de trombina, comprometendo a formação de coágulos e resultando na diátese hemorrágica (2). Os genes do FVIII localizam-se no cromossomo X, de forma que as hemofilias são transmitidas de mães portadoras da mutação aos filhos do sexo masculino. Entretanto, cerca de 30% dos casos ocorrem devido à mutação esporádica na mãe ou no próprio indivíduo afetado (3) A prevalência estimada da hemofilia A é de 1 em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino, sendo considerada uma doença rara (1,3).

De acordo com os níveis plasmáticos do FVIII, a doença pode ser classificada grave, moderada ou leve (Quadro 1). Indivíduos com hemofilia A apresentam, na grande maioria das vezes, episódios de sangramento que afetam tecidos moles, articulações e músculos (1,2). O risco de hemorragia depende principalmente da gravidade da deficiência do fator de coagulação e da idade do paciente. A principal e mais precoce complicação em neonatos é a hemorragia intracraniana, que ocorre em 1–4% dos casos e pode resultar em sequelas neurológicas permanentes. Outra complicação é o sangramento após procedimentos cirúrgicos, que ocorre em indivíduos afetados por todas as gravidades de hemofilia (2).

Quadro 1. Relação da gravidade do sangramento e o nível de fator de coagulação

Gravidade	Nível de fator de coagulação	Episódios de sangramento
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderada	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos

Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos
-------------	---	--

Fonte: Manual de Hemofilia 2ed (2015) (3)

Na hemofilia grave (cerca de 50% dos casos), a hemorragia muscular espontânea ocorre na parte inferior das pernas, nádegas, músculo iliopsoas e antebraços. Outra manifestação comum em casos graves é o sangramento intra-articular espontâneo (hemartrose), principalmente nos tornozelos, cotovelos e joelhos. A frequência desses últimos aumenta com a idade, variando de 21% de todos os sangramentos em crianças de 1 a 6 anos, para 50% nas crianças de 10 a 17 anos; e 60% em adultos até 65 anos. Hemorragias recorrentes na mesma articulação causam inflamação do tecido sinovial, com dano progressivo do tecido e o desenvolvimento de artropatia hemofílica, deformidade articular crônica, dor, artropatia muscular e comprometimento funcional (2).

O cuidado abrangente da hemofilia envolve serviços médicos multidisciplinares necessários para o diagnóstico, tratamento e gerenciamento da doença e de suas complicações. O cuidado integral deve promover saúde física, bem-estar psicossocial e qualidade de vida para os indivíduos com a doença, além de reduzir a morbidade e mortalidade dos mesmos (4). A proteína do FVIII tem sido utilizada há décadas como o padrão de tratamento de hemofilia A, como fator de substituição da coagulação, sendo eficaz para o tratamento e profilaxia de episódios de sangramento, preservação da função articular e auxílio em procedimentos cirúrgicos (5).

1.2. Epidemiologia

Os relatórios da *Annual Global Survey da World Federation of Haemophilia (WFH)* dos últimos 20 anos (1999-2018) (6) relataram um aumento contínuo no número de pacientes identificados com hemofilia A. Em 1999, havia 53.864 registros de indivíduos com hemofilia A mundialmente e, em 2018, esse número mais que triplicou (n=173.711) (6). Segundo uma meta-análise de registros nacionais conduzida em 2019, a prevalência estimada de hemofilia A (todas as gravidades) é de 17.1 por 100.000 homens e, a de hemofilia A grave, de 6 por 100.000 homens (7).

1.2.1. Dados no Brasil

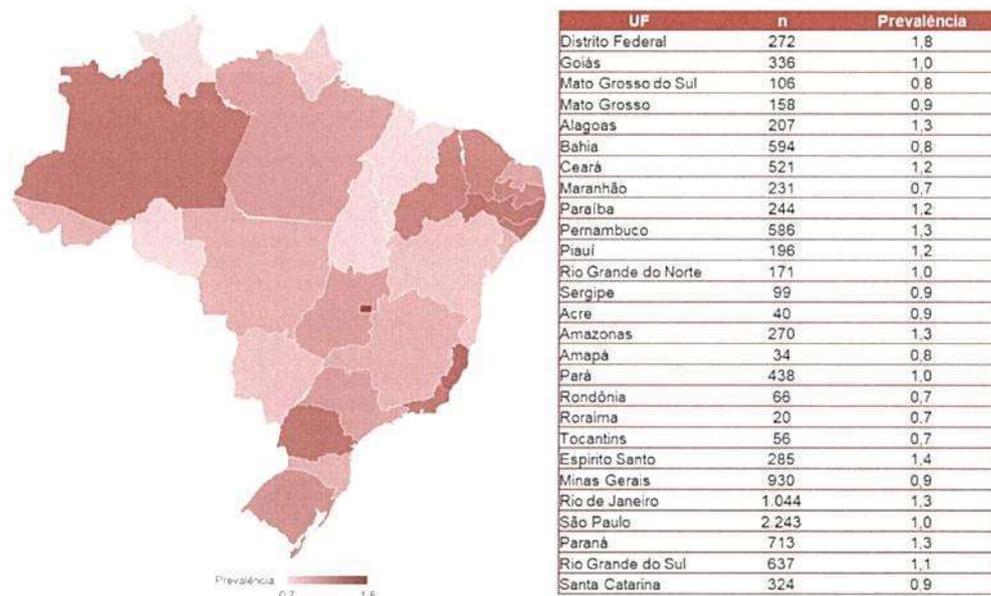
Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015, todos os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias devem estar registrados a um Centro de Tratamento de Hemofilia e serem cadastrados no registro nacional das

SL

coagulopatias hereditárias, o Hemovida Web-Coagulopatias, desenvolvido e gerenciado pelo Ministério da Saúde (3). A partir dos dados desse sistema são elaborados relatórios periódicos sobre o perfil dos pacientes brasileiros.

De acordo com a os dados preliminares do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019, fornecidos por ofício do Ministério da Saúde e disponível no site da Federação Brasileira de Hemofilia, a estimativa de prevalência de hemofilia A nesse ano foi de 1 por 10.000 indivíduos do sexo masculino, com registro de 10.821 indivíduos com hemofilia A no país, sendo cerca de 98% do sexo masculino, consistente com relação ao ano de 2016, último Perfil das Coagulopatias Hereditárias publicado pelo Ministério da Saúde (8,9). Algumas das unidades da federação apresentaram prevalência superior a essa, como o Distrito Federal, Alagoas, Pernambuco, Amazonas, Rio de Janeiro, Paraná, dentre outros; enquanto que estados como Maranhão, Rondônia, Roraima e Tocantins apresentaram valores inferiores (Figura 1) (9). Dados da *Annual Global Survey* da WFH revelam que em 2019 o Brasil apresentava a terceira maior população com hemofilia A dentre os 115 países participantes da pesquisa (10).

Figura 1. Prevalência de hemofilia A por Unidade da Federação em 2019*



*Prevalência por 10.000 indivíduos do sexo masculino

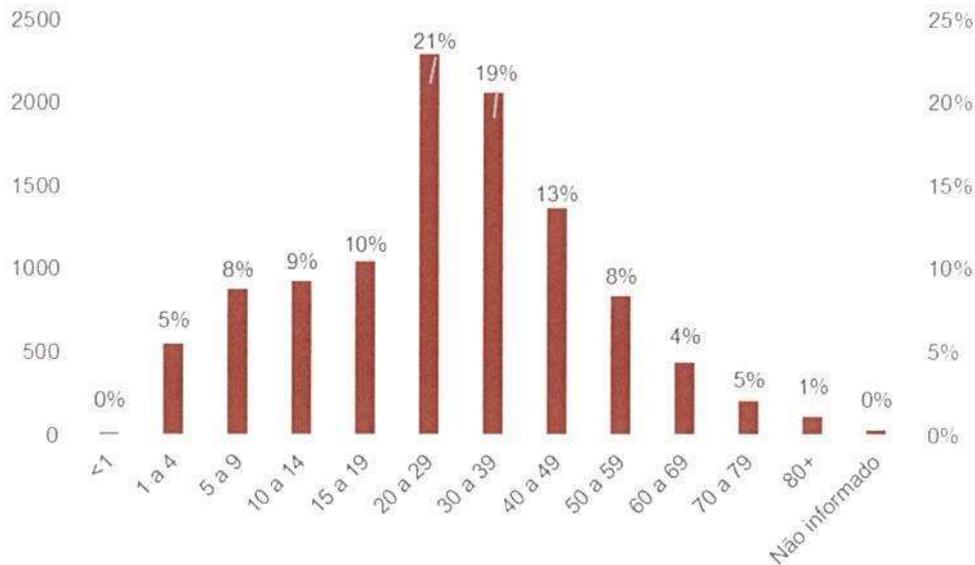
Fonte: Elaboração própria com dados preliminares do Perfil das Coagulopatias Hereditárias (2019) (8)

Com relação à idade, os dados preliminares de 2019 revelam o pico de prevalência entre 20 e 39 anos de idade (Figura 2) (8). Quanto à gravidade da hemofilia A, em 2019 pouco mais de 35% dos pacientes apresentam a forma grave. É importante

52

ressaltar a alta frequência de pacientes sem informação sobre a gravidade (21,97%) (8) (Tabela 1).

Figura 2. Distribuição dos pacientes com hemofilia A segundo faixa-etária em 2019



Fonte: Elaboração própria com dados da prévia do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019 (8)

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com hemofilia A segundo gravidade da doença, Brasil, 2019

UF	Leve		Moderado		Grave		Não estimado/Não informado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Distrito Federal	51	18,75	33	12,13	157	57,72	31	11,40
Goiás	56	16,67	43	12,80	106	32,55	131	38,99
Mato Grosso do Sul	7	6,60	6	5,66	12	11,32	81	76,42
Mato Grosso	33	20,89	37	23,42	72	45,57	16	10,13
Total Cento-Oeste	147	16,86	119	13,65	347	39,79	259	29,70
Alagoas	64	30,92	41	19,81	80	38,65	22	10,63
Bahia	70	11,78	103	17,34	166	27,95	255	42,93
Ceará	128	24,57	102	19,58	195	32,24	97	18,62
Maranhão	47	20,35	98	42,42	48	20,78	38	16,45
Paraíba	70	28,59	42	17,21	115	47,13	17	6,97
Pernambuco	114	19,45	185	31,57	223	38,05	64	10,92
Piauí	76	38,78	5	2,55	59	30,10	56	25,57
Rio Grande do Norte	43	25,15	63	36,84	50	29,24	15	8,77
Sergipe	4	4,04	1	1,01	4	4,04	90	90,91
Total Nordeste	616	21,62	640	22,46	939	32,96	654	22,96
Acre	6	15,00	7	17,50	10	25,00	17	42,50
Amazonas	120	44,44	40	14,81	80	29,63	30	11,11
Amapá	3	8,82	0	0,00	4	11,76	27	79,41

53

Pará	160	36,53	80	18,26	114	26,03	84	19,18
Rondônia	9	13,64	25	37,88	23	34,85	9	13,64
Roraima	5	25,00	1	5,00	4	20,00	10	50,00
Tocantins	17	30,36	8	14,29	26	46,43	5	8,93
Total Norte	320	34,63	161	17,42	261	28,25	182	19,40
Espírito Santo	80	28,07	86	30,18	115	40,35	4	1,40
Minas Gerais	139	14,95	320	34,41	278	29,89	193	20,75
Rio de Janeiro	264	25,29	98	9,39	382	36,59	300	28,74
São Paulo	412	18,37	396	17,65	897	39,99	538	23,99
Total Sudeste	895	19,88	900	19,99	1.672	37,14	1.035	22,99
Paraná	143	20,06	99	13,88	306	42,92	165	23,14
Rio Grande do Sul	217	34,07	91	14,29	298	46,78	32	4,87
Santa Catarina	64	19,75	71	21,91	139	42,59	51	15,74
Total Sul	424	25,33	261	15,59	742	44,32	247	14,76
TOTAL	2.402	22,20	2.081	19,23	3.961	36,60	2.377	21,97

Fonte: Prévias do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019 (8)

1.3. Diagnóstico

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015 e a diretriz de 2020 da WFH, deve se suspeitar de hemofilia em indivíduos que apresentam histórico de desenvolvimento fácil de hematomas; sangramento "espontâneo" sem razão aparente ou conhecida, principalmente nas articulações, músculos e tecidos moles; e sangramento excessivo após trauma ou cirurgia (4). É importante ressaltar que embora o histórico familiar seja importante para a suspeita, em até 30% dos casos pode não haver histórico de hemofilia na família (3). Em caso de suspeita, devem ser realizados testes de triagem.

De acordo com o Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias do Ministério da Saúde, de 2012, os testes de triagem para hemofilias A e B são o teste do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) e o Teste Tempo de Protrombina (TP). O TTPA terá um resultado anormal para os pacientes portadores de hemofilias, uma vez que teste TP, que avalia a via extrínseca de coagulação, pode ser normal (11). O diagnóstico definitivo de hemofilia A é baseado em um teste de fator para demonstrar a deficiência de FVIII (4).

1.4. Tratamento

O tratamento da hemofilia A no Brasil é baseado na reposição do FVIII deficiente por infusão intravenosa de concentrados de fator de coagulação (CFCs) derivados do plasma ou recombinantes (12). Esses medicamentos são utilizados sob a forma de tratamento sob demanda (nos episódios de sangramento) ou de maneira profilática e

são a terapia de escolha para a Hemofilia A grave e moderada. Na hemofilia A leve são utilizados o acetato de desmopressina e agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido epsilon-aminocaproico, para o tratamento dos episódios hemorrágicos (3).

Entre 10%–30% dos pacientes com hemofilia A podem desenvolver inibidores, isto é, anticorpos da classe IgG contra o fator VIII infundido (aloanticorpo) capazes de inibir a atividade coagulante do fator VIII. Pacientes com alto título de inibidores apresentam falta de resposta a tratamento habitual ou aumento dos sintomas de hemofilia e são pacientes de difícil controle, os quais o Fator VIII na sua forma de reposição não passa a ser mais uma opção de tratamento. Nesta situação (desenvolvimento de inibidores), o procedimento de imunotolerância (ITI) é a única alternativa comprovadamente eficaz (13) para a erradicação do inibidor, sendo norteadá pelo Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para pacientes com Hemofilia A e inibidor, de 2015 (14). O tratamento de episódios de sangramento nesses pacientes é regido pelo Manual Técnico: Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. Os produtos disponíveis são o acetato de desmopressina; FVIII (utilizado em altas doses); concentrado de complexo protrombínico e concentrado de complexo protrombínico ativado; e fator VII ativado recombinante (15).

O cuidado integral aos pacientes com hemofilia e demais coagulopatias hereditárias é gerenciado pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, que dá as diretrizes para o funcionamento dos Centros de Tratamento de Hemofilia. Nesses estabelecimentos, o paciente com hemofilia A recebe a reposição do fator de coagulação VIII em forma de concentrado, e demais medicamentos utilizados no tratamento. A gestão dos medicamentos para tratamento de doenças hematológicas ocorre no âmbito do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. A gestão no nível federal desse componente é realizada pela Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos, que realiza o planejamento e programação, organiza a aquisição centralizada e a distribuição dos medicamentos (16). Os CFCs são distribuídos diretamente aos Centros de Tratamento de Hemofilia.

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, de 2015, estão disponíveis concentrados de FVIII derivados do plasma (hemoderivados) e recombinantes. Os tipos de CFC VIII são apresentados no Quadro 2 (3).

Quadro 2. Tipos de concentrado de Fator de Coagulação (CFC) VIII

CFC	Definição
Hemoderivados	
1ª geração / Pureza intermediária	Contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série
2ª geração / Alta pureza	Contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à separação por cromatografia
3ª geração / Ultra-alta pureza	Produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. Atividade de 3.000 UI/ mg de proteínas (a mesma concentração dos fatores recombinantes).
Recombinantes	
Produtos de 1ª geração	Há adição de albumina humana para estabilização do produto
Produtos de 2ª geração	Não contêm albumina e são estabilizados com sucrose ou outro tipo de glucose, portanto não possuem proteína humana em sua formulação final, mas podendo haver componentes biológicos (animal ou humano) durante o processo de produção
Produtos de 3ª geração	Esse produto é isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais

Fonte: Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (2015) (3)

1.5. Guias de prática clínica

1.5.1. Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, 2015 (3); protocolo de uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave, 2014 (17)

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015, as modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático (Quadro 3). O Manual de Hemofilia aponta que a profilaxia primária é a modalidade terapêutica recomendada pela WFH e pela Organização Mundial da Saúde como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave, sendo considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia grave.

Quadro 3. Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, 2015

Modalidade de tratamento	Definição
Episódico (sob demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
Profilaxia contínua	

Profilaxia primária	Reposição regular contínua* com início antes de evidências de alteração osteocondral [†] e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos
Profilaxia secundária	Reposição regular contínua* com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral [†]
Profilaxia terciária	Reposição regular contínua* com início após evidência de alteração osteocondral [‡]
Profilaxia intermitente	
Periódica ou de curta duração	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano

* Reposição regular contínua é definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano (85% da intenção de tratar)

[†] Determinada por meio de exame físico e/ou testes de imagem

[‡] Determinada por meio de exame físico e radiografia simples da(s) articulação(ões) afetada(s)

Fonte: Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (2015) (3)

1.5.1.1. Profilaxia de episódios de sangramento

O tratamento profilático consiste no uso regular de CFCs para manutenção dos níveis de FVIII, mesmo na ausência de hemorragias, visando prevenir os episódios de sangramentos. O tratamento profilático se subdivide em três modalidades: 1) profilaxia primária, tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta, iniciado na ausência de doença articular osteocondral e antes da ocorrência da segunda hemartrose e dos 3 anos de idade, por período superior a 45 semanas por ano; 2) profilaxia secundária, que pode ser de longo prazo quando o tratamento de reposição é administrado de maneira periódica e ininterrupta por mais de 45 semanas por ano, iniciada após duas hemartroses e na ausência de doença articular osteocondral, ou de curto prazo (ou intermitente) quando o tratamento de reposição é administrado de maneira intermitente por tempo determinado por menos de 45 semanas por ano, em geral para tratamento de sangramentos frequentes; e 3) profilaxia terciária, tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta (>45 semanas por ano) iniciado após a instalação de doença articular.

Com o objetivo de orientar o tratamento profilático de crianças acometidas por hemofilia grave, com doses escalonadas do fator, para prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica, reduzir outros sangramentos e melhorar a qualidade de vida, foi implementado o protocolo de uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave (17) no Sistema Único de Saúde (SUS), voltado aos pacientes pediátricos (<3 anos de idade). O tratamento com doses escalonadas preconiza três estágios (Quadro 4).

O tratamento é iniciado com a dose de 50 UI por Kg de concentrado de FVIII uma vez por semana (Estágio A). Recomenda-se que a dose seja escalonada do Estágio A para o Estágio B, em que a dose deve ser aumentada para 30 UI/kg duas

vezes por semana, após ocorrer 2 hemartroses na mesma articulação dentro de 3 meses consecutivos e/ou 3 hemartroses em qualquer articulação em qualquer período de tempo e/ou 3 sangramentos dentro de 3 meses consecutivos. Se, na vigência do tratamento referente ao Estágio B, ainda ocorrer pelo menos um dos eventos mencionados, a dose deve ser aumentada 25 UI/kg três vezes por semana (Estágio C). Se o sangramento persistir, recomenda-se aumentar 5 UI por Kg, sem alterar a frequência. (Quadro 4). A profilaxia deve ser realizada até os 18 anos de idade, com posterior avaliação da continuidade pela equipe multiprofissional, em conjunto com o paciente (17)

Quadro 4. Esquema de profilaxia primária com dose escalonada

Estágio	Descrição
A	50 UI por Kg, uma vez por semana
B	30 UI por Kg, duas vezes por semana (intervalo mínimo de dois dias entre as doses)
C	25 UI por Kg, três vezes por semana, em dias alternados (aumentar 5 UI por Kg se houver persistência do sangramento)

A dose deverá ser arredondada (para mais ou para menos) para o valor mais próximo daquele disponível nos frascos.

Fonte: Protocolo de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave, 2014 (17).

1.5.1.2. Tratamento de episódios de sangramento

O tratamento episódico consiste na administração de FVIII somente após um episódio hemorrágico. Depende do quadro clínico (Tabela 2) e se baseia na seguinte fórmula:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator VIII} = \text{peso (kg)} \times \frac{\Delta}{2}$$

onde: Δ = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno.

A terapia de reposição segundo o tipo de sangramento está descrita na Tabela 2 (3).

Tabela 2. Tratamento das intercorrências hemorrágicas na hemofilia A

Tipo de hemorragia	Nível desejado de reposição de fator VIII em UI/kg (%)	Duração da reposição em dias*
- Hemartrose - Hematoma muscular de pequena monta	15–25 (30–50)	1 a 3; prolongar se necessário
- Hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica	I: 25–40 (50–80)	1 a 2
	M: 15–30 (30–60)	3 a 5. Após, manter esquema de profilaxia**

- Hematoma iliopsoas com compressão neurológica ou hematoma volumoso ou retroperitônio	I: 40–50 (80–100)	1 a 7
	M: 15–30 (30–60)	3 a 7. Após, manter esquema de profilaxia**
- Trauma craniano/ sistema nervoso central	I: 40–50 (80–100)	1 a 7
	M: 25 (50)	8 a 21. Após, manter esquema de profilaxia ³
- Região cervical	I: 40–50 (80–100)	1 a 7
	M: 15–25 (30–50)	8 a 14
- Gastrointestinal	I: 40–50 (80–100)	1 a 7
	M: 25 (50)	8 a 14
- Sangramento cutâneo ou mucoso (epistaxe, equimoses)	0–15 (0–30)	Dose única
- Hematúria	15–25 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	1 a 3 (manter hidratação e repouso até controle da hematúria)
- Ferimento corto-contuso	0–25 (0–50)	Dose única
- Ferimento profundo	15–25 (30–50)	1 a 5

Fonte: Adaptado do Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, 2015 (3) * tempo de tratamento depende da avaliação clínica. **manter profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração por até 3 meses). ³ hemorragia intracraniana ocorreu após trauma, a profilaxia de curta duração deve ser mantida até 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária/terciária de longa duração.

Segundo o protocolo de uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave (17), todas as hemartroses em hemofilia A devem ser tratadas na dose de 30 UI/kg de concentrado de FVIII no dia do sangramento; e na dose de 15 UI/kg nos dois dias seguintes. Nos demais tipos de episódios hemorrágicos, a diretriz descreve que as recomendações do manual de tratamento de coagulopatias hereditárias do Ministério da Saúde de 2005 (18) devem ser seguidas (documento já atualizado pelo Manual Hemofilia previamente descrito).

1.5.1.3. Profilaxia para procedimentos e cirurgias

Segundo o Manual de Hemofilia, os procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser sempre precedidos de avaliação prévia de presença e quantificação de inibidor, status sorológico do paciente e função hepática para uma programação adequada, tanto do ponto de vista hemostático, metabolização dos medicamentos anestésicos, como para profilaxia de infecção e hemovigilância. As recomendações são específicas para cada porte de cirurgia. A execução de procedimentos médicos invasivos e odontológicos também deve levar em conta o diagnóstico do paciente e a interação entre os profissionais envolvidos é fundamental para limitar os sangramentos.

1.5.2. World Federation of Haemophilia, 2020 (4)

A diretriz de 2020 da WFH (4) descreve que os CFCs são o tratamento de escolha para indivíduos com hemofilia, uma vez que são seguros e eficazes para tratar e prevenir sangramentos. Os principais tipos de CFCs são produtos derivados de plasma e produtos recombinantes. A escolha entre as classes deve ser realizada com base em critérios locais, incluindo disponibilidade, custo e preferências do paciente. Essa diretriz foi endossada pela International Society on Thrombosis and Haemostasis (19), Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, European Haemophilia Consortium, e National Hemophilia Foundation (EUA) (20).

1.5.2.1. Profilaxia de episódios de sangramento

Para pacientes com hemofilia A grave, a diretriz recomenda profilaxia individualizada que leve em consideração o fenótipo de sangramento, o estado das articulações, a farmacocinética (PK) individual e a autoavaliação e preferência do paciente. A diretriz recomenda o início precoce da profilaxia com CFCs (FVIII de meia-vida padrão ou estendida) ou outro(s) agente(s) hemostático(s) antes do início da doença articular e, idealmente, antes dos três anos de idade (Quadro 5). A profilaxia regular de longo prazo é recomendada como tratamento padrão para prevenir hemartrose e outros sangramentos espontâneos e de escape, manter a saúde musculoesquelética e promover qualidade de vida dos pacientes acometidos. Quando a profilaxia não é viável, a terapia episódica é um tratamento essencial para hemorragias agudas, entretanto não evita danos nas articulações a longo prazo. A diretriz descreve que a profilaxia é sempre recomendada sobre a terapia episódica. No caso de adolescentes e adultos com evidência de dano articular e que ainda não iniciaram profilaxia, a diretriz recomenda o início da profilaxia terciária (Quadro 5).

Quadro 5. Profilaxia de fator convencional para hemofilia A com base em quando é iniciada

Profilaxia	Descrição
Primária	Profilaxia contínua regular, iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada por exame físico e / ou estudos de imagem, e antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente; início antes dos 3 anos de idade.
Secundária	Profilaxia contínua regular, iniciada após 2 ou mais sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular; início com 3 anos de idade ou mais.

Terciária	Profilaxia contínua regular, iniciada após o início da doença articular documentada. A profilaxia terciária normalmente se aplica à profilaxia iniciada na idade adulta.
------------------	--

Fonte: Adaptado de *World Federation of Haemophilia*, 2020 (4).

Existem regimes fixos e regimes personalizados de profilaxia. Os regimes padronizados podem ser classificados como profilaxia de alta dose, dose intermediária e dose baixa (Quadro 6). Os regimes de profilaxia personalizados são criados de acordo com as necessidades de cada paciente; isso significa que os indivíduos recebem um regime de profilaxia adaptado às suas necessidades, ao invés de um regime genérico. Idealmente, isso permite que a "quantidade certa de profilaxia seja dada ao paciente certo". Isso tem o potencial de alocar CFCs com mais eficiência, de modo que não sejam "desperdiçados" em pacientes que podem não exigir tanto e, ainda assim, não serão negados a pacientes que precisam de mais. A profilaxia pode ser individualizada de duas maneiras, usando a farmacocinética e utilizando critérios clínicos (Quadro 7).

Quadro 6. Definição, vantagens e desvantagens dos regimes de profilaxia padronizados segundo a *World Federation of Haemophilia*

Regime	Vantagens	Desvantagens
<u>Alta dose/alta frequência</u> Administração de geralmente 25-40 UI/kg por dose administrada em dias alternados ou 3 vezes por semana	Garante que, em média, os pacientes com hemofilia terão níveis mensuráveis de FVIII em todos os momentos; ou seja, níveis acima de 1 UI/dL (1%). Garante que praticamente todos os indivíduos recebam tratamento suficiente para prevenir praticamente todos os sangramentos. Atinge taxas de sangramento articular anuais mais baixas e melhores resultados articulares em longo prazo. Oferece benefícios para indivíduos muito ativos.	Pode estar associado a questões de adesão e conveniência devido ao aumento da demanda de infusão nos pacientes. Está associado à maior utilização do fator e, conseqüentemente, ao maior custo. Resulta em altas necessidade de dispositivos de acesso venoso central ou ocorrência de fistulas arteriovenosas. Pode tratar excessivamente alguns indivíduos que têm um fenótipo mais brando, o que pode afetar negativamente a adesão. Não é ideal para países com recursos limitados.
<u>Dose intermediária/frequência intermediária</u> Administração de geralmente 15-25 UI/kg por dose administrada em dias	Reduz as taxas anuais de sangramento nas articulações em aproximadamente 90% a <1 por ano.	Resulta em subtratamento de alguns pacientes. Leva a resultados musculoesqueléticos um pouco piores em longo prazo.

alternados ou 3 vezes por semana	É menos caro do que a profilaxia de alta dose e, conseqüentemente, acessível em mais países. Oferece qualidade de vida e taxas de participação em atividades comparáveis à profilaxia de alta dose. Pode ser melhor para adolescentes e adultos.	
<u>Dose baixa/Baixa frequência</u> Administração de geralmente 10-15 UI/kg 2-3 vezes por semana.	É o menos caro dos regimes fixos e, conseqüentemente, acessível em mais países. Reduz a incidência de sangramento em ~ 80% ou mais em comparação com a terapia episódica e pode atingir taxas anuais de sangramento nas articulações de cerca de <3 por ano 20.	Tem efeito desconhecido de longo prazo sobre os resultados musculoesqueléticos que são provavelmente piores do que aqueles alcançados com regimes de dose intermediária / alta

Fonte: Adaptado de World Federation of Haemophilia, 2020 (4).

Quadro 7. Formas de individualização da profilaxia, suas vantagens e desvantagens segundo a World Federation of Haemophilia

Forma de personalização	Vantagens	Desvantagens
<u>Farmacocinética</u> Envolve a realização de pelo menos uma avaliação farmacocinética mínima dos pacientes e, em seguida, o ajuste da dose / frequência das infusões de fator a fim de atingir em cada paciente um nível mínimo de fator predeterminado.	Reconhece que os pacientes com hemofilia têm processamento farmacocinético diferente do fator o que terá impacto nas necessidades de profilaxia. Combina as necessidades percebidas à quantidade de CFCs administrada ao paciente, garantindo que cada paciente receba uma quantidade suficiente de tratamento para atingir níveis de fator semelhantes. Não força os pacientes a apresentar sangramentos para demonstrar sua necessidade de profilaxia. Pode resultar em economia substancial no consumo de fator, pois os pacientes receberiam as quantidades específicas e necessárias para atingir níveis mínimos de fator.	Requer que os pacientes sejam submetidos a pelo menos uma avaliação farmacocinética. Requer experiência na interpretação de resultados de PK. Concentra-se apenas em um atributo que contribui para o sangramento (PK do fator) e ignora outras diferenças entre os pacientes, incluindo os níveis de atividade física. A participação esportiva pode ser melhor apoiada pela atenção aos níveis dos fatores no momento da participação, em vez de apenas pelos níveis mínimos do fator. Pode levar ao tratamento excessivo em alguns pacientes que podem ter bons resultados com níveis mínimos de fator mais baixos

	Permite individualizar a profilaxia com o envelhecimento à medida que a PK muda com a idade do paciente. Avaliações de PK exigirão repetição com o envelhecimento.	e pode levar ao subtratamento de alguns pacientes (por exemplo, pacientes muito ativos) que podem precisar de níveis mínimos de fator mais elevados.
<p><u>Fatores clínicos (fenótipo de sangramento e padrões de atividade física)</u></p> <p>Envolve a seleção de um regime inicial, que pode ter qualquer frequência, e os pacientes são monitorados cuidadosamente quanto a sangramento. A dose e a frequência são ajustadas (aumentadas ou diminuídas) conforme necessário para suprimir o sangramento clínico excessivo com a intensidade mínima de profilaxia.</p>	<p>Reconhece que os pacientes com hemofilia são heterogêneos, não apenas no com relação a FK do fator, mas em muitos outros aspectos (alguns desconhecidos) que contribuem para o sangramento e os resultados musculoesqueléticos.</p> <p>Combina melhor a quantidade de profilaxia às necessidades do paciente, potencialmente economizando em um nível populacional uma certa quantidade de CFCs Adequado para estágios de transição na vida, por exemplo, profilaxia crescente na primeira infância; profilaxia descalonada na idade adulta.</p> <p>Permite que crianças muito pequenas se acostumem a receber infusões IV ao escalar a profilaxia e pode permitir evitar a necessidade de dispositivos de acesso venoso central</p>	<p>Força os pacientes a apresentar sangramentos para demonstrar seu fenótipo de sangramento e necessidades de profilaxia. Depende muito dos critérios de sangramento usados para ajustar o tratamento. Embora alguns pacientes possam tolerar alguns sangramentos sem lesão articular de longo prazo, outros pacientes (principalmente crianças) são muito mais suscetíveis; nesses pacientes, mesmo um ou alguns sangramentos podem contribuir para o dano articular a longo prazo. Coloca os pacientes em risco de um sangramento grave (por exemplo, hemorragia intracraniana) enquanto escalonam a profilaxia. Requer adaptação constante da profilaxia aos padrões de atividade física, o que pode ser difícil se os padrões de atividade física mudarem com frequência.</p>

PK, farmacocinética (do inglês, *pharmacokinetics*)

Fonte: Adaptado de *World Federation of Haemophilia*, 2020 (4).

1.5.2.2. Tratamento de episódios de sangramento (tratamento sob demanda)

As principais características clínicas da hemofilia são hemorragias espontâneas e/ou traumáticas prolongadas, mais comumente dentro do sistema musculoesquelético e sangramento predominantemente intra-articular nas grandes articulações sinoviais, ou seja, tornozelos, joelhos e cotovelos, e frequentemente no ombro, punho e articulações do quadril. O sangramento hemofílico também é comum em músculos e tecidos moles da mucosa, e menos comum em outros tecidos moles, cérebro e órgãos internos. Sem

tratamento adequado, esses sangramentos internos podem levar a complicações graves e até mesmo ameaçar a vida.

Pacientes hemofílicos com hemartrose grave devem ser tratados imediatamente com infusões intravenosas de reposição de CFC, até a resolução do sangramento. Pacientes com sangramento articular moderado ou leve devem receber uma infusão intravenosa de CFC, com repetição caso haja indicação clínica, dependendo da resolução do sangramento. Caso o sangramento continue nas próximas 6-12 horas, recomenda-se avaliação diagnóstica por meio de testes de fator e/ou intensificação da terapia de reposição.

A resposta ao tratamento é demonstrada por uma diminuição da dor e do inchaço, com aumento na amplitude de movimento da articulação. As definições listadas no Quadro 8 são recomendadas para a avaliação da resposta ao tratamento de uma hemorragia grave.

Quadro 8. Definições de resposta ao tratamento

Descrição	
Excelente	Alívio completo da dor e/ou resolução completa dos sinais de sangramento contínuo após a infusão inicial em 8 horas, não requerendo qualquer terapia de reposição de fator adicional em 72 horas após o início do sangramento
Boa	Alívio significativo da dor e/ou melhora nos sinais de sangramento em aproximadamente 8 horas após uma única infusão, entretanto exigindo mais de 1 dose de terapia de reposição de fator em 72 horas para resolução completa
Regular	Alívio modesto da dor e/ou melhora nos sinais de sangramento em aproximadamente 8 horas após a infusão inicial, exigindo mais de 1 infusão em 72 horas, entretanto sem resolução completa
Ruim	Melhoria ausente ou mínima, ou piora da condição, em aproximadamente 8 horas após a infusão inicial

Válido para pacientes em uso de CFC de meia-vida padrão. Fonte: Adaptado de *World Federation of Haemophilia*, 2020 (4).

1.5.2.3. Cirurgias e procedimentos diagnósticos invasivos

Segundo a diretriz, cirurgia para pacientes com hemofilia requer planejamento adicional e interação com a equipe de saúde em comparação com o que é necessário para outros pacientes. O anestesiológico deve ter experiência no tratamento de

64

pacientes com distúrbios hemorrágicos. A cirurgia deve ser agendada no início da semana e no início do dia para o melhor suporte laboratorial e de banco de sangue, se necessário. Quantidades adequadas de CFCs devem estar disponíveis para a cirurgia em si e para manter uma cobertura adequada no pós-operatório pelo período de tempo necessário para a cura e/ou reabilitação. A dosagem e a duração do CFC ou outra cobertura hemostática dependem do tipo de cirurgia realizada e do tempo de meia-vida do CFC utilizado - cirurgias de grande porte podem necessitar de picos elevados de FC por até duas semanas após o procedimento. O tratamento com CFCs ou outros agentes hemostáticos deve ser considerado antes de procedimentos diagnósticos invasivos, como punção lombar, gasometria arterial ou qualquer endoscopia com biópsia.

1.5.2.4. Uso de fator VIII de meia vida estendida

Segundo a diretriz, a frequência de infusões de CFCs de meia-vida padrão está associada à uma baixa adesão aos regimes de profilaxia. As taxas anualizadas de sangramento (ABR, do inglês *annualized bleeding rate*) nem sempre são zero com a profilaxia com CFCs de meia-vida padrão, e a doença articular ainda pode ocorrer em adultos jovens. Para endereçar esses problemas foram desenvolvidos FCs de meia-vida estendida.

Dois métodos são utilizados para aumentar a meia-vida dos FCs: a fusão e a PEGlação. Na tecnologia de fusão, o FC é ligado à uma proteína de longa meia-vida, como por exemplo a imunoglobulina G. A tecnologia de PEGlação consiste em aumentar a meia-vida do FC ao liga-lo covalentemente a uma ou mais cadeias de polietileno glicol (PEG). A conjugação de PEG aumenta o tempo de circulação de FVIII principalmente ao proteger contra a digestão enzimática e bloquear a interação com receptores de depuração (21).

No geral, os CFCs de meia-vida estendida permitem que as pessoas com hemofilia reduzam o número de infusões necessárias e ainda assim atinjam níveis de proteção semelhantes aos CFCs de meia-vida padrão, ou permitem que aumentem seus níveis de fator e alcancem níveis mais altos de proteção contra sangramento com um número semelhante de infusões, ou uma combinação de ambos. Os benefícios dos CFC de meia-vida estendida são apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Benefícios das formulações de CFCs de meia-vida estendida

Benefícios da menor frequência de infusão	Benefícios de níveis mínimos de fator mais elevados
--	--

Menos visitas clínicas ou visitas de enfermagem domiciliar ao iniciar pacientes em profilaxia, possivelmente levando a um início mais precoce da profilaxia	Profilaxia mais eficaz – Maior nível de prevenção de hemorragias (ambas as micro-hemorragias clinicamente evidentes e subclínicas) enquanto se mantem esquemas de dosagem similares
Menor necessidade de dispositivos de acesso venoso central, levando a alguma economia de custos e redução da morbidade	Nível potencialmente maior de participação em esportes (possivelmente incluindo esportes que tradicionalmente foram desencorajados) sem incorrer em um risco substancialmente aumentado de sangramento.
Esquemas de infusão menos pesado (dias e horários de dosagem): <ul style="list-style-type: none"> • menos infusões matinais • menos infusões nos dias de trabalho / escola 	
Aumento do uso de profilaxia entre pacientes que não fazem profilaxia	

Fonte: Extraído de World Federation of Haemophilia. 2020 (13)

Dessa forma, a diretriz recomenda a profilaxia com CFC de meia-vida estendida para pacientes com fenótipo grave de hemofilia A em doses e intervalos de dosagem suficientes para prevenir hemartroses e sangramento espontâneo e de escape e preservar a função articular.

1.6. Utilização de CFC VIII no Brasil e em países com sistema de saúde universal

Os dados preliminares do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019, disponível no site da Federação Brasileira de Hemofilia, revelam que, no Brasil, em 2019, a maior utilização do FVIII ocorreu na categoria de profilaxia secundária, correspondendo a 63,35% do uso do produto, seguido pela Dose Domiciliar com 17,37%. É importante ressaltar que a profilaxia primária, preconizada pelo Manual de Hemofilias do Ministério da Saúde correspondeu à quarta categoria de uso de FVIII (3,23%), provavelmente devido ao perfil etário da população (8). Vale ressaltar também que essa proporção aumentou com relação ao último dado publicado, de 2016, quando a profilaxia primária correspondia à sexta categoria mais utilizada (2,09%) (9) Com relação ao consumo pelas regiões geográficas, foram observadas variações que possivelmente refletem diferenças nas situações socioeconômicas dos pacientes e as diferentes situações de logística e infraestrutura dos Centros de Tratamento de Hemofilias (Tabela 3) (8).

Tabela 3. Proporção de distribuição de concentrado de fator VIII por categoria de dispensação no país e por região, 2019

FVIII	Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul	Brasil
Tratamento	4,42%	4,59%	11,07%	7,02%	4,40%	6,00%
Ambulatorial						
Tratamento Hospitalar	2,10%	3,47%	1,88%	1,81%	2,07%	2,31%
Tratamento de Continuidade	1,39%	5,73%	1,41%	1,17%	3,89%	2,86%
Dose Domiciliar*	10,73%	14,24%	31,59%	22,63%	8,75%	17,37%
Imunotolerância	0,87%	6,12%	5,62%	3,89%	6,74%	4,49%
Profilaxia Primária	5,21%	1,87%	4,83%	2,55%	5,04%	3,23%
Profilaxia Secundária	75,29%	63,97%	43,58%	60,53%	69,09%	63,35%
Outras	0,00%	0,00%	0,02%	0,23%	0,00%	0,10%

* O Programa Dose Domiciliar foi instaurado em 1999 para disponibilizar doses de FVIII para os pacientes manterem em casa para possibilitar o tratamento o mais rápido possível de sangramentos.

Fonte: Prévia do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019 (8)

As quantidades de FVIII utilizados no Brasil e em países com sistema de saúde universais em 2019 são apresentados na Tabela 4. Utilização de FVIII no Brasil e em países com sistema de saúde universal selecionados* em 2019 Tabela 4. O total de Unidades Internacionais (UIs) de fator VIII calculado inclui produtos derivados do plasma, recombinantes de meia-vida padrão e recombinantes de meia-vida estendida. O número per capita divide o total de UIs usadas pela população total do país. Isso dá uma indicação da quantidade de produto sendo usado em um país, mas não pode ser usado para determinar o nível de atendimento para pacientes individuais (10). É possível observar que o país segue a tendência de maior uso de fator recombinante e que, dentre os países selecionados, é o único que não oferece fator recombinante de meia-vida estendida.

Tabela 4. Utilização de FVIII no Brasil e em países com sistema de saúde universal selecionados* em 2019

	Brasil	Austrália	Canadá	França	Nova Zelândia	Portugal	Reino Unido
Factor VIII UI total	909.376.000	193.931.300	329.806.823	500.250.250	27.539.750	56.985.500	603.219.196
Fator VIII derivado de plasma	226.973.000	21.590.250	45.738.359	41.613.500	2.935.000	14.020.000	9.320.025
Fator VIII recombinante	682.403.000	137.879.300	214.946.234	240.531.750	15.930.250	36.007.500	499.858.287
Fator VIII recombinante - meia-vida estendida	-	34.461.750	69.122.230	218.105.000	8.674.500	6.958.000	94.040.884
Porcentagem total de plasma derivado	25	11	14	8	11	25	2
Porcentagem total recombinante	75	71	65	48	58	63	83
Porcentagem total de meia-vida estendida	-	18	21	44	31	12	16

Fator VIII per capita	4.309	7.646	8.774	7.46	5.601	5.549	9.026
-----------------------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------

* Os países foram selecionados de acordo com a cesta de países recomendada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED como fonte de preços internacionais de medicamentos mais o Reino Unido. A Espanha e a Itália não participaram da pesquisa. Fonte: Annual Global Survey (2020) (10)

1.7. Carga da doença

A hemofilia está associada a custos diretos de hospitalizações, consultas ambulatoriais e tratamentos com medicamentos, bem como custos indiretos elevados de produtividade reduzida e absenteísmo do trabalho e de atividades escolares (22). De fato, os custos de saúde para hemofilia nos Estados Unidos é de USD 59.101 para casos leves e USD 84.363 para casos moderados. Nos casos de hemofilia grave, o custo é de USD 201.471 com uso de tratamento episódico e de USD 301.392 com uso de tratamento profilático. O fator de coagulação contribui com 54% dos custos totais em hemofilia leve e até 94% em hemofilia grave recebendo profilaxia (23).

Além disso, a hemofilia incorre em custos intangíveis, incluindo redução da qualidade de vida, dor e desgastes emocional e físico do paciente e cuidadores (22). Os resultados do estudo epidemiológico HAEMOCare mostraram que a maioria dos indivíduos com hemofilia grave apresenta problemas relacionados a dor/desconforto (65,2%) e mobilidade (56,4%) (24). No estudo da *Hemophilia Experiences, Results and Opportunities* (HERO), indivíduos com hemofilia moderada a grave relataram serem acometidos por diversas comorbidades relacionadas à doença, como artrite óssea ou esquelética, dor crônica, infecções virais, e ansiedade ou depressão (25).

Em um estudo semelhante ao HERO, conduzido no Brasil (100 adultos e 100 cuidadores), 64% dos indivíduos relataram dor extrema ou moderada. O tratamento para depressão ou ansiedade foi relatado por 18% dos indivíduos com hemofilia e por 29% dos cuidadores. Observou-se uma taxa de empregabilidade menor nos indivíduos com hemofilia no Brasil do que nos países incluídos no estudo HERO original (51% vs 60%); 71% dos pacientes afirmaram que a hemofilia apresenta um impacto negativo em seu trabalho (26).

1.8. Necessidades não atendidas

O tratamento de hemofilia A no SUS é atualmente realizado pela infusão de FVIII derivado do plasma ou recombinante de meia-vida padrão. Como em toda a

farmacoterapia, a adesão ao tratamento é fundamental para que os benefícios esperados sejam alcançados. Na hemofilia grave, por exemplo, a adesão sustentada à terapia de reposição de fator é necessária para prevenir o sangramento espontâneo devido à meia-vida relativamente curta dos FVIII atualmente disponíveis (27). A adesão sustentada à terapia também está relacionada a diminuição do número sangramentos articulares, dor, e absenteísmo escolar e laboral (28,29). Estudo realizado especificamente com crianças revelou que boa adesão ao tratamento está relacionada à melhor qualidade de vida (30)

Em geral, considera-se uma adesão excelente ao tratamento como a administração de pelo menos 75% -80% das doses/medicamentos prescritos (31–35). Diversos estudos tem demonstrado que a adesão à profilaxia é pobre no mundo real (Quadro 10). Estudo brasileiro com 29 pacientes com hemofilia A ou B acompanhados em dois Centros de Terapia de Hemofilia revelou baixa adesão ao tratamento de profilaxia (36).

Quadro 10. Taxas de adesão à profilaxia relatadas pelo paciente

Referência	Fonte de dados	Idade	Definição de adesão	Adesão relatada
(37)	Pesquisa	1-18 anos de idade	Infusão de mais de 75% das infusões prescritas	58,8%
(38)	Pesquisa	Crianças e adultos	Infusão de mais de 80% das infusões prescritas	73%
(39)	VERITAS-Pro*	Adolescentes	Escore ≥ 57	30%
(40)	Registros na farmácia	Crianças e adultos	Dias cobertos/dias observados $\geq 60\%$	Adesão ocorreu em 50% das vezes
(35)	Registros de infusão	Crianças e adultos	Mais de 67% semanas de infusão	Crianças: 26 Adultos: 39
(41)	Registros de infusão	Adultos, 18-56 anos	Sistema de pontuação do estudo para avaliar a adesão com frequência e dosagem	Adesão mediana à frequência: 76% Adesão mediana à dosagem: 93%

(29)	Ensaio clínico randomizado, registros de infusão	6 meses-6 anos	Não definido	Adesão média: 96% (2/32 tiveram problemas com o esquema de infusão)
------	--	----------------	--------------	---

* questionário de auto-preenchido ou preenchido pelos pais que consiste em 24 perguntas em seis subescalas (Tempo, Dose, Planejar, Lembrar, Pular, Comunicar) de quatro itens (42)
Extraído de Thornburg e Duncan (2017) (28)

Existem vários tipos de barreiras à adesão relacionadas ao paciente, à doença, ao tratamento, ao sistema de saúde e/ou a variáveis socioeconômicas. Um dos fatores importantes para a adesão ao tratamento é o esquema posológico (28). A meia-vida dos FVIII atualmente disponíveis varia em torno de 08 a 12 horas (3,43,44), requerendo infusões semanais frequentes a cada dois ou três dias para manter o nível mínimo de FVIII de pelo menos 1%. Os fatores de coagulação de meia-vida estendida, que necessitam de infusões menos frequentes, podem melhorar a adesão (28). Desta forma, a disponibilização de produtos FVIII com meia-vida prolongada ofereceria opções terapêuticas adicionais para os indivíduos com hemofilia A, permitindo uma redução na frequência de infusões profiláticas com potencial de melhorar a adesão ao tratamento.

A adesão (influenciada dentre outras causas, pela dificuldade de acesso venoso, não adesão à profilaxia, ausência de motivação, entre outras) é de crítica importância para o tratamento profilático em pacientes com hemofilia, pois quando a profilaxia é realizada e de modo adequado há redução dos sangramentos articulares e outras hemorragias, diminuindo o risco de lesão articular (29,30,35). A adesão à profilaxia é fundamental ao tratamento do paciente hemofílico, pois está associada à menor número de faltas escolares e no trabalho, melhora de escores de estado de saúde, diminuição da dor e maiores escores de qualidade de vida, aferidos por escores específicos para hemofilia, bem como o início precoce de profilaxia, antes de sangramentos articulares garante melhor eficácia do tratamento (28).

Neste cenário, o Adynovate® (alfaruriocogúe pegol) foi desenvolvido como uma forma PEGuilada de um fator anti-hemofílico recombinante de terceira geração (alfaoctocogúe – Advate®), visando reduzir o número de infusões semanais necessárias para o tratamento de indivíduos com hemofilia A (45). Aliado a isso, a personalização do tratamento tem o potencial de melhorar a efetividade e a experiência do paciente com o tratamento. Para isso a Takeda possui o dispositivo MyPKFit, que pode mapear a farmacocinética dos pacientes em tratamento com Adynovate®, suportando a

individualização no tratamento da Hemofilia A. A Takeda já disponibiliza gratuitamente o MyPKFit para o tratamento com Advate®.

Propõe-se a incorporação do alfaruiotocogue pegol para o tratamento de profilaxia, sob demanda e perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A.

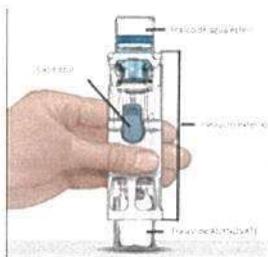
1.9. Descrição da Tecnologia (46)

1.9.1. Indicação, contraindicações, forma farmacêutica

Adynovate® (alfaruiotocogue pegol) é indicado para crianças e adultos com hemofilia A, para o tratamento e controle por demanda de episódios de hemorragia, tratamento perioperatório e profilaxia de rotina para reduzir a frequência de episódios de hemorragia (47). Está disponível na forma de pó liofilizado para solução, em frascos de uso único contendo 250, 500, 750, 1.000, 1.500, 2.000 ou 3.000 UI. Contém um kit para uso exclusivo na administração do medicamento composto por 1 escalpe para infusão, 1 seringa descartável, 2 leços com álcool e 2 curativos.

As apresentações de 250, 500, 750, 1000 e 1500 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 2 mL e as apresentações de 2000 e 3000 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 5 mL. Além disso, é fornecido um sistema de reconstituição, o BAXJECT III (Figura 3).

Figura 3. Sistema de reconstituição BAXJECT, fornecido em todas as apresentações de Adynovate



Fonte: Bula do medicamento (46). É apresentado o terceiro passo para a reconstituição do medicamento, que consiste de cinco passos.

O medicamento é contraindicado para pacientes que já apresentaram reação anafilática anterior ao Adynovate[®], à molécula original (Advate[®]), à proteína de camundongo ou hamster ou aos excipientes de Adynovate[®].

1.9.2. Posologia e modo de administração

A administração é realizada por via intravenosa, após a reconstituição, por um período menor ou igual a 5 minutos (taxa máxima de infusão de 10 mL/minuto). A dose de Adynovate[®] é calculada com base no achado empírico de que uma unidade internacional de Adynovate[®] por peso corporal em kg aumenta o nível de fator VIII no plasma por 2 UI por dL de plasma. A seguinte fórmula deve ser utilizada para estimar o pico *in vivo* esperado no nível de FVIII expresso em UI por dL (ou % do normal) e a dose para alcançar um aumento de pico *in vivo* desejado no nível de fator VIII:

$$\text{Aumento estimado de FVIII} = \left(\frac{\text{dose total em UI}}{\text{peso corporal em Kg}} \right) \times 2$$

Essa fórmula é um rearranjo da equação fornecida pelo Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015 (vide seção Guias de Prática Clínica).

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Na Tabela 5 é fornecido um guia para administração de Adynovate[®] para o tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia. Mantém-se o nível de atividade de fator VIII no plasma em ou acima dos níveis plasmáticos descritos (em UI por dL ou % do normal).

Tabela 5. Posologia para tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Tipo de Hemorragia	Nível Alvo de Fator VIII (UI/dL ou % do normal)	Dose ^a (UI/kg)	Frequência (horas)	Duração da Terapia
Menor Hemartrose precoce, hemorragia muscular leve, ou episódio de hemorragia oral leve.	20-40	10-20	12-24	Até a hemorragia ser resolvida

Moderada Hemorragia muscular, hemorragia moderada à cavidade oral, hemartrose definitiva, e trauma conhecido.	30-60	15-30	12-24	Até a hemorragia ser resolvida
Grave Hemorragia gastrointestinal significativa, hemorragia intracraniana, intra- abdominal ou intratorácica, hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia nos espaços retrofaringeos ou retroperitoneais ou bainha iliopsoas, fraturas, trauma da cabeça.	60-100	30-50	8-24	Até a hemorragia ser resolvida.

^a Dose (UI/kg) = Elevação de fator VIII desejada (UI/dL ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Fonte: Extraído da bula do medicamento (46)

Tratamento perioperatório

Na Tabela 6 é fornecido um guia para administração de Adynovate® durante cirurgia (tratamento perioperatório). Deve ser considerada a manutenção de uma atividade de fator VIII na variação alvo ou acima desta.

Tabela 6. Administração para tratamento perioperatório

Tipo de Cirurgia	Nível de Fator VIII Necessário (% do normal ou UI/dL)	Dose (UI/kg)	Frequência (horas)	Duração do Tratamento
Pequeno Porte Incluindo extração de dente	60-100	30-50	Dentro de uma hora antes da cirurgia. Repetir após 24 horas, se necessário	Dose única ou repetida conforme necessário até a hemorragia ser resolvida.
Grande Porte Cirurgia intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, cirurgia de prótese de articulação	80-120 (pré e pós-operatória)	40-60	Dentro de uma hora antes da cirurgia alcançar 100% de atividade. Repetir a cada 8 a 24 horas (6 a	Até cicatrização adequada de ferida

			24 horas para pacientes com < 12 anos de idade) para manter a atividade de FVIII dentro da variação alvo	
--	--	--	--	--

Fonte: Extraído da bula do medicamento (46)

Profilaxia de rotina

Administrar 40-50 UI por peso corporal em Kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em Kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por Kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente.

1.9.3. Mecanismo de ação

Adynovate® (alfaruriotocogue pegol) é um fator anti-hemofílico humano, sendo desenvolvido como uma forma PEGuilada do fator anti-hemofílico recombinante Advate®. Substitui temporariamente o fator VIII de coagulação ausente, necessário para a hemostasia efetiva em pacientes com hemofilia A. Adynovate® (alfaruriotocogue pegol) apresenta uma meia-vida prolongada por meio da peguilação da molécula original, reduzindo a ligação ao receptor de depuração do fator VIII fisiológico (LRP1).

1.9.4. Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de Adynovate® (alfaruriotocogue pegol) foi avaliada e comparada com Advate® em um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e aberto. Foram considerados 26 indivíduos antes do início do tratamento profilático com Adynovate® e 22 indivíduos após 6 meses de tratamento com Adynovate®. Uma dose única de 45 UI/kg foi utilizada para ambos os produtos. Os parâmetros de PK foram baseados na atividade do FVIII plasmático e são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos de Adynovate® (alfaruriotocogue pegol).

Parâmetros	Pediátrico		Adolescente e Adulto	
	<6 anos (n=14)	6 a <12 anos (n=17)	12 a 18 anos (n=8)	≥18 anos (n=18)
Meia-vida terminal (horas)	11,8 ± 2,43	12,4 ± 1,67	13,43 ± 4,05	14,69 ± 3,79

74

Tempo médio de residência (horas)	17,0 ± 3,51	17,8 ± 2,40	17,96 ± 5,49	20,27 ± 5,23
Depuração [mL/(kg·h)]	3,53 ± 1,29	3,11 ± 0,76	3,87 ± 3,31 (2,73 ± 0,93) ^b	2,27 ± 0,84
Recuperação incremental [(UI/dL)/(UI/kg)]	NA ^a (1,88 ± 0,49)	NA ^a (1,93 ± 0,48)	2,12 ± 0,60	2,66 ± 0,68
AUC _{0-inf} [UI·h/dL]	1.950 ± 758	2.010 ± 493	1.642 ± 752	2.264 ± 729
Vss [dL/kg]	0,97 ± 0,23	1,59 ± 0,34	0,56 ± 0,18	0,43 ± 0,11
Cmax [UI/dL]	NA ^a (115 ± 30)	NA ^a (115 ± 33)	95 ± 25	122 ± 29
Tmax (horas)	-	-	0,26 ± 0,10	0,46 ± 0,29

Dados representados como média Aritmética ± desvio-padrão. IC: intervalo de confiança; AUC: área sob a curva; Vss: volume de distribuição ajustado pelo peso corporal no estado estacionário. Cmax: concentração máxima; Tmax: tempo para atingir a concentração máxima; NA: não aplicável

^aNão aplicável, pois a recuperação incremental e Cmax em crianças foram determinados por PK individual. Os resultados determinados por PK individual estão entre parênteses.

^b Média estimada e SD calculado sem incluir um sujeito cuja estimativa de depuração foi 11,8 mL/(kg·h). A mediana incluindo todos os indivíduos é de 2,78 mL/(kg·h).

Fonte: Bula do medicamento (46)

1.10. Personalização da profilaxia com MyPKFit[®]

MyPKFit[®] é um software/app aprovado pela Anvisa (registro 81609330001), disponibilizado gratuitamente pela Takeda, que possibilita a individualização do tratamento da hemofilia. Atualmente, o software/app já é utilizado por pacientes em tratamento com Advate[®] e permitirá, também, o uso com Adynovate[®]. O sistema utiliza a abordagem Bayesiana para estimar os parâmetros farmacocinéticos individuais utilizados para ajuste de dose e posologia, como a área sob a curva, a concentração máxima, assim como o tempo acima do nível de FVIII previamente estabelecido. Para isso, utiliza informações de farmacocinética populacional e resultados de duas amostras sanguíneas pós-infusão do paciente (48). Esse valor contrasta com a necessidade de 10-11 amostras de sangue obtidas em um período de 32-48 horas (amostras adicionais de até 96 horas ou mais para fator de meia vida estendida) (4).

Como apresentado na seção de Guias de Prática Clínica, a personalização da reposição de FVIII apresenta benefícios dos pontos de vista individual e social. Estudos demonstraram a efetividade do uso das informações geradas pelo MyPKFit[®] (49–52). Um estudo que descreveu a experiência de um centro com o uso do dispositivo em 27 pacientes com idade mediana de 16,1 anos revelou benefícios de MyPKFit[®] com relação à correção de risco descontrolado de sangramento devido a um regime não ajustado,

adequação da profilaxia a uma mudança no estilo de vida, promoção da adesão por meio de programas de infusão adequados (incluindo o espaçamento do tempo das infusões quando possível) e melhora do fenótipo de sangramento naqueles pacientes com hemorragias (51).

Estudo que avaliou 36 pacientes um ano antes e um ano após a utilização de MyPKFit® revelou que diminuição estatisticamente significativa na taxa de sangramento anualizada e na taxa de sangramento articular anualizada. O ajuste de dose foi realizado com a utilização dos parâmetros de farmacocinética fornecidos pelo dispositivo, status articular, risco relativo associado a atividade física e fenótipo de sangramento. A maioria dos pacientes apresentou mudança no consumo de FVIII com o ajuste de dose: a quantidade anual foi reduzida em 18 casos e aumentada em 14 (52).

Estudo retrospectivo com seis crianças revelou que a frequência semanal de infusões foi reduzida em um paciente e foi aumentada em três crianças. Nas demais crianças, apenas a dosagem foi alterada. O acompanhamento revelou adesão completa ao tratamento, redução dos sangramentos e melhora geral na qualidade de vida (49). Outro estudo avaliou a terapia personalizada de 12 pacientes com hemofilia grave. A frequência semanal de infusões foi reduzida em três pacientes graves, aumentou em quatro e permaneceu a mesma nos outros cinco pacientes. O consumo anual de concentrado foi reduzido em 81,8% dos pacientes. Uma avaliação econômica revelou que tratamento otimizado pode levar a uma economia média anual de € 20.525 (-15,8%) (50). Estes estudos demonstraram que o ajuste de dose com auxílio de MyPKFit® tem o potencial de alocar os recursos de saúde, no caso o FVIII, de forma racional, com aumento e diminuição de doses corretamente dirigidos.

1.11. Comparador

O tratamento profilático e sob demanda da hemofilia A no SUS é baseado na reposição do FVIII deficiente por infusão intravenosa de CFCs derivados do plasma e recombinante de meia-vida padrão (3,12,17). Desta forma, tais opções terapêuticas serão consideradas como tecnologias alternativas ao Adynovate® (alfaruriotocogue pegol) neste dossiê.

2 Evidências científicas

Nesta seção, serão avaliadas e descritas as evidências clínicas de eficácia, efetividade, segurança e qualidade de vida do uso de alfaruriotocogue pegol no tratamento de pacientes com hemofilia A. Para garantia da qualidade da avaliação, o presente documento seguiu as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (53–57), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal, análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

2.1. Pergunta de pesquisa

Para orientar a revisão de literatura, foi formulada a pergunta a seguir:

“O uso alfaruriotocogue pegol é eficaz/efetivo e seguro no tratamento de hemofilia A, quando comparado às opções atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde?”

Com o intuito de tornar a revisão científica transparente e consistente, informamos que, inicialmente, foi formulada uma pergunta PICO para nortear a revisão sistemática da literatura que incluiu os comparadores de alfaruriotocogue pegol atualmente disponíveis no SUS, ou seja, os CFC VIII de meia-vida padrão disponíveis, a fim de seguir as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. Entretanto, nenhum estudo foi identificado. Dessa forma, a pergunta PICO foi reestruturada para possibilitar a inclusão de estudos sem comparador, como se segue:

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com hemofilia A
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Alfaruriotocogue pegol
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Fator VIII recombinante, Fator VIII concentrado preparado de plasma humano, sem comparador
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Eficácia, Efetividade, Segurança e Qualidade de Vida
S	Tipo de estudo (<i>study design</i>)	Ensaio clínico (fase I, II ou III) e estudos observacionais longitudinais.

2.2. Critérios de elegibilidade

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados:

- Estudos que avaliaram pacientes com hemofilia A;

- Estudos que avaliaram o tratamento com alfaruriotocogue pegol nesses pacientes;
- Estudos que avaliaram desfechos de eficácia, efetividade, qualidade de vida e segurança;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados como artigos revisados por pares

2.3. Busca de evidências

Buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *The Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), até 09 de setembro de 2020. As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados estão descritas na Tabela 8. Buscas complementares foram conduzidas em bases de congressos e de sociedades, como *World Federation of Hemophilia* (WFH), Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR); no *clinicaltrials.gov* e em lista de referências de estudos relevantes.

Tabela 8. Estratégia de busca utilizada em cada base de dados

Base	Estratégia	Resultado (09/09/2020)
Pubmed	Intervenção #1 "bax 855"[Supplementary Concept] OR "bax 855"[All Fields] OR "Ruriotocog alfa pegol"[All Fields] OR "ADYNOVI"[All Fields] OR "ADYNOVATE"[All Fields]	24
Lilacs	Intervenção #2 tw:((tw:("bax 855" OR "Ruriotocog alfa pegol" OR "ADYNOVI" OR "ADYNOVATE")))	0
Cochrane	Intervenção #3 bax 855	19
	Intervenção #4 Ruriotocog alfa pegol	8
	Intervenção #5 ADYNOVI	4
	Intervenção #6 ADYNOVATE	1
	(#3 OR #4 OR #5 OR #6)	22
CRD	Intervenção #8 (bax 855 OR Ruriotocog alfa pegol OR ADYNOVI OR ADYNOVATE)	0
Total		46

A busca nas bases de dados foi realizada por um revisor. As duplicidades foram removidas, e foi realizada a primeira triagem (leitura dos títulos/abstracts) para avaliação da elegibilidade dos estudos segundo os critérios de inclusão pré-determinados. Posteriormente, uma segunda triagem com a leitura dos estudos na íntegra foi conduzida, a fim de obter as publicações finais a serem incluídas na análise qualitativa da revisão. Todo o processo de seleção foi realizado pela ferramenta Rayyan.

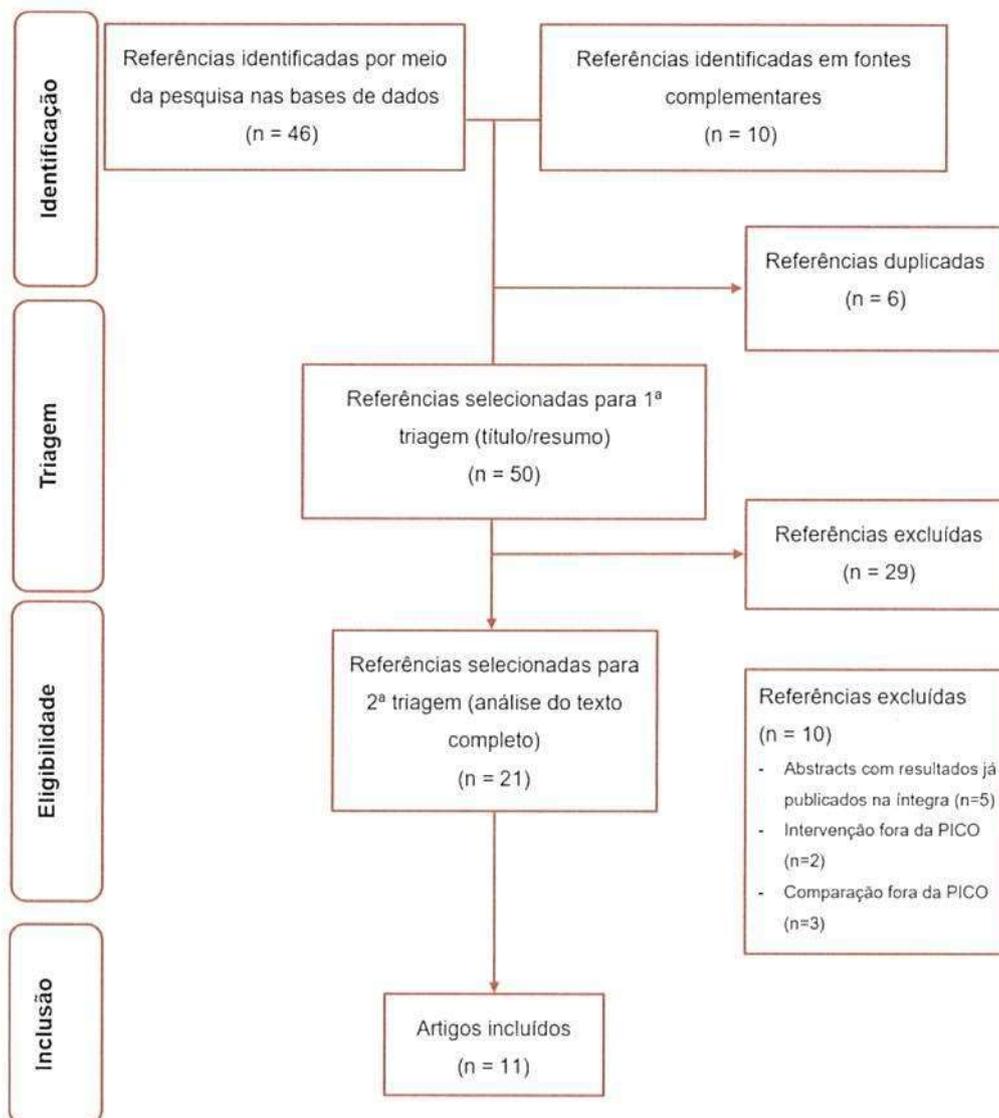
2.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Os dados referentes a autor, ano, desenho de estudo, grupos de tratamento, amostra, resultados, limitações e conclusão foram extraídos dos estudos incluídos, e organizados em forma de textos e tabelas. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada pela Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (58) para estudos não-randomizados. A avaliação do nível das evidências foi realizada pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (59).

2.5. Resultados da busca e seleção de evidências

Quarenta e seis estudos foram inicialmente identificados nas bases de dados eletrônicas e 10 estudos foram identificados em fontes complementares. Posteriormente, 29 publicações não elegíveis após a primeira triagem (leitura do título/resumo) foram excluídas, assim como seis referências duplicadas. Vinte e um artigos foram submetidos à análise do texto completo, sendo 10 excluídos por não se enquadrarem à PICO ou serem abstracts de estudos já publicados na íntegra. Por fim, 11 publicações referentes a quatro ensaios clínicos (estudos BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PROLONG-ATE, PEDIATRIC e BAX 855 Surgery Study), uma análise agregada de segurança dos estudos clínicos, uma extensão em longo prazo dos estudos clínicos e três estudos observacionais retrospectivos foram selecionados para a análise qualitativa (Figura 4; Quadro 11).

Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências.



Quadro 11. Características dos estudos incluídos na análise qualitativa

Autor, ano	Desenho do estudo	População	Intervenção/ Comparador	Amostra (n)	Resultado do desfecho primário	Limitação	Conclusão
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819) Konkle et al., 2015 (45)	Estudo clínico de fase 1, prospectivo, aberto, cruzado e de escalonamento de dose	Pacientes com 12-65 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII	Grupos Advate®: 30 ± 3 UI/kg e 60 ± 6 UI/kg. Grupo AP na mesma dose do Advate® após lavagem de 72h.	19	EAs graves e não graves - EAs não graves: 11 eventos em 8 indivíduos; nenhum relacionado ao tratamento e todos consistentes com o perfil do Advate®	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	AP foi seguro no tratamento sob demanda e para a profilaxia de episódios de sangramento em pacientes com HA grave.
Estudo PROLONG-ATE (NCT01736475) Konkle et al., 2015 (45); Epstein et al., 2015 (60); Nogami et al., 2017 (61); You et al., 2019 (62)	Estudo clínico de fase 2/3, multicêntrico (72 centros e 20 países) e aberto.	Pacientes com 12-65 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII	- Grupo profilático: 45 ± 5 UI / kg de AP, duas vezes por semana - Grupo sob demanda: 10 a 60 ± 5 UI / kg de AP, por 6 meses ± 2 semanas.	137 (n=120 no grupo profilático; n=17 no grupo sob demanda)	ABR – mediana (Q1;Q3): População geral - Grupo profilático: 1,9 (0,0;5,8) - Grupo sob demanda: 41,5 (31,7; 51,1) - Redução de 90% no grupo profilático vs sob demanda Subpopulação Japonesa - Grupo profilático: 4,0 (0,0; 5,8) Subpopulação coreana - Grupo profilático: 1,9 (0,0–14,5) - Grupo sob demanda: 62,2	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	AP foi seguro e eficaz para o tratamento sob demanda e para a profilaxia de episódios de sangramento em pacientes com HA grave.
Estudo PEDIATRIC (NCT02210091) Mullins et al., 2017 (63)	Estudo clínico de fase 3, prospectivo, não controlado, multicêntrico (39 centros) e aberto	Pacientes <12 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII	Profilaxia com 50 ± 10 UI/kg de AP, por 6 meses	66 (n=32 com <6 anos; n=34 entre 6 e <12 anos)	Incidência de inibidores do FVIII (≥0,6 BU): - Nenhum indivíduo desenvolveu inibidores de FVIII.	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	Profilaxia com AP foi segura e eficaz em pacientes pediátricos com HA grave e previamente tratados.
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) Gruppo et al., 2019 (64)	Estudo de fase III, prospectivo, aberto, de braço único e multicêntrico (12	Pacientes <12 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII;	AP – dose individualizada com base na PK ou valor de RI	26 cirurgias em 21 pacientes	Eficácia hemostática - Classificada como excelente para todas as cirurgias nos	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes	AP foi bem tolerado e eficaz para uso peroperatório em pacientes com HA.

81

<p>centros em 7 países)</p> <p>Prener et al., 2016 (65)</p>	<p>provenientes de outro estudo da intervenção ou recém-recrutados</p> <p>Pacientes previamente tratados para profilaxia, sangramento ou controle peroperatório; provenientes de estudos da intervenção</p>	<p>AP</p> <p>234 (n=32 <6 anos; n=34 com 6 a <12 anos; n=26 com 12 a <18 anos e n=142 com ≥18 anos).</p>	<p>cenários intra, pós e peroperatório.</p> <p><i>Perfil de Segurança</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 652 EAs em 165 indivíduos - Taxa geral de EAs/infusão: 2,5% (652/25.724) - Taxa geral de EAs graves /infusão: 0,1% (34/25724). - EAs relacionado ao tratamento (≥1%): dor de cabeça - Nenhum EA grave relacionado ao tratamento. <p><i>Incidência de inibidores de FVIII (≥0,6 BU)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nenhum indivíduo desenvolveu inibidores de FVIII <p>ABR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediana (Q1;Q3): 1,62 (0,52, 2,83). - Estimativa pontual (IC 95%) da média com dose fixa: 2,23 (1,85-2,69) para ABR total; 1,23 (0,96-1,58) para ABR articular; e 1,20 (0,92-1,56) para ABR espontânea. - Estimativa pontual (IC 95%) da média com dose à base de PK: 2,64 (1,70-4,08) para ABR total; 1,40 (0,91-2,17) para ABR articular; e 0,96 (0,54-1,71) para ABR espontânea. 	<p>- Ausência de grupo controle</p> <p>- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes</p> <p>- Ausência de grupo controle</p>	<p>sem mostrar sinais de imunogenicidade</p> <p>AP foi seguro e bem tolerado.</p>
<p>Estudo CONTINUATION (NCT01945593) Chowdhary et al., 2020 (66)</p>	<p>Estudo de fase 3b, prospectivo, aberto e multicêntrico (86 centros em 23 países)</p>	<p>Pacientes ≤ 75 anos; HA grave; provenientes de outro estudo da intervenção ou recém-recrutados</p> <p>AP profilático em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose fixa: 45 ± 5 UI/kg em ≥12 anos ou 50 ± 10 UI/kg em <12 anos - Dose com base na PK: manter níveis mínimos de FVIII ≥3% e níveis máximos ≤200%. 	<p>- Ausência de grupo controle.</p> <p>- Ausência de randomização para os diferentes regimes de profilaxia.</p>	<p>Os resultados destacam a segurança e eficácia em longo prazo da profilaxia com AP.</p>	

82

Aledort et al, 2020 (67)	Estudo observacional e retrospectivo (Estados Unidos)	Indivíduos com HA, previamente tratados com rFVIII e que receberam profilaxia com AP	AP – dose de 40-50 IU/kg, duas vezes por semana	56	ABR - Redução significativa na média após a mudança para a intervenção vs terapia anterior (de 5.8 para 1.7; redução de 71%, p<0.001).	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - A amostra pode não ser representativa do país. - Amostra pequena nos subgrupos <12 anos e tratados previamente com rFVIII de meia-vida prolongada; - Taxas de sangramento foram reportadas pelos pacientes	A mudança de rFVIII de meia-vida padrão ou prolongada para AP foi associada ao menor número de episódios de sangramento
Brennan et al, 2020 (68)	Estudo observacional, nacional e retrospectivo (Austrália)	Pacientes com ≥3 meses de exposição a FVIII de meia-vida prolongada	Profilaxia com FVIII de meia-vida prolongada	193, 129 com HA, dos quais 86 receberam AP.	ABR, mediana (Q1, Q3) - 6 últimos meses com FVIII de meia-vida padrão: 2,0 (0,0; 4,0) - 6 meses após mudança para FVIII de meia-vida prolongada: 0 (0; 2,0)	- Possível registro incompleto/ não acurado dos dados - Não foi possível discriminar zero sangramentos de sangramentos não reportados; - Seguimento curto	A mudança para AP resultou em redução da frequência de administração, melhor adesão ao tratamento e melhores resultados de sangramento.
Dunn et al, 2018 (69)	Estudo observacional e retrospectivo (Estados Unidos)	Pacientes que iniciaram a profilaxia com AP entre novembro de 2015 e outubro de 2016	AP	15	Consumo do fator - Redução da frequência de infusão em 13 indivíduos vs tratamento prévio	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes	Houve melhora do controle de sangramentos, com menor frequência de infusão e consumo de fator

83

					<ul style="list-style-type: none"> - Consumo semanal reduziu em 9 (60%) indivíduos após a troca para a intervenção <i>Episódios de sangramento</i> - Oito (53%) indivíduos sem episódios de sangramentos após a mudança para a intervenção 	- Amostra pequena de pacientes	na maioria dos indivíduos.
--	--	--	--	--	---	--------------------------------	----------------------------

FVIII: fator VIII de coagulação; UI: unidades internacionais; ABR: taxa anualizada de sangramento; Q1, primeiro quartil; Q3, terceiro quartil; HA, hemofilia A; AP, alfaruriotocogue pegol; EAs: eventos adversos; PK, farmacocinética; IC, intervalo de confiança; rFVIII, FVIII recombinante.

84

2.6. Descrição dos ensaios clínicos incluídos

2.6.1. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (45)

2.6.1.1. Objetivos do Estudo

Avaliar a segurança e o perfil de PK do alfaruriotocogue pegol em comparação com o fator VIII recombinante (Advate®, Takeda)

2.6.1.2. Desenho do estudo e metodologia

Estudo clínico de fase I, prospectivo, aberto, cruzado e de escalonamento de dose, que comparou a segurança e o perfil de PK de alfaruriotocogue pegol com dois regimes de doses de Advate® (30 ± 3 UI/kg e 60 ± 6 UI/kg). No grupo de 30 ± 3 UI/kg, os indivíduos receberam a infusão de Advate®, com posterior coleta de sete amostras de sangue pós-infusão para dosagem do FVIII durante um período de 48 horas. Após um período de lavagem de 72 horas, a mesma dose de alfaruriotocogue pegol foi administrada, com posterior coleta de 14 amostras de sangue pós-infusão para medição do FVIII durante um período de 168 horas. Após revisão dos dados e aprovação do comitê, o grupo de 60 ± 6 UI/kg foi submetido às mesmas avaliações.

2.6.1.3. Desfechos

O desfecho primário foi o número e proporção de indivíduos que experimentaram EAs graves e não graves. Outros desfechos de segurança incluíram tolerabilidade e imunogenicidade, incluindo o desenvolvimento de anticorpos inibidores para FVIII e anticorpos IgG e IgM para FVIII, PEG-FVIII e PEG. Desfechos de farmacocinética também foram avaliados (resultados apresentados na seção Descrição da **Tecnologia**).

2.6.1.4. População de estudo

Os critérios de inclusão foram:

- Diagnóstico de hemofilia A grave (atividade do FVIII <1%);
- Idade entre 12 e 65 anos;

- Tratamento prévio com concentrados de rFVIII ou FVIII derivados do plasma por ≥ 150 EDs.
- Sem histórico de inibidor de FVIII e nenhum inibidor de FVIII detectável na triagem.

2.6.1.5. Resultados

Características da linha de base

Dezenove indivíduos receberam infusões únicas de alfaruriotocogue pegol e Advate® em cinco locais de investigação. As características foram comparáveis entre os grupos: idade mediana de 29 anos; todos do sexo masculino; e maioria caucasiana (84,2%).

Perfil de segurança

Os pacientes receberam uma única infusão de alfaruriotocogue pegol. Nenhum paciente experimentou um EA grave ou não grave associado à infusão, assim como nenhum indivíduo interrompeu o estudo por EAs. Oito indivíduos experimentaram um total de 11 EAs não graves, nenhum dos quais foi considerado relacionado ao alfaruriotocogue pegol. Tais EAs foram considerados consistentes com o perfil de segurança conhecido do Advate®. Vale ressaltar que nenhum indivíduo apresentou anticorpos de ligação detectáveis com especificidade confirmada para FVIII, PEG-FVIII ou PEG durante o estudo.

2.6.2. Estudo PROLONG-ATE (NCT01736475) (45,60–62)

2.6.2.1. Objetivos do Estudo

Avaliar a eficácia, PK (45 ± 5 UI / kg) e a segurança de alfaruriotocogue pegol como profilaxia ou terapia sob demanda de episódios de sangramento, em pacientes com hemofilia A grave e previamente tratados.

2.6.2.2. Desenho do estudo e metodologia

Estudo clínico de fase II/III, multicêntrico (72 centros em 20 países) e aberto. Os indivíduos foram designados aos grupos com base em seu regime de tratamento pré-estudo com fator VIII de coagulação (FVIII); entretanto, uma vez que 17 indivíduos foram designados para tratamento sob demanda, os subsequentes foram designados para o grupo profilático, independentemente de seu regime de tratamento anterior. A

dose no grupo profilático foi de 45 ± 5 UI / kg, duas vezes por semana, para garantir os níveis de FVIII > 1%. A dose profilática foi administrada por pelo menos 50 dias de exposição (EDs) ou 6 meses \pm 2 semanas. A terapia sob demanda foi administrada na dose de 10 a 60 ± 5 UI / kg por 6 meses \pm 2 semanas.

2.6.2.3. Desfechos

O desfecho primário de eficácia foi a comparação da ABR entre os grupos profilático e sob demanda, calculado como o número de episódios de sangramento dividido pelo período de observação em anos.

Os desfechos secundários foram avaliação de alfaruriotocogue pegol para o tratamento de episódios de sangramento como "excelente ou bom", de acordo com uma escala de classificação de 4 pontos ('excelente', "bom", "regular" e "ruim"), o número de infusões para tratar episódios de sangramento, o intervalo entre os episódios de sangramento e qualidade de vida pelos questionários Short Form 36 (SF-36) e Haemo-SYM, uma ferramenta validada e específica para hemofilia.

Os desfechos de segurança foram os mesmos descritos para o "BAX 855 Dose-Escalation Safety Study".

2.6.2.4. População de estudo

Os critérios de inclusão foram:

- Diagnóstico de hemofilia A grave (atividade do FVIII <1%);
- Idade entre 12 e 65 anos;
- Tratamento prévio com concentrados de rFVIII ou FVIII derivados do plasma por ≥ 150 EDs.
- Sem histórico de inibidor de FVIII e nenhum inibidor de FVIII detectável na triagem.

2.6.2.5. Resultados

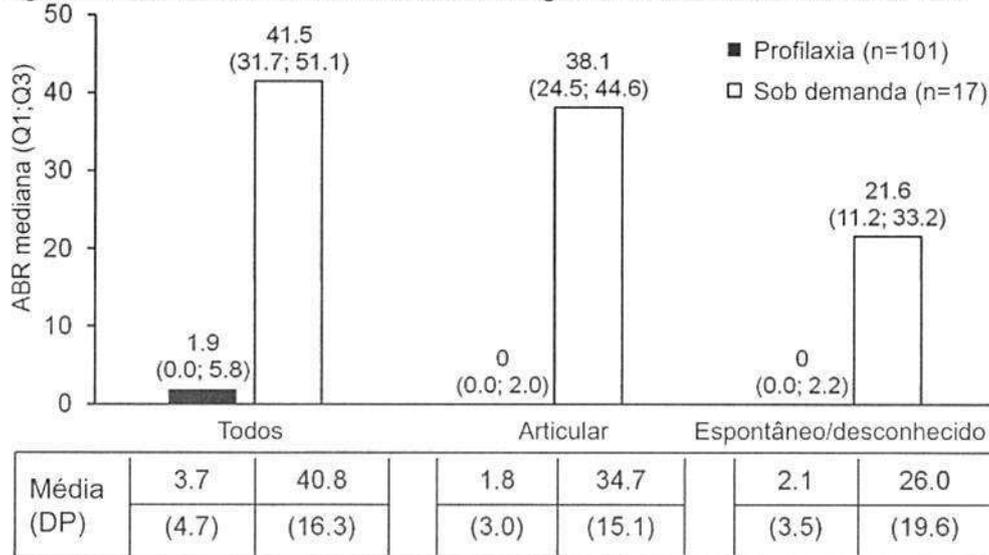
Características da linha de base

Um total de 137 receberam pelo menos uma dose de alfaruriotocogue pegol (n=120 no grupo profilático; n=17 no grupo sob demanda). As características foram comparáveis entre os grupos: idade mediana de 29 anos; todos do sexo masculino; e maioria caucasiana (75,2%). Destes, 126 pacientes completaram o estudo.

Eficácia do uso profilático de alfaruriotocogue pegol

Uma redução significativa de 90% na ABR foi observada no grupo profilático comparado com o grupo sob demanda ($p < 0,0001$). Na análise descritiva, uma ABR menor foi observada no grupo profilático, independentemente do tipo de sangramento ou etiologia (Figura 5).

Figura 5. Resultado de taxa anualizada de sangramento do estudo PROLONG-ATE



Em uma análise descritiva de 118 indivíduos na análise pelo protocolo, as ABRs medianas (primeiro quartil (Q1); terceiro quartil (Q3)) e médias (desvio-padrão, DP) foram calculados para o grupo profilático versus o grupo sob demanda, para todos os episódios de sangramento articular e espontâneo. Fonte: Adaptado de Konkle et al., 2015 (45).

A média (\pm desvio-padrão [DP]) da ABR articular no grupo profilático foi maior nos indivíduos com articulações-alvo (definida como articulação com ≥ 3 episódios de sangramento espontâneo em 6 meses) no momento da triagem do que naqueles sem articulações-alvo ($2,2 \pm 3,2$ vs $1,2 \pm 2,4$). Observou-se, ainda, uma média (DP) maior de ABR articular nos indivíduos com artropatia do que naqueles sem estas condições ($2,1 [3,2]$ vs $1,4 [2,6]$).

Aproximadamente 60% dos pacientes que receberam profilaxia alcançaram pelo menos cinco meses entre episódios de sangramento, incluindo 39,6% com nenhum evento após uso da intervenção. Para sangramentos articulares, aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram pelo menos seis meses entre os episódios, incluindo 57,4% com nenhum evento de sangramento articular.

Eficácia do tratamento com alfaruriotocogue pegol

88

A taxa de sucesso do tratamento (classificado como excelente ou bom) foi de 97% (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 94% a 98%), configurando um resultado significativo (maior do que 70%; $p < 0,0001$). A eficácia do tratamento para episódios de sangramento articulares e não articulares foi similar ao observado considerando todos os episódios (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados de eficácia do tratamento de episódios de sangramento

Tratamento de episódios de sangramento (N = 518 *)	
Número de infusões para tratar episódios de sangramento, n (%)	
1 infusão	443 (85.5)
2 infusões	54 (10.4)
Total (1 ou 2 infusões)	497 (95.9)
Dose mediana (Q1-Q3) por infusão para tratar um episódio de sangramento, IU/kg	
Todos os sangramentos / gravidades	29.0 (20.0; 39.2)
Avaliação de eficácia hemostática, n (%)	
Classificado como excelente ou bom	498 (96.1)
Média de infusões para tratar um episódio de sangramento	
Número de infusões (DP)	1.2 (0.7)

* Análise por protocolo para pacientes nos grupos de profilático e sob demanda (N = 118). Adaptado de Konkle et al., 2015 (1).

Satisfação com o tratamento

A satisfação dos pacientes foi capturada no início do estudo para a terapia anterior com FVIII e no acompanhamento para alfaruriotocogue pegol, por meio da ferramenta *5-item Likert scale*. Os resultados foram descritos por Epstein et al., 2015 (60).

Cerca de 79,4% (100 de 126) dos pacientes mostraram-se satisfeitos com o tratamento com FVIII anterior ao início do estudo. Com o uso de alfaruriotocogue pegol, observou-se um aumento da satisfação para 90,1% (109 de 121), sendo que 84,7% (100 de 118) dos indivíduos preferiram alfaruriotocogue pegol em relação ao FVIII anterior.

Eficácia em subpopulações asiáticas

Uma análise *post hoc* foi realizada para comparar os perfis de segurança e eficácia do alfaruriotocogue pegol entre a subpopulação japonesa (n=11 indivíduos de oito centros no Japão) e população geral (n=137) (61). As médias (DP) das ABRs totais foram comparáveis entre a subpopulação japonesa e a população geral (4,0 [3,4] vs 3,7 (4,7)), enquanto a ABR mediana (Q1-Q3) foi maior na subpopulação japonesa do que

na população geral (4,0 [0,0; 5,8] vs 1,9 [0,0; 5,8]). Treze episódios de sangramentos foram observados em 8 (72,7%) indivíduos na subpopulação japonesa, enquanto 157 episódios foram relatados em 61 (60,4%) indivíduos da população geral. Proporções similares de indivíduos classificaram o uso de alfaruriotocogue pegol como “excelente” ou “bom” (92,3% vs 94,9%) (Tabela 10).

Tabela 10. Resultados de eficácia (análise PP).

	Subpopulação Japonesa (n=11)	População geral (n=101)
Número de infusões para tratar episódios de sangramento, n (%)		
1 infusão	12 (92,3%)	125 (79,6%)
2 infusões	1 (7,7%)	21 (13,4%)
3 infusões	0 (0,0%)	8 (5,1%)
≥ 4 infusões	0 (0,0%)	3 (1,9%)
Dose mediana (Q1-Q3) por infusão para tratar um episódio de sangramento, IU/kg		
Todos os sangramentos / gravidades	32,5 (21,6; 37,7)	37,7 (26,1; 43,7)
Avaliação de eficácia hemostática, n (%)		
Classificado como excelente	12 (92,3%)	68 (43,3%)
Classificado como bom	0 (0,0%)	81 (51,6%)
Regular ou ruim	0 (0,0%)	6 (3,8%)
Não reportado	1 (7,7%)	2 (1,3%)

PP: por protocolo. A análise incluiu os pacientes do grupo de profilático. Adaptado de Nogami et al., 2017 (3).

Outra análise *post hoc* avaliou a eficácia e segurança do alfaruriotocogue pegol na subpopulação de coreanos (n=10; n=9 no grupo profilático e n=1 no grupo sob demanda) (62). A mediana (variação) da ABR foi de 1,9 (0,0–14,5) para pacientes em profilaxia e 62,2 para o paciente recebendo tratamento sob demanda. A eficácia hemostática de alfaruriotocogue pegol foi classificada como “excelente” ou “boa” e apenas infusões únicas foram necessárias por episódio de sangramento. ABRs melhoraram na maioria dos pacientes em comparação com os valores pré-estudo (Tabela 11). Nenhum ajuste de dose foi necessário e a frequência foi reduzida em 8 pacientes, em comparação com o regime de profilaxia prévio.

Tabela 11. Resultados de eficácia na subpopulação coreana

	Grupo profilático (n=9 indivíduos; 16* episódios de sangramento)	Grupo sob demanda (n=1 indivíduo; 31** episódios de sangramento)
Número de infusões para tratar episódios de sangramento, n (%)		
1 infusão	16 (100,0)	125 (79,6%)
2-4 infusões	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Dose mediana (Q1-Q3) por infusão para tratar um episódio de sangramento, IU/kg		
Todos os sangramentos / gravidades	29,5 (19,7–47,9)	38,5 (25,5–38,5)
Avaliação de eficácia hemostática, n (%)		
Classificado como excelente	6 (37,5)	17 (54,8)
Classificado como bom	10 (62,5)	14 (45,2)
Regular ou ruim	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Não reportado	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*13 episódios leves e 3 episódios graves. **Todos os episódios foram leves. Adaptado de You et al., 2019 (4)

Qualidade de vida

Em relação aos desfechos relatados pelos pacientes, não foram observadas diferenças significativas na qualidade de vida ou nos sintomas que foram identificados ao longo do tempo no grupo profilático vs grupo sob demanda. Entretanto, as variações da linha de base nos escores do SF-36 referentes ao *Physical Component Score* (2,67), *Role Physical* (4,90), *Physical Functioning Score* (4,21) e *Social Functioning Score* (5,45) no grupo profilático vs grupo sob demanda foram consideradas clinicamente significativas.

Perfil de segurança

Os resultados de segurança estão resumidos na Tabela 12. Um total de 171 eventos adversos (EAs) foi relatado em 73 (53,3%) indivíduos após 6 meses. Destes, cinco correspondiam a EAs graves não relacionados ao tratamento em 5 (3,6%) indivíduos, incluindo osteoartrite, infecção por herpes zoster, fratura de úmero, carcinoma neuroendócrino e hemorragia muscular. Ocorreram 12 EAs relacionados ao tratamento em 10 (7,3%) indivíduos, incluindo diarreia, náusea, cefaleia e rubor.

Considerando a subpopulação japonesa (n=11), 12 EAs foram relatados em 7 (63,6%) pacientes; 1 EA grave e 1 EA relacionado ao tratamento em 1 (9,1%) paciente cada. Já na subpopulação coreana, não foram relatados EAs graves ou relacionados ao tratamento (Tabela 12). Vale ressaltar que nenhum indivíduo desenvolveu anticorpos inibidores de FVIII ($\geq 0,6$ BU/mL) ou anticorpos contra FVIII, PEG-FVIII ou PEG.

Tabela 12. Incidências de eventos adversos (EAs)

Desfechos – E, N (%)	Subpopulação Japonesa (n=10)	Subpopulação Japonesa (n=11)	População geral (n=101)

Todos os EAs	9, 3 (30%)	12, 7 (63.6%)	171, 73 (53.3%)
EAs graves	0, 0 (0%)	1, 1 (9.1%)	5, 5 (3.6%)
EAs relacionados ao medicamento	0, 0 (0%)	1, 1 (9.1%)	12, 10 (7.3%)*

*11 reações foram em 9 indivíduos do grupo profilático (4 eventos de dores de cabeça em três indivíduos, 2 eventos de dor no local da injeção em um indivíduo e um evento cada de diarreia, náusea, aumento da transaminase, artralgia e rubor). Adaptado de Nogami et al., 2017 (3); Konkle et al., 2015 (1); You et al., 2019 (4).

2.6.2.6. Conclusão

Observou-se que alfaruriotocogue pegol foi seguro e eficaz para o tratamento sob demanda e para a profilaxia de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A grave e previamente tratados. As análises de subgrupos mostraram a similaridade dos perfis de eficácia e segurança entre a população geral e a subpopulações japonesa e coreana.

2.6.3. Estudo PEDIATRIC (NCT02210091) (63)

2.6.3.1. Objetivos do Estudo

Determinar a imunogenicidade, PK, eficácia, segurança e qualidade de vida da profilaxia com alfaruriotocogue pegol em pacientes pediátricos com hemofilia A grave e previamente tratados.

2.6.3.2. Desenho do estudo e metodologia

Estudo clínico de fase 3, prospectivo, não controlado, multicêntrico (39 centros em 11 países) e aberto. Duas coortes por idade (<6 e de 6 a <12 anos) com 30 indivíduos cada foram planejadas. Todos os indivíduos deveriam receber profilaxia duas vezes por semana (em intervalos de 3–4 dias) com 50 ± 10 UI/kg de alfaruriotocogue pegol por 6 meses (≥ 50 EDs).

2.6.3.3. Desfechos

O desfecho primário foi a incidência de inibidores do FVIII ($\geq 0,6$ BU). Outros desfechos de segurança incluíram anticorpos de ligação a FVIII, PEG-FVIII, PEG, ocorrência de EAs graves relacionados ao alfaruriotocogue pegol, alterações clinicamente significativas nos sinais vitais e nos parâmetros laboratoriais clínicos.

A eficácia hemostática do tratamento profilático foi avaliada pelas ABRs. Outros desfechos de eficácia incluíram classificação de eficácia hemostática na resolução do

sangramento usando uma escala de 4 pontos, número de infusões administradas para tratamento de sangramento e consumo ajustado por peso.

Os desfechos exploratórios compreenderam a qualidade de vida relacionada à saúde ao longo do tempo, avaliada pelo *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), escala visual analógica de dor e atividade física.

2.6.3.4. População de estudo

Os critérios de inclusão foram:

- Diagnóstico de hemofilia A grave (atividade do FVIII <1%);
- Idade <12 anos;
- Exposição prévia ao FVIII ≥ 50 EDs para crianças <6 anos de idade e ≥ 150 EDs para crianças de 6 a <12 anos de idade;
- Sem histórico de inibidor de FVIII e nenhum inibidor de FVIII detectável na triagem.

2.6.3.5. Resultados

Características da linha de base

Um total de 66 indivíduos foram incluídos (n=32 com <6 anos; n=34 entre 6 e <12 anos; 98,5% do sexo masculino e 65,2% caucasianos; mediana de 6 anos de idade). Sessenta e quatro indivíduos completaram o estudo, dos quais 62 (31 em cada coorte de idade) apresentaram ≥ 50 EDs para alfaruriotocogue pegol.

Imunogenicidade

Nenhum indivíduo desenvolveu inibidores de FVIII durante o estudo. Cinco indivíduos desenvolveram anticorpos transitórios IgG anti-PEG-FVIII ou anticorpos de ligação desenvolvidos apenas na conclusão do estudo; exceto em um caso em que os anticorpos estavam presentes nas semanas 5, 12 e na conclusão do estudo com título decrescente. Não houve impacto desses anticorpos na eficácia ou na segurança.

Perfil de segurança

Um total de 4.467.796 UI de alfaruriotocogue pegol foram infundidos durante 3.565 EDs, sendo que 156 EAs em 43 (65,2%) indivíduos foi relatado durante o estudo. Quatro EAs graves foram relatados em três indivíduos, incluindo neutropenia febril, pancitopenia, gastrite aguda e dor abdominal. Nenhum EA grave foi fatal ou relacionado

ao tratamento, e foram resolvidos até a conclusão do estudo. Um EA moderado e não grave de urticária foi observado em um participante com predisposição alérgica em seu histórico médico. Este evento não voltou a ocorrer durante a exposição contínua ao alfaruriotocogue pegol e foi considerado não relacionado ao tratamento. Nenhum indivíduo descontinuou o tratamento por EAs.

ABR

A estimativa pontual (IC 95%) da média da ABR foi de 3,04 (2,21–4,19). Sangramentos relacionados à lesão foram os principais contribuintes para a ABR total, com estimativa duas vezes maior comparado às ABRs espontâneas (Tabela 13). Vale ressaltar que os indivíduos sem articulações-alvo na triagem (52/66) apresentaram uma estimativa pontual (IC95%) da média menor do que indivíduos com articulações-alvo na triagem (14/66): 2,92 (2,02–4,24) vs 3,54 (1,89–6,64). De maneira geral, as estimativas pontuais foram menores no grupo com <6 anos de idade do que no grupo entre 6 e <12 anos.

Tabela 13. Resultados de taxa anualizada de sangramento.

Taxa de sangramento por indivíduo	Idade <6 anos (n=32)	Idade 6 e <12 anos (n=34)	Total (n=66)
Total			
<i>Estimativa pontual da média (IC 95%)</i>	2,37 (1,49–3,78)	3,75 (2,43–5,78)	3,04 (2,21–4,19)
<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	2,0 (0,0, 3,9)	2,0 (0,0, 5,9)	2,0 (0,0, 3,9)
Sangramentos relacionados a lesões			
<i>Estimativa pontual da média (IC 95%)</i>	1,63 (0,99–2,68)	2,59 (1,64–4,08)	2,09 (1,49–2,93)
<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	0,8 (0, 2,0)	2,0 (0, 3,9)	1,8 (0, 3,8)
Sangramentos espontâneos			
<i>Estimativa pontual da média (IC 95%)</i>	1,02 (0,52–1,98)	1,32 (0,71–2,44)	1,16 (0,74–1,83)
<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	0 (0, 1,9)	0 (0, 1,9)	0 (0, 1,9)
Sangramentos nas articulações			
<i>Estimativa pontual da média (IC 95%)</i>	0,86 (0,38–1,95)	1,36 (0,65–2,83)	1,10 (0,64–1,91)
<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	0 (0,0)	0 (0, 1,9)	0 (0, 1,9)

*IC, intervalo de confiança; Q1, primeiro quartil; Q3, terceiro quartil. Estimativa pontual e IC de 95% foram obtidos a partir de um modelo linear generalizado, assumindo uma distribuição binomial negativa com função de ligação logarítmica. O modelo inclui a presença ou ausência de articulações alvo e

94

categoria de idade (<6 vs. ≥6 a <12) como covariáveis e a duração do período de observação como offset. Adaptado de Mullins et al., 2017 (5).

Durante a profilaxia com alfaruriotocogue pegol, houve uma redução na mediana histórica das ABRs em 15 indivíduos que realizavam profilaxia pré-estudo duas vezes por semana (de 6,0 para 2,0); em 33 indivíduos que realizavam profilaxia pré-estudo três vezes por semana (de 3,0 para 0,0); e em cinco indivíduos que recebiam tratamento pré-estudo sob demanda (de 53,0 para 2,1). Ainda, 38% (25/66) dos pacientes não experimentaram qualquer sangramento (41% [13/32] no grupo com <6 anos e 35% [12/34] no grupo 6 a <12 anos).

Um total de 70 episódios de sangramento de intensidade leve ou moderada foram tratados com alfaruriotocogue pegol em uma dose mediana (Q1; Q3) de 46,9 (28,4, 52,3) IU/kg por infusão. A maioria dos episódios de sangramento foi tratada com uma infusão e a resposta ao tratamento foi classificada como excelente ou boa para 90% de todos os episódios tratados (Tabela 14).

Tabela 14. Eficácia do tratamento de episódios de sangramento

	Idade <6 anos (n=25)	Idade 6 e <12 anos (n=45)	Total (n=70)
Número de infusões para tratar episódios de sangramento, n (%)			
1 infusão	22 (88,0)	36 (80,0)	58 (82,9)
≥2 infusões	3 (12,0)	9 (20,0)	12 (17,1)
Dose mediana (Q1, Q3) por infusão para tratar um episódio de sangramento, IU/kg			
Todos os sangramentos / gravidades	48,3 (41,0, 55,8)	45,5 (28,1, 51,3)	46,9 (28,4, 52,3)
Avaliação de eficácia hemostática, n (%)			
Classificado como excelente	15 (60,0)	19 (42,2)	34 (48,6)
Classificado como bom	9 (36,0)	20 (44,4)	29 (41,4)
Regular	1 (4,0)	3 (6,7)	4 (5,7)
Não reportado	0 (0,0)	3 (6,7)	3 (4,3)

%, porcentagem de sangramentos em cada categoria em relação ao número de sangramentos no conjunto de análise relevante; IU, unidades internacionais; N, número total de sangramentos; Q1, primeiro quartil; Q3, terceiro quartil. Adaptado de Mullins et al., 2017 (5).

Qualidade de vida

95

Após 6 meses de profilaxia com alfaruriotocogue pegol, houve uma melhora clinicamente significativa nos escores dos domínios de sumário psicossocial ($p = 0,0026$) e de saúde física ($p < 0,0001$) do PedsQL. As melhorias foram observadas em todos os domínios de ambas coortes por idade, apesar de serem sem significância estatística no grupo < 6 anos de idade. Os indivíduos relataram, ainda, uma redução significativa na dor ($p = 0,049$) e aumento significativo na quantidade de atividade física realizada ($p = 0,019$).

2.6.3.6. Conclusão

Os autores concluíram que a profilaxia duas vezes por semana com alfaruriotocogue pegol foi segura e eficaz em pacientes pediátricos com hemofilia A grave e previamente tratados.

2.6.4. BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) (64)

2.6.4.1. Objetivos do Estudo

Determinar a eficácia hemostática e a segurança do alfaruriotocogue pegol em pacientes do sexo masculino com hemofilia A grave, previamente tratados, submetidos a procedimentos cirúrgicos, dentários ou outros procedimentos invasivos de emergência ou eletivos.

2.6.4.2. Desenho do estudo e metodologia

Estudo de fase III, prospectivo, aberto, de braço único e multicêntrico (12 centros em 7 países). A dose e a frequência de alfaruriotocogue pegol foram individualizadas com base nos parâmetros de PK para cirurgias de grande porte e no valor de recuperação incremental (RI) mais recente para cirurgias menores. Uma dose de início foi administrada dentro de 60 minutos antes da cirurgia para atingir os níveis-alvo de FVIII (80-100% do normal para cirurgias de grande porte; e de 30-60% do normal para procedimentos menores). Para todas as cirurgias, os níveis de FVIII não deveriam exceder o pico de 180%.

2.6.4.3. Desfechos

O desfecho primário foi a avaliação de eficácia hemostática em três momentos: no período intraoperatório, realizado pelo cirurgião no dia 0; no pós-operatório, realizado pelo cirurgião no 1º dia de pós-operatório; e no perioperatório, realizado pelo investigador na alta

ou no dia 14 do pós-operatório (o que ocorresse primeiro). Cada avaliação foi pontuada em uma escala de 4 pontos (0 = ruim, 1 = regular, 2 = bom, 3 = excelente).

A perda sanguínea real no intraoperatório e no pós-operatório foi comparada com a perda estimada pelo cirurgião ou investigador para a mesma intervenção cirúrgica em um indivíduo hemeostaticamente normal, de mesmo sexo, idade e estatura do paciente do estudo.

Os desfechos de segurança incluíram eventos trombóticos, reações alérgicas graves, outros EAs relacionados ao tratamento e alterações clinicamente significativas nos sinais vitais e nos parâmetros laboratoriais. As amostras foram investigadas quanto a anticorpos inibidores para FVIII e desenvolvimento de anticorpos de ligação para FVIII, alfaruriotocogue pegol e PEG.

2.6.4.4. População de estudo

Os critérios de inclusão foram:

- Homens com diagnóstico de hemofilia A grave;
- Indivíduos provenientes de outro estudo do alfaruriotocogue pegol ou recrutados recentemente; se recém-recrutados, os pacientes deveriam ter $\geq 12-75$ anos de idade, receber profilaxia ou tratamento sob demanda com FVIII no início do estudo, exposição documentada ao FVIII de ≥ 150 dias e ausência de anticorpos inibidores do FVIII detectáveis ($\geq 0,4$ BU pelo ensaio Bethesda modificado por Nijmegen);
- Ausência de anticorpo inibidor de FVIII detectável na triagem.

2.6.4.5. Resultados

Características da linha de base

Entre 20 de dezembro de 2013 e 23 de setembro de 2016, 22 pacientes foram tratados com alfaruriotocogue pegol e foram incluídos na análise de segurança. A maioria era caucasiana (91%), adulta (96%) e com histórico de artropatia (91%). Vinte e seis cirurgias (n=14 ortopédicas de grande porte [n=7 artroplastias]; n=7 não ortopédicas de grande porte; e n=5 menores) foram realizadas em 21 pacientes (n=6 provenientes de estudos do alfaruriotocogue pegol; n=15 recém-recrutados).

Classificação da eficácia

De maneira geral, a eficácia hemostática foi classificada como excelente para todas as cirurgias nos cenários intra, pós e perioperatório. A exceção foi uma avaliação pós-operatória de uma cirurgia menor, que foi classificada como boa devido a um episódio de

sangramento leve relacionado a lesão na gengiva 1 dia após a cirurgia dentária. Vale ressaltar que nas avaliações de eficácia intra e perioperatórias, foram relatadas perdas de sangue $\leq 100\%$ do previsto no pré-operatório para o tipo de procedimento realizado em uma população não hemofílica. Ainda, no cenário perioperatório, foram necessárias quantidades menores ou similares de hemocomponentes para transfusões do que o esperado em uma população não hemofílica.

Hemorragias

A perda de sangue observada nas cirurgias ortopédicas foi substancialmente menor do que o volume médio previsto para o intraoperatório (mediana 125 mL menor) e maior do que o volume previsto para o pós-operatório (mediana 50 mL maior). Nas demais cirurgias, a perda de sangue observada foi semelhante aos volumes previstos para o intra e pós-operatório (Tabela 15).

Tabela 15. Perda de sangue no intra e pós-operatório

Período e parâmetro	Cirurgias maiores (n=21)		Cirurgias menores (n=5)	Todas as cirurgias (n=26)
	Ortopédica (n=14)	Não-ortopédica (n=7)		
Intraoperatório				
<i>Diferença da perda média de sangue prevista, mL</i>	125,0 (0-308)	1,5 (0-100)	0,0 (-45 a 195)	6,0 (-45 a 308)
<i>Diferença da perda máxima de sangue prevista, mL</i>	275,0 (0-1750)	25,0 (0-200)	0,0 (-45 a 195)	100,0 (-45 a 1750)
Pós-operatório				
<i>Diferença da perda média de sangue prevista, mL</i>	-50,0 (-500 a 295)	4,0 (-15 a 25)	0,0 (0-196)	-7,5 (-500 a 295)
<i>Diferença da perda máxima de sangue prevista, mL</i>	100,0 (-15 a 595)	34,0 (0-85)	0,0 (0-196)	67,5 (-15 a 595)

Nota: Conjunto de análise completo. N é o número de cirurgias. Dados apresentados como mediana (intervalo). Adaptado de Gruppo et al., 2019 (6).

Nenhuma transfusão de sangue foi necessária no intraoperatório, enquanto cinco transfusões de concentrado de hemácias foram administradas no pós-operatório de quatro cirurgias (n=3 pacientes): três transfusões para três cirurgias ortopédicas de grande porte (n=2 pacientes); e duas transfusões para uma cirurgia não-ortopédica de grande porte (n=1 paciente). Cinco episódios de sangramento foram relatados em cinco pacientes, sendo a maioria classificada como leve (n = 3).

98

Perfil de segurança

Dezoito EAs foram relatados em oito (36%) pacientes, dos quais apenas dois não foram relacionados ao alfaruriotocogúe pegol. Não houve EAs graves relacionados ao tratamento, assim como eventos trombóticos, reações alérgicas e óbitos. Quatro EAs graves não relacionados ao tratamento ocorreram em dois pacientes: úlcera esofágica, dois eventos de gastroparesia diabética e infecção da articulação protética do quadril esquerdo.

Nenhum paciente desenvolveu anticorpos inibitórios para FVIII ou anticorpos de ligação persistentes de IgG ou IgM para FVIII, PEG-FVIII ou PEG. Nenhuma tendência de anormalidade relacionada ao tratamento foi observada para os parâmetros laboratoriais ou sinais vitais.

2.6.4.6. Conclusão

Os autores concluíram que alfaruriotocogúe pegol foi bem tolerado e eficaz para uso perioperatório em pacientes com hemofilia A, sem mostrar sinais de imunogenicidade.

2.6.5. Estudo CONTINUATION (NCT01945593) (66)

2.6.5.1. Objetivos do Estudo

Avaliar a segurança e eficácia de alfaruriotocogúe pegol para profilaxia e tratamento de episódios de sangramento em longo prazo, em crianças e adultos com hemofilia A grave e previamente tratados.

2.6.5.2. Desenho do estudo e metodologia

Estudo de fase 3b, prospectivo, aberto e multicêntrico (86 centros em 23 países), conduzido entre outubro de 2013 e março de 2018. Os pacientes receberam alfaruriotocogúe pegol profilático duas vezes por semana em dose fixa (FD; 45 ± 5 UI/kg em pacientes com ≥ 12 anos ou 50 ± 10 UI/kg naqueles < 12 anos); ou como uma dose adaptada à PK ($\leq 80 \pm 5$ IU/kg) para manter os níveis mínimos de FVIII $\geq 3\%$ e os níveis máximos $\leq 200\%$. Após uma alteração do protocolo em maio de 2014, os pacientes poderiam escolher a profilaxia com FD duas vezes por semana ou dose com base na PK. Não houve atribuição aos vários regimes profiláticos. Alfaruriotocogúe pegol foi usado para tratar episódios de sangramentos com doses entre $10-60$ UI/kg ± 5 UI/kg, de acordo com a gravidade. A participação no estudo deveria continuar até que o paciente atingisse ≥ 100 EDs em todos os estudos.

2.6.5.3. Desfechos

Os desfechos co-primários foram a incidência de anticorpos inibitórios de FVIII ($\geq 0,6$ BU na modificação de Nijmegen do ensaio Bethesda e confirmada em duas avaliações separadas pelo intervalo de ≤ 4 semanas) e a ABR de sangramentos espontâneos.

Os desfechos de eficácia secundários incluíram ABR total (sangramentos espontâneos e traumáticos), intervalos entre os sangramentos, número de infusões necessárias para tratar sangramentos, eficácia hemostática geral em uma escala de avaliação de 4 pontos (ruim, regular, bom, excelente) e consumo ajustado pelo peso para profilaxia e tratamento.

Os desfechos de segurança foram incidência de EAs, eventos alérgicos graves, eventos trombóticos, sinais vitais e parâmetros laboratoriais. A imunogenicidade foi avaliada pelo desenvolvimento de anticorpos contra FVIII, alfaruriotocogue pegol e PEG.

Os desfechos relatados pelos pacientes foram avaliados com o questionário Haemo-SYM para sangramento e intensidade da dor, enquanto o status de qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado pelo SF-36 em pacientes com ≥ 14 anos e pelo PedsQL em pacientes < 14 anos.

2.6.5.4. População de estudo

Os critérios de inclusão foram:

- Indivíduos com hemofilia A grave (nível de FVIII $< 1\%$) com ≤ 75 anos de idade;
- Indivíduos que concluíram um estudo clínico do alfaruriotocogue pegol (NCT01599819 (45); NCT01736475 (45); NCT02210091 (63); NCT02615691 (70); NCT01913405 (64); ou NCT02585960 (71)) e fizeram a transição imediata para o estudo de continuação; ou
- Indivíduos recém-recrutados, previamente tratados com FVIII derivado do plasma ou recombinante por ≥ 50 EDs (pacientes com idade < 6 anos) ou ≥ 150 EDs (pacientes ≥ 6 anos), com escore de desempenho de Lansky (pacientes < 16 anos) ou Karnofsky (pacientes ≥ 16 anos) ≥ 60 .

2.6.5.5. Resultados

Características da linha de base

Um total de 216 pacientes receberam pelo menos uma dose de alfaruriotocogú pegol, dos quais 187 pacientes completaram o estudo. A maioria (206/216; 95,4%) havia participado de um estudo anterior com alfaruriotocogú pegol, com uma média (DP) de 57,0 (39,6) EDs ao tratamento na linha de base.

ABR

Considerando todos os pacientes que receberam qualquer regime de profilaxia com alfaruriotocogú pegol, se observou uma ABR total média (DP) de 2,49 (3,12) e mediana (Q1, Q3) de 1,62 (0,52, 2,83). Durante o seguimento médio de 2,2 anos por paciente, a estimativa pontual (IC 95%) da média de ABR de sangramentos espontâneos foi de 1,20 (0,92-1,56) em 186 pacientes recebendo profilaxia com FD; e de 0,96 (0,54 -1,71) em 25 pacientes que receberam um regime de dose com base na PK (Tabela 16).

Tabela 16. Resultados de taxa anualizada de sangramento

ABR	Idade <6 anos	Idade 6 e <12 anos	Idade ≥12 e <18 anos	Idade ≥18 anos	Total
Profilaxia com dose fixa – n; Estimativa pontual média (IC 95%)					
Número de pacientes	31	31	23	101	186
ABR espontânea ^a	43; 0,66 (0,39-1,09)	40; 0,76 (0,44- 1,33)	81; 1,77 (1,09- 2,86)	208; 1,26 (0,88-1,81)	372; 1,20 (0,92-1,56)
ABR articular	14; 0,18 (0,10-0,33)	46; 0,91 (0,47- 1,74)	73; 1,80 (1,25- 2,58)	255; 1,47 (1,08-2,01)	388; 1,23 (0,96-1,58)
Total	88; 1,52 (1,04-2,23)	101; 2,00 (1,32-3,03)	136; 3,15 (2,26-4,40)	361; 2,17 (1,67-2,81)	686; 2,23 (1,85-2,69)
Profilaxia com base na PK– n; Estimativa pontual média (IC 95%)					
Número de pacientes	4	6	6	9	25
ABR espontânea ^a	4; 0,92 (0,22- 3,79)	9; 0,87 (0,41- 1,88)	6; 0,84 (0,12- 5,82)	16; 1,01 (0,45- 2,25)	35; 0,96 (0,54- 1,71)
ABR articular	2; 0,53 (0,22- 1,24)	20; 1,80 (1,47- 2,20)	15; 1,62 (0,52- 5,06)	21; 1,21 (0,46- 3,18)	58; 1,40 (0,91- 2,17)
Total	9; 2,44 (0,71- 8,36)	49; 4,98 (3,15- 7,86)	22; 2,55 (0,65- 9,95)	23; 1,38 (0,58- 3,32)	103; 2,64 (1,70-4,08)

^a Desfechos co-primários; n: número de episódios de sangramento; ABR: taxa anualizada de sangramento. Adaptado de Chowdary et al., 2020 (7).

Anticorpos inibidores de FVIII

Nenhum dos 204 pacientes com dados disponíveis desenvolveu anticorpos inibidores de FVIII.

Desfechos secundários

Cerca de 83,3% dos pacientes apresentou pelo menos um episódio de sangramento em longo prazo, sendo que o intervalo médio entre os episódios foi maior para os pacientes em regime de FD do que naqueles em regime com base na PK (6,48 vs 4,03 meses, respectivamente).

Dentre os 1.064 sangramentos que ocorreram durante o estudo, 910 sangramentos foram tratados com alfaruriotocogue pegol em 165 pacientes. A maioria dos sangramentos (89,3%) foi tratada com uma ou duas infusões. No geral, uma média (DP) de 1,4 (1,27) e uma mediana (IC 95%) de 1,0 (1,3-1,5) infusões foram necessárias para tratar cada episódio de sangramento. A eficácia hemostática geral foi avaliada por pacientes ou cuidadores como boa ou excelente em 88,5% dos sangramentos (Tabela 17).

Em termos de exposição ao alfaruriotocogue pegol para profilaxia, a média (DP) semanal de infusões foi 1,74 (0,31) (Tabela 17), com um total de 45.310 EDs (n=45.423 infusões) ao longo de um período de observação de 476 pacientes-ano (período média [DP] de 2,2 [1,1] anos/paciente). A adesão ao tratamento foi indicada pela porcentagem média (DP) de tempo de exposição à profilaxia, que foi igual a 97,4% (5,4% considerando todos os pacientes).

Tabela 17. Eficácia do alfaruriotocogue pegol

	Idade <6 anos (n=32)	Idade 6 e <12 anos (n=33)	Idade ≥12 e <18 anos (n=30)	Idade ≥18 anos (n=121)	Total (n=216)
Infusões para tratar episódios de sangramento					
<i>Mediana (intervalo)</i>	1,0 (0-10)	1,0 (0-5)	1,0 (0-21)	1,0 (0-10)	1,0 (0-21)
Avaliação de eficácia hemostática, n (%) de sangramentos					
<i>Excelente</i>	37 (51,4)	74 (58,7)	104 (51,5)	223 (43,7)	438 (48,1)
<i>Boa</i>	26 (36,1)	43 (34,1)	76 (37,6)	223 (43,7)	368 (40,4)
<i>Regular/ ruim</i>	3 (4,2)	2 (1,6)	9 (4,5)	38 (7,5)	52 (5,7)
<i>Não reportado</i>	6 (8,3)	7 (5,6)	13 (6,4)	26 (5,1)	52 (5,7)
Consumo do fator para profilaxia - média (DP)					

<i>Nº de infusões por semana</i>	1,83 (0,34)	1,81 (0,19)	1,70 (0,36)	1,70 (0,31)	1,74 (0,31)
<i>Dose por infusão, IU/kg</i>	53,30 (7,57)	54,11 (8,22)	53,94 (10,59)	49,46 (8,45)	51,36 (8,83)
<i>Dose anual, IU/kg</i>	5.105,7 (1.250,7)	5.089,0 (967,7)	4.736,3 (1.374,5)	4.328,6 (898,5)	4.616,5 (1.090,4)

Adaptado de Chowdary et al., 2020 (7).

Qualidade de vida

Em termos do questionário Haemo-SYM, a maioria dos pacientes com ≥ 18 anos de idade (55/91; 60,4%) apresentou melhora significativa da linha de base no escore total ($p = 0,0023$).

Uma mudança clinicamente significativa da linha de base foi observada para o escore do componente físico do SF-36, alcançada por 60,2% (62/103) dos pacientes ($p = 0,0014$). Cerca de 38,8% (40/103) dos pacientes apresentou melhora no escore do componente mental do SF-36, apesar de não ter alcançado significância estatística ($p = 0,1098$).

Embora a maioria das crianças (24/39, 61,5%) tenha apresentado alteração clinicamente significativa no escore total do PedsQL, nenhuma melhora estatisticamente significativa foi observada ($p = 0,0829$).

Perfil de segurança

Um total de 838 EAs ocorreu em 174 (80,6%) pacientes (Tabela 18), dos quais 20 EAs em 11 (5,1%) pacientes foram relacionados ao tratamento. Todos os EAs relacionados ao tratamento foram de gravidade leve ou moderada e não houve relato de EAs graves relacionados ao tratamento.

Um total de 52 EAs graves ocorreram em 33 (15,3%) pacientes, sendo um caso fatal em um adolescente de 15 anos que apresentou hemorragia intracerebral, atribuída à sua hemofilia e avaliada como não relacionada ao tratamento.

Não ocorreram alterações significativas nos sinais vitais ou laboratoriais clínicos em longo prazo, assim como não houve desenvolvimento de anticorpos neutralizantes de FVIII. Anticorpos não neutralizantes de ligação a IgG para FVIII e alfaruriocogúe pegol foram observados em cinco e oito pacientes, respectivamente.

Tabela 18. Sumário dos eventos adversos

	Idade <6 anos	Idade 6 e <12 anos	Idade ≥12 e <18 anos	Idade ≥18 anos	Total
EAs					
<i>Nº de eventos</i>	181	12	77	459	838
<i>Pacientes – n(%)</i>	26 (81,3)	29 (87,9)	21 (70,0)	98 (81,0)	174 (80,6)
EAs relacionados ao alfaruriotocogue pegol					
<i>Nº de eventos</i>	2	1	3	14	20
<i>Pacientes – n(%)</i>	1 (3,1)	1 (3,0)	1 (3,3)	8 (6,6)	11 (5,1)
EAs graves					
<i>Nº de eventos</i>	6	7	5	34	52
<i>Pacientes – n(%)</i>	5 (15,6)	2 (6,1)	4 (13,3)	22 (18,2)	33 (15,3)

Adaptado de Chowdary et al., 2020 (7).

2.6.5.6. Conclusão

Os autores concluíram que os resultados destacam a segurança e eficácia em longo prazo da profilaxia com alfaruriotocogue pegol, em indivíduos com hemofilia A grave e tratados previamente, apresentando um perfil de segurança semelhante ao observado nos estudos anteriores, com redução contínua da ABR.

2.6.6. Prener et al., 2016 (65)

2.6.6.1. Objetivos do Estudo

Avaliar os dados agregados de segurança de cinco estudos clínicos do alfaruriotocogue pegol.

2.6.6.2. Desenho do estudo e metodologia

Realizou-se uma análise de segurança agregada do alfaruriotocogue pegol em pacientes previamente tratados para profilaxia, sangramento, controle perioperatório ou avaliação farmacocinética em estudos clínicos. A análise incluiu três estudos concluídos (fase 1, PROLONG-ATE e PEDIATRIC) e dois estudos que estavam em andamento (CONTINUATION e BAX 855 Surgery Study).

2.6.6.3. Desfechos

Os desfechos avaliados foram EAs, hematologia, química clínica e imunogenicidade.

2.6.6.4. Resultados

Um total de 234 pacientes foram incluídos (n=32 com <6 anos; n=34 com 6 a <12 anos; n=26 com 12 a <18 anos e n=142 com ≥18 anos). A idade média (DP) foi de 23,6 (13,35), sendo a maioria do sexo masculino (exceto 1 paciente) e caucasiana (74,4%).

Os participantes receberam quase 82 milhões de UIs de alfaruriotocogue pegol (exposição mediana [Q1: Q3] de 103,5 dias [55,0-168,0]). Um total de 652 EAs foram relatados em 165 indivíduos que receberam pelo menos uma infusão de alfaruriotocogue pegol. A taxa de EAs/infusão foi de 2,5% (652/25.724); para EAs não graves foi de 2,4% (618/25.724) e para EAs graves, 0,1% (34/25724).

O único EA relacionado ao alfaruriotocogue pegol (≥ 1% dos indivíduos) foi dor de cabeça; outros EAs relacionados ao tratamento (náuseas; diarreia, rubor) foram observados em <1% dos indivíduos. Nenhum paciente interrompeu o tratamento por EAs, não foram relatados EAs graves relacionados ao tratamento e não houve desenvolvimento de anticorpos inibitórios para FVIII (≥0,6 BU/mL).

Nenhum paciente desenvolveu um anticorpo de ligação persistente contra FVIII, PEG-FVIII ou PEG. Os anticorpos de ligação eram pré-existentes (26 pacientes) ou transitórios (12 pacientes). Nenhuma conclusão pode ser tirada ainda em três indivíduos que desenvolveram anticorpos de ligação pouco antes ou na data de corte de dados.

2.6.6.5. Conclusão

Os autores concluíram que alfaruriotocogue pegol foi seguro e bem tolerado em 234 pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com hemofilia A grave, previamente tratados. Os EAs relacionados com alfaruriotocogue pegol foram consistentes com o perfil de segurança de Advate®.

2.7. Descrição dos estudos observacionais incluídos

2.7.1. Aledort et al, 2020 (67)

2.7.1.1. Objetivos do Estudo

Descrever os perfis clínicos e demográficos de indivíduos com hemofilia A que mudaram de rFVIII profilático para alfaruriotocogue pegol profilático, assim como avaliar o consumo e adesão ao alfaruriotocogue pegol.

2.7.1.2. Desenho do estudo e metodologia

Um estudo observacional e retrospectivo foi realizado. Uma amostra por conveniência de 120 farmácias especializadas nos Estados Unidos foi contatada, das quais três farmácias especializadas foram selecionadas para análise (dados de 38 provedores em 21 estados). Os dados foram coletados por meio de formulários de cadastro nas farmácias especializadas, prontuários médicos eletrônicos e formulários de coleta de dados padrão para preenchimento por provedores, médicos e indivíduos com hemofilia A ou respectivos responsáveis.

2.7.1.3. Desfechos

Os desfechos avaliados antes e depois da mudança para alfaruriotocogue pegol profilático incluíram ABRs (calculada apenas para pacientes que receberam o fator por ≥ 3 meses), meses de terapia e adesão ao tratamento com base em uma avaliação subjetiva a partir de prescrições preenchidas (100% foi considerado como adesão completa; 80%-99% como boa adesão, 50%-79% como adesão moderada; e $<50\%$ como adesão ruim). O consumo de alfaruriotocogue pegol foi medido como a exposição semanal ao FVIII (UI/kg). A frequência de administração do tratamento foi avaliada como administrações semanais de FVIII.

2.7.1.4. População de estudo

Os critérios de elegibilidade incluíram:

- Indivíduos com hemofilia A que receberam profilaxia prévia com rFVIII por ≥ 12 meses antes de mudar para alfaruriotocogue pegol.
- Indivíduos com hemofilia A que receberam profilaxia com 40-50 UI/kg de alfaruriotocogue pegol, duas vezes por semana.

2.7.1.5. Resultados

Características da linha de base

Entre novembro de 2015 e setembro de 2017, 56 indivíduos com HÁ foram incluídos na análise (média de 26 anos; intervalo de 5-88 anos; 89% com hemofilia A grave). A maioria dos indivíduos recebeu profilaxia com rFVIII com meia-vida padrão antes de mudar para profilaxia com alfaruriotocogue pegol (93%; n = 52/56) e quatro pacientes (7%) receberam profilaxia com rFVIII com meia-vida prolongada. As três razões mais comuns para a mudança para alfaruriotocogue pegol foram para redução do número de infusões, redução de episódios de sangramento e melhora da adesão ao tratamento.

ABR

Houve uma diminuição significativa na média de ABRs após a mudança para alfaruriotocogue pegol, comparado com a terapia anterior (de 5,8 para 1,7; redução de 71%, $p < 0,001$). Os indivíduos que receberam terapia anterior com rFVIII com meia-vida padrão apresentaram uma redução significativa de 73% na ABR após a mudança para alfaruriotocogue pegol (5,9 vs. 1,6; $n=35$; $p < 0,001$), enquanto os que receberam terapia anterior com rFVIII com meia-vida prolongada apresentaram uma redução de 44% (4,7 vs. 2,6; $n = 3$; $p = 0,4$), que não foi estatisticamente significativa.

Consumo de alfaruriotocogue pegol

A duração mediana da terapia com alfaruriotocogue pegol foi de 12 meses (intervalo entre 1,0 e 24,0 meses; média = 12,2 meses). Após a mudança para alfaruriotocogue pegol, os indivíduos apresentaram uma redução significativa de 20,9% na média de dias por semana de administração do fator (de 2,7 para 2,2; $p < 0,001$). Tal redução foi significativa para os indivíduos que mudaram de rFVIII com meia-vida padrão (23,1% de redução; $p < 0,001$), entretanto não houve benefício para os indivíduos que mudaram de rFVIII com meia-vida prolongada (aumento de 21,4%; $p = 0,215$). Não houve diferença significativa na dose média semanal de rFVIII relatada antes e após a mudança para alfaruriotocogue pegol.

Adesão à terapia

Na terapia anterior com rFVIII, 68% ($n = 38/56$) dos indivíduos relataram adesão boa/completa, 21% ($n = 12/56$) indicaram adesão moderada e 9% ($n = 5/56$) indicaram adesão fraca. A adesão boa/completa aumentou entre os indivíduos que recebiam rFVIII

com meia-vida padrão de 67% (n = 35/52) para 79% (n = 41/52); assim como nos indivíduos previamente tratados com rFVIII com meia-vida prolongada (de 75% [3/4] para 100% [4/4]).

Considerando o subgrupo de indivíduos com <12 anos, a adesão boa/completa reduziu de 100% (11/11) para 91% (10/11) em relação ao rFVIII prévio; e aumentou nos indivíduos com ≥12 anos de 60% (27/45) para 78% (35/45).

2.7.1.6. Conclusão

Os autores concluíram que a mudança de rFVIII de meia-vida padrão ou prolongada para alfaruriotocogue pegol foi associada ao menor número de episódios de sangramento devido a uma profilaxia mais eficaz e melhor adesão. Aqueles que mudaram de rFVIII de meia-vida padrão relataram consumo reduzido de alfaruriotocogue pegol.

2.7.2. Brennan et al, 2020 (68)

2.7.2.1. Objetivos do estudo

Determinar o consumo, adesão e eficácia de FVIII de meia-vida prolongada em pacientes com hemofilia A na Austrália.

2.7.2.2. Desenho do estudo e metodologia

Um estudo observacional, nacional e retrospectivo foi realizado usando dados extraídos do *Australian Bleeding Disorders Registry*. Pacientes com ≥3 meses de exposição a FVIII com meia-vida prolongada foram analisados. Os dados de uso FVIII de meia-vida prolongada durante os primeiros 6 meses de profilaxia foram comparados aos últimos 6 meses de profilaxia com FVIII de meia-vida padrão.

2.7.2.3. Desfechos

Os desfechos avaliados foram ABR, adesão (ideal e reduzida) e uso (real e previsto). A ABR foi calculada como o número de episódios de sangramento, dividido pelo número de semanas do estudo e multiplicado por 52. O uso esperado do fator foi baseado no regime de dosagem profilática prescrito. O uso real do fator foi uma combinação de infusões registradas pelo paciente e pela instituição, que incluía doses profiláticas regulares, doses preventivas adicionais *ad hoc* e doses de tratamento sob

demanda. A adesão ideal foi definida como o uso real do fator > 75%, mas <125% do uso esperado durante o período do estudo. A adesão reduzida foi definida como o uso real do fator <75% do uso esperado durante o período do estudo.

2.7.2.4. Resultados

Características da linha de base

A análise incluiu 193 indivíduos, dois quais 129 possuíam hemofilia A e 86 receberam alfaruriotocogue pegol. Dentre os pacientes que receberam alfaruriotocogue pegol, 42 (49%) eram adultos (idade mediana de 32 anos [Q1; Q3: 25; 47]) e 44 eram crianças (idade mediana de 8 anos [6;47]). A maioria apresentava hemofilia A grave (87%) e todos eram previamente tratados.

Regimes prescritos e consumo do fator

A mudança para FVIII de meia-vida prolongada resultou na diminuição da frequência de administração e no aumento das taxas de uso esperado e uso real em 20 UI/kg (Tabela 19).

Tabela 19. Comparação entre os últimos 6 meses de profilaxia com fator de meia-vida padrão e os primeiros 6 meses de profilaxia com alfaruriotocogue pegol em pacientes com hemofilia A

	Seis últimos meses de SHL ^a (n = 52)	Adynovate (n = 86)
Nº prescrito de injeções por semana, mediana (Q1; Q3)	3,0 (3,0; 3,5)	2,0 (2,0; 2,0)
Dose prescrita por injeção (IU/kg), mediana (Q1; Q3)	26,3 (21,9; 33,7)	47,6 (43,0; 50,0)
Uso esperado do fator por semana (IU/kg/sem), mediana (Q1; Q3)	78,9 (62,5; 102,3)	94,7 (83,5; 102,6)
Uso real do fator por semana (IU/kg/sem), mediana (Q1; Q3)	70,7 (51,0; 90,9)	90,9 (78,5; 102,9); n = 85

^aExclui pacientes que estavam em ensaios clínicos com FVIII com meia-vida prolongada antes de mudar para o financiado pela *National Blood Authority*. SHL: fator de meia-vida padrão. Adaptado de Brennan et al. 2020 (9)

ABR e adesão

A mudança para FVIII de meia-vida prolongada melhorou as taxas de 'adesão reduzida', diminuiu a mediana da ABR e aumentou a proporção de pacientes sem sangramento (Tabela 20).

Tabela 20. Resultados de adesão e sangramento comparando os últimos 6 meses de profilaxia com SHL com os primeiros 6 meses de profilaxia com EHL em pacientes com hemofilia A

	Seis últimos meses de SHL (n = 61)	FVIII EHL (n = 127)
Adesão ideal, n (%) (IC95%)	45 (74) (59,3-81,1)	110 (87) (79,6-91,5)
Adesão reduzida, n (%) (IC95%)	11 (18) (10,0-28,6)	9 (7) (3,8-12,9)
ABR, mediana (Q1; Q3)	2,0 (0,0; 4,0)	0 (0; 2,0)
Nenhum sangramento (IC 95%)	27 (44) (32,5-56,7)	81 (64) (55,1-71,6)

Nota: Dos 61 pacientes SHL analisados, 52 mudaram para alfaruiotocogoe pegol e 9 mudaram para outro EHL. SHL: fator de meia-vida padrão; EHL: fator de meia-vida prolongado. Adaptado de Brennan et al, 2020 (9)

2.7.2.5. Conclusão

A mudança para alfaruiotocogoe pegol resultou em redução da frequência de administração, melhor adesão ao tratamento e redução da ABR, à custa do aumento do uso real e esperado do FVIII, em indivíduos adultos e pediátricos com hemofilia A com Austrália.

2.7.3. Dunn et al, 2018 (69)

2.7.3.1. Objetivos do Estudo

Avaliar a experiência clínica do uso de alfaruiotocogoe pegol como profilaxia de crianças e adultos com hemofilia A, durante o primeiro ano de disponibilidade nos Estados Unidos.

2.7.3.2. Desenho do estudo e metodologia

Uma revisão retrospectiva de prontuários foi realizada em três centros de tratamento de hemofilia nos Estados Unidos. Os registros dos pacientes que iniciaram a profilaxia com alfaruiotocogoe pegol entre novembro de 2015 e outubro de 2016 foram identificados. Pacientes que participaram dos ensaios clínicos sobre alfaruiotocogoe pegol foram excluídos. Informações demográficas, clínicas e relatadas pelo paciente foram analisadas, desde 6 meses anteriores ao início da profilaxia com alfaruiotocogoe pegol até o momento da revisão dos registros.

2.7.3.3. Desfechos

Os desfechos avaliados foram consumo do fator (com base no regime prescrito), adesão (com base no registro da porcentagem estimada de doses prescritas e infundidas pelo paciente/cuidador), características clínicas, regimes de tratamento, episódios de sangramento e satisfação do paciente.

2.7.3.4. Resultados

Características da linha de base

Quinze pacientes do sexo masculino foram identificados (sete pacientes pediátricos [≤ 12 anos], três adolescentes [13-18 anos] e cinco adultos [19 a 28 anos]; 14 com hemofilia A grave). Todos os indivíduos haviam mudado de outro regime profilático, dos quais a maioria (87%) recebiam profilaxia com rFVIII de meia-vida padrão. O motivo mais frequente para a mudança de fator foi a redução da frequência de infusão (n=14).

Regimes prescritos e consumo do fator

Após o uso mediano de alfaruriotocogue pegol de 9 meses (variação de 1-15 meses), a frequência de infusão foi reduzida em 13 (87%) indivíduos, comparado ao regime de profilaxia previamente recebido. Cerca de metade dos indivíduos recebeu a dose recomendada em bula (Tabela 21). O consumo semanal de fator foi reduzido em 9 (60%) indivíduos após a troca para alfaruriotocogue pegol, aumentou em 4 (27%) e não se alterou em 2 (13%) casos.

Tabela 21. Regimes prescritos de alfaruriotocogue pegol.

Regime prescrito	Dose	N (%)
Consistente com a bula do produto	50 UI/kg duas vezes na semana*	8 (53%)
Doses maiores do que as recomendadas em bula	60 UI/kg duas vezes por semana; 60 UI/kg a cada 3 dias; 50 UI/kg a cada 3 dias; 75 UI/kg três vezes por semana	4 (27%)
Doses menores do que as recomendadas em bula	50 UI/kg a cada 5-7 dias; 50 UI/kg a cada 4 dias; 40 UI/kg a cada 3 dias	3 (20%)

Adaptado de Dunn et al, 2018 (10)

Episódios de sangramento

Oito (53%) indivíduos não apresentaram episódios de sangramentos após a mudança de fator, três (20%) apresentaram sangramentos articulares espontâneos

(comparado com quatro antes da troca) e três (20%) apresentaram sangramentos traumáticos leves.

Vale ressaltar que os adultos que mudaram para alfaruriotocogue pegol apresentaram maiores benefícios em comparação com as crianças. Dos seis pacientes com idade ≥ 18 anos, nenhum apresentou sangramento após a troca, comparado com quatro indivíduos que apresentaram um total de 15 episódios de sangramentos nos 6 meses anteriores ao uso de alfaruriotocogue pegol. Entre os nove pacientes pediátricos, sete indivíduos apresentaram um total de 14 episódios de sangramentos, em comparado com cinco que apresentaram um total de 12 sangramentos nos 6 meses anteriores.

Percepção e tolerabilidade

A satisfação com o alfaruriotocogue pegol foi documentada como positiva em 13 (87%) dos casos. Os motivos de satisfação foram redução da frequência ou conveniência da infusão (cinco relatos), redução do sangramento ou manutenção do controle do sangramento (cinco relatos), melhora na articulação-alvo (dois relatos) e melhora na adesão (um relato). Entretanto, dois indivíduos não ficaram satisfeitos e descontinuaram o uso de alfaruriotocogue pegol. Não houve relato de EAs relacionados ao alfaruriotocogue pegol.

2.7.3.5. Conclusão

Os autores concluíram que, em pacientes com hemofilia A que mudaram de uma profilaxia com FVIII de meia-vida padrão para alfaruriotocogue pegol, houve melhora ou manutenção do controle de sangramentos, com menor frequência de infusão e consumo de fator na maioria dos indivíduos.

2.8. Avaliação da qualidade metodológica e da evidência

2.8.1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

2.8.1.1. Estudos não-randomizados

Segundo descrito no Handbook da Cochrane, ensaios clínicos não-randomizados e abertos estão sob risco de viés de seleção, desempenho, detecção e atrito, assim como um estudo de coorte, apresentando, desta forma, qualidade metodológica relativamente baixa (72). Neste cenário, a qualidade metodológica dos

estudos foi avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa, recomendada pela Cochrane para avaliação do risco de viés de estudos não-randomizados (72).

Os estudos clínicos incluídos apresentaram qualidade metodológica similar, com limitações nos domínios de seleção e comparabilidade pela ausência de randomização, cegamento e de grupo controle sem a intervenção (outro comparador ativo ou placebo). Apesar do estudo PROLONG-ATE ter previsto a comparação dos grupos (profilaxia e sob demanda) na metodologia, a mesma foi preconizada apenas para o desfecho primário de eficácia, não contemplando outros desfechos como segurança e qualidade de vida. Por sua vez, o domínio de desfecho apresentou qualidade metodológica satisfatória em todos os estudos clínicos incluídos, em termos de determinação do desfecho, seguimento suficiente e adequação do acompanhamento dos pacientes (Anexo I).

2.8.1.2. Estudos observacionais

Os estudos observacionais e retrospectivos incluídos apresentaram qualidade metodológica satisfatória, sem limitações relevantes nos domínios da ferramenta NOS (seleção, comparabilidade e exposição), além das inerentes ao desenho de estudo. Os grupos expostos e não-expostos à intervenção, fonte de dados e as informações de representatividade das amostras foram descritos. As comparações, desfechos e instrumentos foram previamente especificados na metodologia.

2.8.2. Avaliação da qualidade geral da evidência pela metodologia GRADE

A qualidade da evidência se baseou nos resultados dos estudos com delineamento mais robusto e que melhor respondiam à pergunta PICO, para cada desfecho. A qualidade dos desfechos de ABR, frequência de infusão e adesão ao tratamento foi considerada moderada, enquanto a qualidade dos desfechos de segurança, imunogenicidade e qualidade de vida foi considerada muito baixa pelo GRADE (Anexo II).

2.9. Evidência adicional – estudo publicado em novembro de 2020 (após a data da busca da literatura realizada em setembro de 2020)

2.9.1. Estudo PROPEL (NCT02585960) (73)

2.9.1.1. Objetivos do Estudo

Avaliar a eficácia e a segurança de alfaruriotocogue pegol profilático, administrado em regimes personalizados pela PK e direcionados a dois valores de FVIII distintos, em pacientes com hemofilia A grave e previamente tratados.

2.9.1.2. Desenho do estudo e metodologia

Estudo clínico randomizado, fase III, prospectivo, aberto conduzido em 62 centros de 19 países entre novembro de 2015 e agosto de 2018. Após as avaliações iniciais de PK, os pacientes foram randomizados em dois grupos: visando valores mínimos de FVIII entre 1-3% ou entre 8-12%. Após confirmada a elegibilidade os pacientes passaram por um período de limpeza de 72 a 96 horas antes da coleta da primeira amostra para avaliação da PK. O sangue foi coletado dentro de 30 minutos antes da primeira infusão de 60 ± 5 IU/kg de alfaruriotocogue pegol e sete vezes mais dentro do período de 96 ± 4 horas após a infusão.

Para a profilaxia personalizada por PK, a dose de alfaruriotocogue pegol e a frequência de infusão foram baseadas no perfil de PK do paciente (recuperação incremental, meia-vida plasmática), peso corporal real e nível mínimo de FVIII alvo. Os pacientes foram avaliados pelo período de 12 meses, no qual os primeiros seis meses foram para ajuste do tratamento; e o período restante foi para a avaliação da eficácia.

Os desfechos foram fornecidos para as seguintes populações: O conjunto de análise completa (FAS) compreendeu todos os pacientes randomizados que receberam profilaxia por qualquer período de tempo. O PPAS (*per-protocol analysis set*) compreendeu todos os pacientes na FAS que completaram o período de estudo de 364 dias de profilaxia e não tiveram desvios de protocolo significativos. O conjunto de análise de segurança incluiu todos os pacientes incluídos que utilizaram pelo menos uma infusão de alfaruriotocogue pegol. O conjunto de análise de PK compreendeu todos os pacientes no SAS com pelo menos um nível de atividade quantificável de FVIII pós-dose sem desvios de protocolo significativos ou eventos com potencial para afetar a análise de PK.

2.9.1.3. Desfechos

O desfecho primário foi a ausência ou presença de qualquer sangramento (espontâneo ou por lesão, tratado ou não) no segundo semestre de acompanhamento. Os desfechos secundários foram ABR total, ABR espontâneo, ABR articular espontâneo, ABR articular, ABR em articulações com 4 ou mais sangramentos espontâneos em seis meses consecutivos, e ABR relacionada à lesão. A avaliação de segurança incluiu a ocorrência de EAs e EAs graves. A imunogenicidade do alfaruriotocogue pegol foi medida antes e após a infusão e quando clinicamente indicado. Anticorpos inibitórios para FVIII foram medidos em um laboratório central

2.9.1.4. População de estudo

Os critérios de inclusão foram:

- Diagnóstico de hemofilia A grave (atividade do FVIII <1%);
- Idade entre 12 e 65 anos;
- Participantes de estudos prévios de fase III do alfaruriotocogue pegol (NCT01945593; NCT02210091; NCT01913405) ou recém-recrutados com tratamento previo com FVIII derivado de plasma ou recombinante (> 150 EDs);
- ABR ≥ 2 e contagem de plaquetas ≥ 100.000 / mL.
- Sem histórico de inibidor de FVIII e nenhum inibidor de FVIII detectável na triagem.

2.9.1.5. Resultados

Características da linha de base

Um total de 115 pacientes do sexo masculino (n=57 no grupo FVIII 1-3%; n=58 no grupo FVIII 8-12%; idade mediana [variação] de 28 [12-61] anos) receberam pelo menos uma dose de alfaruriotocogue pegol e foram randomizados (população FAS). Dentre esses, 95 pacientes (n=52 no grupo FVIII 1-3%; n=43 no grupo FVIII 8-12%) completaram o estudo (população PPAS).

ABR

As proporções de pacientes com zero sangramentos totais, zero sangramentos espontâneos e zero sangramentos articulares espontâneos durante o segundo semestre do estudo para as populações FAS e PPAS são mostradas na **Error!**

Reference source not found. Com relação à população FAS, esses valores refletiram em ABRs médios (desvio-padrão, DP) nos grupos 1-3% vs. 8-12% para sangramentos totais, espontâneos e articulares espontâneos de 3,6 (7,5) vs 1,6 (3,4), 2,5 (6,6) vs 0,7 (1,7) e 2,0 (6,4) vs 0,5 (1,7), respectivamente (Tabela 23).

Nas análises *post hoc*, a alteração da linha de base no número de articulações com ≥ 4 sangramentos espontâneos foi avaliada em 110 de 115 pacientes que tiveram ≥ 6 meses de observação durante o período de estudo de 12 meses. O número de articulações com ≥ 4 sangramentos espontâneos diminuiu em todos, exceto 1 paciente no braço de 1-3% (2 articulações restantes com ≥ 4 dentes espontâneos cada) e 1 paciente no braço de 8-12% (1 articulação restante com ≥ 4 sangramentos espontâneos) após 6 meses de profilaxia com alfaruriotocog pegol

Tabela 22. Resultados de sangramento do estudo PROPEL

	População FAS			População PPAS		
	FVIII 1-3% (n=57)	FVIII 8-12% (n=58)	Valor-p	FVIII 1-3% (n=52)	FVIII 8-12% (n=43)	Valor-p
Zero sangramentos totais (% (IC95%))	42 (29-55)	62 (49-75)	0,055	40 (27-55)	67 (52-81)	0,015
Zero sangramentos espontâneos (% (IC95%))	60 (47-72)	76 (65-88)	0,101	60 (45-73)	81 (67-92)	0,038
Zero sangramentos articulares espontâneos (% (IC95%))	65 (53-77)	85 (75-95)	0,026	65 (51-78)	91 (78-97)	0,008

P <0,05 entre os braços de tratamento foi considerado estatisticamente significativo.

A taxa de sangramento zero foi baseada no princípio de intenção de tratar.

A população FAS compreendeu todos os pacientes randomizados que receberam profilaxia por qualquer período de tempo. O PPAS compreendeu todos os pacientes na FAS que completaram o período de estudo de 364 dias de profilaxia e não tiveram desvios de protocolo significativos.

Fonte: Extraído de Klamroth et al. (2020) (73)

Tabela 23. Resultados de ABR de PROPEL

	População FAS		População PPAS	
	FVIII 1-3% (n=57)	FVIII 8-12% (n=53*)	FVIII 1-3% (n=52)	FVIII 8-12% (n=43)
ABR Total				
Média (DP)	3,6 (7,5)	1,6 (3,4)	2,8 (3,0)	1,2 (2,4)
Mediana (IIQ)	2,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-2,0)
ABR espontâneo				

116

<i>Média (DP)</i>	2,5 (6,6)	0,7 (1,7)	1,7 (2,5)	0,6 (1,5)
<i>Mediana (IIQ)</i>	0,0 (0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)
ABR articular espontâneo				
<i>Média (DP)</i>	2,0 (6,4)	0,5 (1,7)	1,2 (2,0)	0,4 (1,4)
<i>Mediana (IIQ)</i>	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)
ABR articular				
<i>Média (DP)</i>	2,6 (7,4)	1,1 (2,6)	1,8 (2,2)	0,8 (2,3)
<i>Mediana (IIQ)</i>	0,0 (0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)
ABR de articulações com pelo menos 4 sangramentos em seis meses consecutivos				
<i>Média (DP)</i>	1,0 (6,8)	0,4 (1,5)	0,1 (0,6)	0,2 (1,3)
<i>Mediana (IIQ)</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
ABR relacionado a lesão				
<i>Média (DP)</i>	1,1 (2,0)	0,9 (2,6)	1,1 (1,9)	0,7 (1,7)
<i>Mediana (IIQ)</i>	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)

* ABR baseado em 53 pacientes; dados não disponíveis de 5 pacientes randomizados que descontinuaram o estudo antes do segundo período de 6 meses.

Fonte: Extraído de Klamroth et al. (2020) (73)

Adesão à profilaxia

A adesão aos esquemas de profilaxia individualizados foi observada em 86,0% (49/57) dos pacientes no braço de 1-3% e 93,1% (54/58) no braço de 8-12% da FAS. A adesão à dose necessária foi observada em 86,0% (49/57) de PwHA no braço de 1-3% e 75,9% (44/58) no braço de 8-12%.

Dados de segurança

A população de segurança compreendeu 115 pacientes randomizados que receberam ≥ 1 infusão de alfaruriotocog pegol. No geral, 204 AEs (não sérios e graves) ocorreram em 60,9% (70/115) de pacientes (excluindo períodos de cirurgia; Tabela 5). Nenhum AEs resultou em descontinuação e não foram observadas mortes, eventos trombóticos graves ou reações alérgicas graves. Um total de 9 EAs graves foram relatados em 7 pacientes. Um paciente no braço de 8-12% teve um EA grave considerado pelo investigador e patrocinador como relacionado ao alfaruriotocog pegol (Tabela 24).

Tabela 24. Resultados de segurança de PROPEL

	FVIII 1-3% (n=57)	FVIII 8-12% (n=58)	Todos (n=115)
EAS graves e não graves			
Todos, n	101	103	204
Pacientes com EA, n (%)	34 (59,6)	36 (62,1)	70 (60,9)
EAs considerados relacionados com o alfaruriotocogue pegol†	2	2	4
Eas não graves	97	98	195
Todos, n	32 (56,1)	35 (60,3)	67 (58,3)
Pacientes com EA, n (%)			
Eas graves	4	5	9‡
Todos, n	3 (5,3)	4 (6,9)	7 (6,1)
Pacientes com EA, n (%)			
Eas graves considerados relacionados com o alfaruriotocogue pegol†	0	1	1
Anticorpos inibitórios anti-FVIII	0	1 [§]	1 [§]
Morte, n	0	0	0

* AEs que ocorreram após a primeira dose randomizada foram recebidos até o final do estudo; exclui quaisquer AEs que ocorreram durante o período cirúrgico.

† Avaliação por investigador e patrocinador.

‡ Quatro AEs graves em 3 pacientes com níveis mínimos de 1-3% (gravidade moderada: 1 abscesso de membro, 1 evento de celulite, 1 evento de apendicite, 1 fratura de rádio) e 5 AEs graves em 4 pacientes com níveis mínimos de 8-12% (gravidade moderada: 1 fratura de mão, 1 traumatismo craniano, 1 evento de lesões múltiplas; EAs levemente graves: 1 laceração, 1 evento de inibição de FVIII).

§ Anticorpos inibitórios anti-FVIII de título baixo e transitórios (0,6 BU na semana 8) que foram resolvidos antes do final do estudo. Os anticorpos de ligação anti-FVIII para este paciente foram negativos ao longo do estudo.

Fonte: Extraído de Klamroth et al. (2020) (73)

Imunogenicidade

No grupo de 1-3%, três pacientes apresentaram resultados positivos únicos para anticorpos de ligação na apenas triagem/linha de base (IgG anti-PEG-FVIII e IgM anti-PEG). No grupo de 8-12%, nove pacientes apresentaram anticorpos de ligação na linha de base que também foram detectáveis durante o estudo. Oito desses pacientes no braço de 8-12% tiveram expressão transitória de anticorpos de ligação (anti-FVIII IgG, anti-PEG-FVIII IgG ou anti-PEGFVIII IgM) e um paciente foi positivo para anti-PEG-FVIII IgG da triagem até a conclusão do estudo, incluindo um resultado negativo. Os anticorpos de ligação que foram detectados não puderam ser correlacionados à eficácia do tratamento ou eventos adversos. Em uma paciente, os anticorpos de ligação foram associados a uma recuperação diminuída durante uma avaliação de PK versus

recuperação inicial (antes do desenvolvimento de anticorpos de ligação), embora a recuperação tenha permanecido dentro da faixa normal.

Farmacocinética

Na avaliação farmacocinética inicial dos pacientes randomizados para os grupos de 1-3% e 8-12%, respectivamente, alfaruriotocogue pegol apresentou um tempo de meia-vida médio (DP) de 15,3 (4,2) e 14,7 (5,1) horas. Os níveis médios [DP] de recuperação incremental na concentração plasmática máxima (C_{max}) foram semelhantes nos braços de 1-3% e 8-12%, respectivamente (2,2 [0,5] e 2,2 [0,6] UI/dL/UI/kg). A exposição geral ao FVIII foi baseada nos níveis médios de atividade do FVIII ao longo do tempo. Nos braços de 1-3% e 8-12%, respectivamente, a atividade do FVIII foi uma mediana (Q1-Q3) de 17,3 (15,2-21,7) e 35,0 (29,2- 40,9) UI/dL durante os primeiros 6 meses, e 17,3 (14,5-22,4) e 30,9 (24,9-41,2) UI/dL durante o segundo semestre do estudo. Os níveis mínimos de atividade do FVIII observados durante o segundo semestre estavam dentro dos intervalos pretendidos de 1-3% e 8-12%. Os vales médios do FVIII variaram de 2,1 a 3,0 UI/dL e 10,7 a 11,7 UI/dL, respectivamente.

2.9.1.6. Conclusão

Os autores concluíram que a profilaxia com alfaruriotocogue pegol visando níveis mínimos de FVIII entre 8-12% podem beneficiar os pacientes sem alterar o perfil de segurança. Além disso os resultados enfatizam que a personalização do tratamento guiada pela PK deve ser considerada.

119

3 Estudo econômico

Alfaruriotocogue pegol se trata de um fator VIII recombinante desenvolvido a partir de uma modificação por peguilação do alfaotocogue, fator VIII recombinante atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), o que permite uma extensão da meia-vida e, conseqüentemente, espaçamento entre as doses (69).

Apesar de que com o uso de fator VIII de meia-vida estendida, resultado de uma tecnologia que leva a um maior espaçamento entre as doses, pode haver um impacto positivo na adesão do paciente com, conseqüentemente, menos sangramentos articulares, menor número de complicações articulares e, por fim, melhoria da qualidade de vida (28,29,30), em nossa proposta levamos em consideração o fato de que não há estudo *head-to-head* comparando os dois tratamentos, portanto optou-se, de maneira conservadora, seguir o modelo de custo-minimização.

Assim, a presente análise é guiada pela pergunta: o uso de alfaruriotocogue pegol para o tratamento de pacientes com hemofilia A apresenta valor econômico em comparação ao fator VIII recombinante de meia-vida padrão, atualmente disponível no sistema único e saúde (SUS)?

3.1. Objetivo

Realizar uma análise de custo minimização de alfaruriotocogue pegol na perspectiva do Sistema Único de Saúde para tratamento de crianças e adultos com hemofilia A.

3.2. Principais parâmetros do modelo

3.2.1. População em estudo

Adultos e crianças com hemofilia A.

3.2.2. Intervenção

A intervenção considerada no modelo foi o alfaruriotocogue pegol (Adynovate®).

3.2.3. Comparador

O comparador utilizado no modelo foi o alfaoctocogue, fator VIII recombinante de meia vida padrão atualmente disponível no SUS e que serviu de base para o desenvolvimento de alfaruriococogue pegol.

Conforme mencionado anteriormente, alfaruriococogue pegol trata-se de modificação química do alfaoctocogue, através do processo de peguilação, possibilitando o aumento de sua meia-vida.

3.2.4. Desfechos

Por ser um modelo de custo-minimização, assume-se a equivalência de desfechos clínicos para os tratamentos em análise, comparando-se apenas os custos. O modelo considerou o custo anual de tratamento de hemofilia A, analisando as principais modalidades de tratamento conforme Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (3), em linha com as bulas dos produtos (alfaococogue e alfaruriococogue pegol): tratamento profilático, sob demanda e perioperatório (46,74).

Conforme apontado no Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, o tratamento de profilaxia consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados, mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos (3). Além disso, o manual aponta que a profilaxia é a modalidade terapêutica recomendada pela *World Federation of Hemophilia (WFH)*, e pela Organização Mundial da Saúde como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave, sendo a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia grave (3). Assim, para a presente análise econômica optou-se por basear o modelo de custo-minimização no tratamento de profilaxia como cenário base.

Entretanto, entende-se que o tratamento da hemofilia A consiste no manejo do paciente, incluindo os eventuais sangramentos e procedimentos que exigem administração aumentada de fator e, conforme explanado anteriormente, o uso de fator de meia-vida estendida pode impactar na redução de sangramentos. Porém, uma vez que não há estudo *head-to-head* avaliando esse cenário, não seria possível comparar a taxa de utilização de fator total por paciente ao longo do ano, incluindo as demais modalidades de tratamento disponíveis nos Manuais e Protocolos do Ministérios da

Saúde, bem como em linha com a bula dos medicamentos. Assim, a fim de avaliar a comparação de custos no uso sob demanda e tratamento perioperatório, realizou-se tais análises separadamente.

Apesar de tal premissa impactar no resultado da análise, entende-se que essa é uma abordagem conservadora, pois favorece o tratamento atualmente disponível no SUS.

3.2.5. Perspectiva

Esta análise econômica adotou a perspectiva do SUS.

3.2.6. Horizonte de tempo

Esta análise econômica considerou um horizonte de tempo de 1 ano.

Apesar de se tratar de uma condição crônica de saúde, uma vez que se trata de uma análise de custo-minimização, em que desfechos clínicos não estão sendo comparados, entendeu-se que avaliar o custo anual de tratamento seria adequado.

3.2.7. Taxa de desconto

Não foi utilizada taxa de desconto no modelo uma vez que o horizonte de tempo considerado foi de apenas 1 ano.

3.2.8. Custos

Para o modelo, foram considerados os custos de aquisição dos medicamentos, bem como custo da administração do FVIII (Quadro 13).

Apesar de que outros recursos podem ser necessários para o cuidado do paciente, como dosagem de fator, manejo de eventos, entre outros, entendeu-se que poderiam ser similares em ambos os tratamentos, o que não impactaria na comparação, ou poderiam estar vinculados ao desempenho clínico do medicamento e, uma vez que não há um estudo *head-to-head* que compara os tratamentos em análise, optou-se por não incluir tais custos. Entende-se que esse é um caminho conservador, pois favorece o tratamento atualmente disponível no SUS, uma vez que, conforme mencionado anteriormente, a redução na frequência de infusões pode melhorar a adesão ao

tratamento e, portanto, reduzir sangramentos. Assim, utilizou-se custos que sabidamente poderiam variar entre tratamentos.

O preço sem impostos proposto para incorporação de alfaruicoctocogue pegol para o tratamento de pacientes com Hemofilia A no âmbito do SUS é de R\$ 1,01 por unidade internacional (Quadro 12), ou seja, com desconto em relação ao preço lista com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Esse preço foi estimado com base no custo de tratamento do comparador, de maneira que ambos tratamentos estejam disponíveis no SUS sem impacto financeiro para o sistema. Para estabelecer o custo de tratamento do comparador, utilizou-se o preço obtido no contrato 205/2019, equivalente a R\$ 1,086 por UI (85). O Quadro 12 apresenta o resumo das premissas de custo de aquisição de medicamentos.

Quadro 12. Preço de alfaoctocogue e alfaruicoctocogue pegol

Item	Preço por unidade internacional (UI)	Fonte
Alfaoctocogue	R\$ 1,086	Preço obtido do contrato nº 205/2019 com a empresa Hemobrás
Alfaruicoctocogue pegol	R\$ 1,01	Preço proposto

O custo da administração do FVIII foi incorporado na estimativa de custos para ambos os tratamentos em profilaxia e foi extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP) (, avaliando-se apenas o impacto do custo de aquisição de medicamentos nessas modalidades.

Quadro 13). O custo da administração do FVIII não foi considerado no uso sob demanda e tratamento perioperatório, uma vez que, conforme será explicado a seguir no documento, devido a possível variação da posologia, foi considerado no caso base um consumo similar e, portanto, mesma quantidade de administrações, avaliando-se apenas o impacto do custo de aquisição de medicamentos nessas modalidades.

Quadro 13. Custo de administração do FVIII

Item	Preço unitário	Fonte
Administração do medicamento	R\$ 5,39	Sigtap 03.06.02.003-3 - APLICACAO DE FATOR VIII DE COAGULACAO (76)

A fim de avaliar o impacto dessas premissas, a variação do preço de aquisição dos medicamentos foi avaliada na análise de sensibilidade, detalhada a frente neste documento.

3.2.9. Posologia

Para a análise do uso em profilaxia considerou-se a posologia de alfaruriotocogue pegol conforme bula do produto, apresentada na seção 1.9.2 Posologia e modo de administração (46). Para o Fator VIII recombinante atualmente disponível no SUS utilizou-se a posologia recomendada no protocolo do Ministério da Saúde, que se encontra em linha com a posologia descrita na bula do produto (17,74). O Quadro 14 resume as posologias mencionadas.

Quadro 14. Posologias recomendadas – uso em profilaxia

Tratamento	Fonte	Posologia recomendada
Alfaruriotocogue pegol	Bula do produto (46)	Administrar 40-50 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente.
Alfaotocogue – FVIII recombinante atualmente disponível no SUS	Bula do produto (74)	Para a profilaxia de longo prazo do sangramento em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em paciente com menos de 6 anos, recomenda-se doses de 20 a 50UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo 3 a 4 vezes por semana.
	Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave – Ministério da Saúde (17)	Estágio A: 50 UI por Kg, uma vez por semana. Estágio B: 30 UI por Kg, duas vezes por semana

		Estágio C: 25 UI por Kg, três vezes por semana, em dias alternados (aumentar 5 UI por Kg se houver persistência do sangramento)
--	--	---

Apesar de a bula dos produtos apresentarem recomendações de posologia diferentes conforme idade do paciente, para fins de simplificação da análise assumiu-se a posologia referente a adultos e crianças acima de 12 ou 6 anos, uma vez que a maior parte dos pacientes se encontram nessa faixa etária, conforme perfil de webcoagulopatias hereditárias (9).

Apesar de a posologia depender da condição e resposta do paciente ao tratamento, para fins de simplificação de análise assumiu-se uma posologia única para cada terapia no caso base, mas avaliou-se o impacto dessas possibilidades posológicas na análise de sensibilidade, variando as dosagens conforme bulas aprovadas (46,74).

A posologia em bula do Fator VIII recombinante atualmente disponível no SUS recomenda 20 a 40UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias, o que corresponde a uma variação de 2.433UI a 7.300 UI por Kg ao ano. Para a profilaxia primária, o Ministério da Saúde propõe três estágios de escalonamento, conforme apresentado no Quadro 14. Assim, considerando 52 semanas no ano, a quantidade de unidades internacionais recomendadas nos Estágios A, B e C correspondem a, respectivamente, uma quantidade de unidades internacionais por Kg por ano de 2600, 3120 e 3900 ou mais (estágio C permite aumento de dosagem).

Para a presente análise foi considerada posologia de fator VIII recombinante conforme protocolo do Ministério da Saúde, para ficar em linha com a perspectiva da análise, assumindo-se a posologia de 25 UI/kg três vezes por semana, que representa uma quantidade de unidades internacionais entre o limite inferior e o superior permitida pelo protocolo de profilaxia primária, além de ser referenciada como dose profilática em outros documentos do Ministério da Saúde (14).

Como essa posologia está próxima ao limite inferior da recomendação de bula do alfaoctocogue (74), utilizou-se racional similar para determinação da posologia de alfaruriocogue pegol no caso base da análise, uma vez que o Ministério da Saúde ainda não possui uma recomendação de posologia para esse medicamento. Assim, assumiu-se a posologia de 40 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana.

Conforme previamente mencionado, a fim de avaliar o impacto das premissas assumidas no caso base, as possibilidades de posologia foram variadas na análise de sensibilidade conforme bula dos produtos.

Uma vez que o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (3), define reposição regular contínua para profilaxia primária, secundária e terciária como intenção de tratar por 52 semanas, tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas, ou seja 85% da intenção de tratar, o caso base da análise considera os custos referentes a 45 semanas ao ano, variando em 7 semanas na análise de sensibilidade, a fim de contemplar o total de semanas do ano.

De acordo com o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (3), no tratamento sob demanda o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. A posologia para tratamento do episódio hemorrágico depende de diversos fatores como tipo de hemorragia e quadro do paciente (3,46,74). De maneira similar, a posologia no caso do tratamento perioperatório depende de diversos fatores, como tipo de cirurgia e resposta do paciente (3,46,74). Assim, a fim de contemplar tais modalidades na análise de custo minimização, estabeleceu-se cenários para cada uma das modalidades de tratamento, com base nas orientações do Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde e em linha com as bulas dos produtos (3,46,74). Na análise de sensibilidade apresentada a frente no documento, avaliou-se o impacto das variáveis assumidas.

Cabe ressaltar que, conforme previamente mencionado nesse documento, o tratamento com fator VIII de meia-vida estendida permite a redução na frequência de infusões, o que pode melhorar a adesão ao tratamento e, portanto, redução de sangramentos. Entretanto, como não há um estudo *head-to-head*, randomizado, que traga uma comparação precisa da redução de episódios de sangramentos entre as terapias avaliadas, de maneira conservadora estimou-se apenas o impacto quanto ao custo do fator utilizado, assumindo que seria necessária a mesma quantidade de fator para ambos tratamentos.

A posologia para tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia baseia-se na seguinte fórmula: Dose (UI/kg) = Elevação de fator VIII desejada (UI/dL ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL) (3,46). Para a presente análise, utilizou-se premissas do exemplo de hemartrose de joelho abordado no Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, em que o paciente possui 4% de fator VIII basal e o

objetivo é elevar o fator VIII a 30% ou 15 UI/kg. Como as bulas dos produtos recomendam a administração do fator a cada 12 a 24 horas e que o tratamento seja mantido até a hemorragia ser resolvida, de maneira conservadora, assumiu-se uma frequência de a cada 12 h e por 3 dias, uma vez que o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde recomenda que, para hemartrose, a reposição dure de 1 a 3 dias, podendo prolongar se necessário.

A fim de endereçar as possibilidades dentro dessas variáveis do tratamento sob demanda, que depende da resposta do paciente e do tipo de hemorragia, na análise de sensibilidade variou-se o percentual de nível de fator VIII desejado entre 20% e 100% e frequência de administração a cada 12h e a cada 24h, a fim de contemplar os extremos da recomendação de bula. Quanto a duração do tratamento sob demanda, variou-se entre 1 a 5 dias.

No caso de pacientes com Hemofilia A que passam por procedimentos e cirurgia, o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde recomenda realizar reposição de Fator VIII no pré-operatório, de acordo com porte da cirurgia. No caso de cirurgias de pequeno porte, recomenda-se elevar o fator VIII para 50% a 80% imediatamente antes do procedimento. No caso de médio e grande porte para 100%. As recomendações no pós-operatório também variam de acordo com o porte da cirurgia. Para simplificar a análise, uma vez que as bulas de ambos os medicamentos apresentam recomendações similares, estabeleceu-se um cenário base considerando um dos exemplos apresentados no manual, mais especificamente cirurgia de pequeno porte. Para pré-operatório, considerou-se reposição de fator VIII imediatamente antes do procedimento para elevar a 80% e, para pós-operatório, utilização de fator VIII para elevar a 50% a cada 24 horas por 3 dias. Para fins de cálculos, assumiu-se que o paciente possuía 4% de fator VIII basal em cada uma das aplicações, assim como no exemplo anterior.

O impacto da possibilidade de variação na posologia também foi avaliado na análise de sensibilidade, considerando as doses inferiores e superiores recomendadas no manual para os diferentes portes de cirurgia. Assim, para o pré-operatório considerou-se elevação do fator VIII para 50% e 100%. Para o pós-operatório, como limite inferior, considerou-se um consumo de fator VIII no cenário de menor utilização, mais especificamente no caso de cirurgia de pequeno porte, com elevação de fator a 30% a cada 24h por 2 dias. Já para o limite superior do pós-operatório, contemplou-se o cenário de cirurgia de grande porte, em que se recomenda manter o fator VIII a 50%

a cada 8 horas até o 3º dia de pós-operatório, a 50% a cada 12 horas do 4º ao 7º dia e a 50% a cada 24 horas, do 8º ao 14º dia de pós-operatório.

Uma vez que a quantidade de unidades internacionais recomendada na posologia depende do peso do paciente, para todas as modalidades de tratamento utilizou-se a mesma premissa de peso, que foi variada em 20% na análise de sensibilidade. Para determinar o peso a ser utilizado no modelo, foi feita uma ponderação da mediana de peso em kg por faixa etária e por sexo, conforme estimativas populacionais feitas pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) (77), pela proporção de pacientes com Hemofilia A por sexo (9), uma vez que a grande maioria de pacientes com Hemofilia A são do sexo masculino. Após feita essa ponderação do peso, foi feita uma média ponderada do peso por faixa etária e da proporção de pacientes com hemofilia A naquela faixa etária, conforme perfil das coagulopatias hereditárias de 2016 (9) como mostra a Tabela 25.

Tabela 25. Cálculo do peso médio

Faixa etária	Peso em Kg (77)	Proporção de pacientes por faixa etária (9)
<1 ano	8,09	0,28%
1 a 4	14,84	5,20%
5 a 9	25,30	8,63%
10 a 14	42,39	9,46%
15 a 19	62,15	10,95%
20 a 29	70,86	22,20%
30 a 39	74,00	18,33%
40 a 49	74,43	11,57%
50 a 59	74,45	7,09%
60 a 69	72,97	3,64%
70 a 79	70,19	1,43%
80 ou mais	66,68	0,85%
Peso médio (kg)	61,21	

3.3. Cálculos e resultados

Com o preço proposto para alfaruriotocogue pegol, o custo anual da profilaxia fica em R\$ 223.027,42, marginalmente inferior ao custo anual da profilaxia com o FVIII recombinante atualmente disponível, o alfaotocogue. Assim, a incorporação do alfaruriotocogue pegol gera uma economia de R\$ 2.032,80. A Tabela 26 apresenta os

detalhes de cálculos e resultados do tratamento de profilaxia de ambas as terapias avaliadas.

Tabela 26. Custo anual de tratamento para uso em profilaxia

Parâmetros	Alfaoctocogue	Alfarurioctocogue pegol	Incremental
Número de UI/Kg	25	40	
Aplicações por semana	3	2	
UIs por semana	4590	4896	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo anual de aquisição de medicamento	R\$ 224.332,57	R\$ 222.542,32	
Nº ANUAL de administrações	135	90	
Custo DE administração	R\$ 5,39	R\$ 5,39	
Custo anual de tratamento	R\$ 225.060,22	R\$ 223.027,42	-R\$ 2.032,80

Já em relação ao uso sob demanda e em procedimentos médicos, os cálculos dos custos destes eventos e resultados obtidos são mostrados na Tabela 27 e

Tabela 28, utilizando como premissa que o paciente possuía 4% de fator VIII basal antes do evento, conforme explicado anteriormente. Constatou-se que, assim como na modalidade de profilaxia, no uso sob demanda e em procedimentos médicos o alfarurioctocogue pegol apresentou um custo inferior ao tratamento atualmente disponível no SUS. Uma vez que não foi possível estimar o diferencial de consumo de UIs para essas modalidades de tratamento, conforme explanado anteriormente, sendo utilizados os mesmos parâmetros de posologia, o diferencial de custo se deve principalmente ao preço do fator VIII.

Tabela 27. Custo por evento de uso sob demanda

Parâmetros	Alfaoctocogue	Alfarurioctocogue pegol	Incremental
Nível desejado de elevação do fator VIII (%)	30	30	
Dose (em UI) ¹	4774,01	4774,01	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo por evento	R\$ 5.184,57	R\$ 4.821,75	-R\$ 362,82

¹ Dose considerada a cada 12h por 3 dias

129

Tabela 28. Custo por evento de cirurgia em uso em procedimentos médicos

Parâmetros	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol	Incremental
Nível desejado de elevação do fator VIII (%)	80	80	
Dose (em UI) ²	2325,80	2325,80	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo – Pré-operatório	R\$ 2.525,82	R\$ 2.349,06	
Nível desejado de elevação do fator VIII (%)	50	50	
Dose (em UI) ³	4223,16	4223,16	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo – Pós-operatório	R\$ 4.586,35	R\$ 4.265,39	
Custo total por evento	R\$ 7.112,17	R\$ 6.614,45	-R\$ 497,72

3.4. Análise de sensibilidade

As tabelas a seguir detalham os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade para cada modalidade de uso, conforme racional previamente explicado no documento, mostrando o valor utilizado no caso base, limite inferior e limite superior (Tabela 29, Tabela 30 e Tabela 31).

Tabela 29. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Varição 20%
Custo por UI - Alfaruriococogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Varição 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Varição 20%
Número de semanas/ano	45	38,0	52,0	Manual (3)
UIs por semana - Alfaoctocogue	4590,39	2864,1	8592,3	Bula (74) ⁴
UIs por semana - Alfaruriococogue pegol	4896,42	4896,4	6120,5	Bula (46) ⁵

² Considerada uma única dose administrada logo antes do procedimento

³ Dose considerada a cada 24h por 3 dias

⁴ Limite inferior: foi considerado um peso de 61,21 kg, 20 UI/Kg e aplicações a cada 3 dias; limite superior: considerado um peso de 61,21 kg, 40 UI/Kg e aplicações a cada 2 dias

⁵ Limite inferior: foi considerado um peso de 61,21 kg, 40 UI/Kg e 2 aplicações por semana; limite superior: considerado um peso de 61,21 kg, 50 UI/Kg e 2 aplicações por semana

Tabela 30. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso sob demanda

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Varição 20%
Custo por UI - Alfaruriocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Varição 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Varição 20%
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaoctocogue	30	20	100	Bula (74)
Dose (em UI) sob demanda - Alfaoctocogue	4774,01	795,7	11935,0	Cálculo ⁶
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaruriocogue pegol	30	20	100	Bula (46)
Dose (em UI) sob demanda - Alfaruriocogue pegol	4774,01	795,7	11935,0	Cálculo ⁷

Tabela 31. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em procedimentos médicos

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Varição 20%
Custo por UI - Alfaruriocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Varição 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Varição 20%
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaoctocogue	80	50	100	Manual (3)
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaruriocogue pegol	80	50	100	Manual (3)
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaoctocogue	50	30	50	Manual (3)
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaoctocogue	4223,16	2815,4	33785,3	Cálculo ⁸
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaruriocogue pegol	50	30	50	Manual (3)
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaruriocogue pegol	4223,16	2815,4	33785,3	Cálculo ⁹

⁶ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 1 dia; limite superior: dose a cada 8h por 5 dias (74)

⁷ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 1 dia; limite superior: dose a cada 8h por 5 dias (46)

⁸ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 2 dias; limite superior: dose considerada a cada 8h até o 3º dia, a cada 12h do 4º ao 7º dia e a cada 24h do 8º ao 14º dia após o procedimento (3)

⁹ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 2 dias; limite superior: dose considerada a cada 8h até o 3º dia, a cada 12h do 4º ao 7º dia e a cada 24h do 8º ao 14º dia após o procedimento (3)

131

As tabelas e figuras a seguir mostram os parâmetros e resultados das análises de sensibilidade para profilaxia (Tabela 32 e

Figura 6), uso sob demanda (Tabela 33 e Figura 7) e uso em procedimentos médicos (

Tabela 34 e

Figura 8).

Tabela 32. Resultados da análise de sensibilidade – Uso em profilaxia

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Uls por semana - Alfaoctocogre	R\$ 82.331,58	-R\$ 197.604,79
Custo por UI - Alfaoctocogre	R\$ 42.833,71	-R\$ 46.899,32
Custo por UI - Alfaruriocogre pegol	-R\$ 46.541,27	R\$ 42.475,66
Uls por semana - Alfaruriocogre pegol	-R\$ 2.032,80	R\$ 53.602,78
Número de semanas/ano	-R\$ 1.716,59	-R\$ 2.349,02
Peso do paciente	-R\$ 2.032,80	-R\$ 2.032,80

Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade - Uso em profilaxia



Tabela 33. Resultados da análise de sensibilidade - Uso sob demanda

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaoctocogue	R\$ 1.631,24	-R\$ 14.321,30
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 2.217,34	R\$ 12.618,81
Dose (em UI) sob demanda - Alfaoctocogue	R\$ 3.957,65	-R\$ 8.139,69
Dose (em UI) sob demanda - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 4.380,95	R\$ 6.869,80
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 674,09	-R\$ 1.399,74
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 1.327,17	R\$ 601,53
Peso do paciente	-R\$ 290,26	-R\$ 435,39

Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade - Uso sob demanda

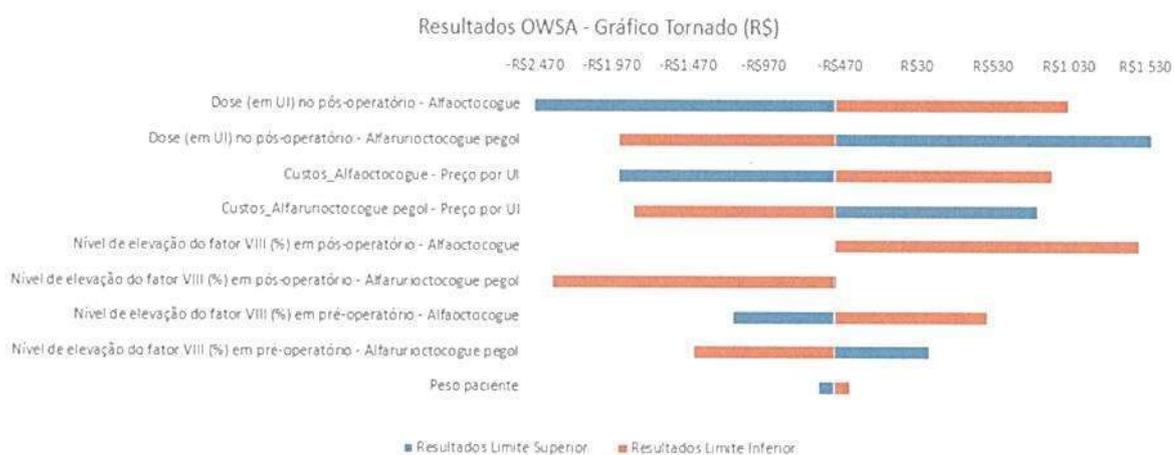


Tabela 34. Resultado da análise de sensibilidade - Uso em procedimentos médicos

133

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaoctocogue	R\$ 1.031,06	-R\$ 32.602,20
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaruriocogue pegol	-R\$ 1.919,52	R\$ 29.360,04
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 924,71	-R\$ 1.920,16
Custo por UI - Alfaruriocogue pegol	-R\$ 1.820,61	R\$ 825,17
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaoctocogue	R\$ 1.496,35	-R\$ 497,72
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaruriocogue pegol	-R\$ 2.352,24	-R\$ 497,72
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaoctocogue	R\$ 499,31	-R\$ 1.162,41
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaruriocogue pegol	-R\$ 1.424,98	R\$ 120,45
Peso paciente	-R\$ 398,18	-R\$ 597,27

Figura 8. Resultado da análise de sensibilidade - Uso em procedimentos médicos



Com base nesses resultados, observa-se que, no uso em profilaxia, os parâmetros mais influentes no custo de tratamento são o número de unidades internacionais (UI) por semana e o preço por UI de alfaoctocogúe. Já para uso sob demanda, os parâmetros cuja variação tem maior impacto no modelo são os níveis de elevação de fator VIII (em porcentagem) no uso sob demanda de alfaoctocogúe e alfaruriocogúe pegol, respectivamente. Para uso em procedimentos médicos, os parâmetros de maior impacto foram as doses (em UIs) no pós-operatório de alfaoctocogúe e alfaruriocogúe pegol. Como a quantidade de fator no uso sob demanda e perioperatório foi a mesma com ambos os fatores em análise, entende-se que a diferença no caso base se deve principalmente ao preço dos fatores, porém, ainda assim, avaliou-se o impacto de cada variável isoladamente, a fim de avaliar seu impacto na análise.

4 Impacto orçamentário

4.1. Objetivo

Realizar uma análise de impacto orçamentário da incorporação de alfaruriotocogue pegol no tratamento de pacientes com hemofilia A sob a perspectiva do SUS.

4.2. Horizonte de tempo

O modelo considerou um período de 5 anos como horizonte de tempo, conforme Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (78).

4.3. Tecnologia

Alfaruriotocogue pegol foi desenvolvido como uma forma PEGuilada do alfaotocogue, fator VIII recombinante atualmente disponível no SUS, o que possibilita o aumento de meia-vida. Alfaruriotocogue pegol é indicado para crianças e adultos com hemofilia A, para o tratamento e controle por demanda de episódios de hemorragia, tratamento perioperatório e profilaxia de rotina para reduzir a frequência de episódios de hemorragia (47). Está disponível na forma de pó liofilizado para solução, em frascos de uso único contendo 250, 500, 750, 1.000, 1.500, 2.000 ou 3.000 UI.

4.4. Cenários em comparação

A presente análise compara o cenário atual do SUS com um cenário em que o alfaruriotocogue pegol é incorporado para o tratamento de pacientes com hemofilia A.

Atualmente a reposição de fator VIII no SUS é realizada através do fator VIII plasmático e fator VIII recombinante de meia-vida padrão. Para entendimento do comportamento do mercado com a disponibilização do fator VIII recombinante de meia-vida estendida, avaliou-se dados de países que já possuem essa alternativa terapêutica disponível.

Através dos relatórios *Annual Global Survey* da WFH, avaliou-se o histórico da taxa de utilização dos fatores em países representativos para entender se o fator VIII recombinante de meia-vida estendida adquiriu parcela do mercado do fator VIII

plasmático e/ou do recombinante de meia-vida padrão. Cabe ressaltar que alguns países possuíam um histórico incompleto nos relatórios dos últimos anos, mas, ainda assim, com os dados disponíveis, foi possível constatar que a entrada do fator de meia-vida estendida impactou a parcela de mercado apenas do fator VIII recombinante (10,79–83)

Na Austrália, por exemplo, é possível perceber de maneira mais evidente que a disponibilização do fator VIII de meia-vida estendida não impactou a participação do fator VIII plasmático, que se mantém estável no primeiro ano e cai um ponto percentual no segundo ano, enquanto que o fator VIII recombinante de meia-vida padrão cai 17 pontos percentuais nesses dois anos (82)(83)(10). Já em outros países, apesar de ter ocorrido uma queda da participação de mercado do fator VIII plasmático após a disponibilização do fator de meia-vida estendida, quando analisado por um período maior, percebe-se que a queda da parcela de mercado do fator plasmático representa uma tendência histórica, como é o caso do Canadá e Reino Unido (10,79–83).

No Canadá, a representatividade de mercado do fator VIII plasmático entre os anos de 2014 a 2019 passou de 21% para 14%, caindo de um a dois pontos percentuais a cada ano. Com a disponibilização do fator VIII recombinante de meia-vida estendida em 2017, a representatividade do fator VIII recombinante de meia-vida padrão caiu cerca de 20%, que está em linha com a representatividade de mercado do fator VIII de meia-vida estendida nos três primeiros anos de mercado (10,79–83).

No caso do Reino Unido, a representatividade de mercado do fator VIII plasmático entre os anos de 2014 a 2019 passou de 10% para 2%, também caindo de um a dois pontos percentuais a cada ano. Quando o fator VIII de meia-vida estendida é disponibilizado em 2017, atinge uma representatividade de mercado de 10% no primeiro ano e de 16% nos anos seguintes, impactando a parcela de mercado do fator VIII recombinante de meia-vida padrão, uma vez que a tendência do fator VIII plasmático manteve-se a mesma (10,79–83).

Assim, para a presente análise, considerou-se a população com hemofilia A em tratamento no SUS com fator VIII recombinante de meia-vida padrão para avaliar o impacto da disponibilização do alfaruriotocogue pegol.

4.4.1. Market share proposto

Para estimar a taxa de penetração do alfaruriotocogue pegol com a incorporação pelo Ministério da Saúde, buscou-se dados históricos de países que já possuem fator VIII recombinante de meia-vida estendida disponibilizado. Avaliou-se os dados disponíveis nos relatórios *Annual Global Survey* da WFH, utilizando no caso base da análise o ganho de participação de mercado do fator VIII recombinante de meia-vida estendida em relação ao de meia vida padrão do Reino Unido. Esse país foi escolhido por possuir um padrão de cuidado similar ao brasileiro. Apesar de haver dados somente dos três primeiros anos, como houve uma estabilização do segundo para o terceiro, assumiu-se que esse padrão seria mantido nos anos seguintes (10,82,83).

A fim de minimizar o impacto dessa premissa, conduziu-se uma análise de cenário considerando dados da França, pois entre os países que reportaram consumo dos três tipos de fator VIII, é o que apresentou maior percentual de mercado de fator VIII recombinante de meia-vida estendida. Por não ter tido acesso aos dados históricos na íntegra (ano a ano) da taxa de penetração de mercado nesse país, considerou-se o a proporção de fator VIII recombinante de meia-vida estendida em relação ao de meia-vida padrão do ano de 2019 para o quinto ano da análise, aplicando-se um crescimento linear.

A tabela a seguir apresenta as premissas de participação de mercado propostas para a análise no caso base (Tabela 35) e para um cenário alternativo (Tabela 36). Foi utilizado o mesmo *market share* para todos os tipos de uso.

Tabela 35. Market share proposto – Caso base

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fator VIII de meia vida padrão	89%	84%	84%	84%	84%
Alfaruriotocogue pegol	11%	16%	16%	16%	16%

Tabela 36. Market share proposto – Cenário alternativo

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fator VIII de meia vida padrão	89%	80%	71%	61%	52%
Alfaruriotocogue pegol	11%	20%	30%	39%	48%

4.4.2. População e consumo projetados

Apesar de o Ministério da saúde publicar a quantidade de pacientes com hemofilia A no Brasil através do perfil das coagulopatias hereditárias, não é possível quantificar o percentual dessa população que está em tratamento com fator VIII recombinante ou plasmático. Assim, a fim de entender como a incorporação do alfaruriotocogue pegol impactaria o SUS, partiu-se da taxa de utilização de fator VIII recombinante de meia-vida padrão em proporção de unidades internacionais.

Os relatórios *Annual Global Survey* da WFH apresentam o percentual de utilização anual de fator VIII recombinante e plasmático ao longo dos anos. Uma vez que o relatório mais atual é referente ao ano de 2019, avaliou-se os volumes de compra e planejamento do Ministério de Saúde referente aos anos de 2020 e 2021. A Tabela 37 apresenta o resumo das informações.

Tabela 37. Proporção de fator VIII plasmático e recombinante utilizados e planejados

Ano	Proporção de Fator	Proporção de Fator	Fonte
	VIII plasmático	VIII recombinante	
2013	90%	10%	WFH (84)
2014	50%	50%	WFH (79)
2015	29%	71%	WFH (80)
2016	29%	71%	WFH (81)
2017	27%	72%	WFH (82)
2018	28%	72%	WFH (83)
2019	25%	75%	WFH (10)
2020	29%	71%	Contrato (85); licitação (86)
2021	29%	71%	Planejamento do Painel de Compras 2021 (87)

É possível observar que desde a disponibilização do fator VIII recombinante no SUS houve um ganho em parcela de mercado significativo nos primeiros três anos, mas nos anos seguintes a proporção de fator VIII recombinante ficou em torno de 71% e 75%. Assim, para a presente análise utilizou-se a premissa de que a parcela de mercado do fator VIII recombinante permaneceria estável nos próximos anos, em linha com o planejamento de 71% do volume de compra do Ministério da Saúde.

Para estimar o aumento na quantidade de fator VIII a ser utilizado nos próximos anos, avaliou-se o consumo histórico e taxa de crescimento por 10 anos, com base nos relatórios do Perfil das Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde e, quando não disponíveis, nos relatórios da WFH. A Tabela 38 apresenta os dados encontrados.

Tabela 38. Quantidade consumida de Unidades Internacionais de fator VIII no Brasil

Ano	Unidades Internacionais de Fator VIII (plasmático e recombinante)	Fonte	Crescimento versus ano anterior (calculado)
2009	199.507.750	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (88)	
2010	233.563.000	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (88)	17%
2011	274.898.150	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (89)	18%
2012	343.131.250	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (89)	25%
2013	464.428.250	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (90)	35%
2014	585.625.000	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (91)	26%
2015	655.763.000	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (92)	12%
2016	737.854.500	Perfil das Coagulopatias Hereditárias (9)	13%
2017	787.894.500	WFH Report (82)	7%
2018	846.874.500	WFH Report (83)	7%
2019	909.376.000	WFH Report (10)	7%

Com base nesses dados, é possível perceber que há uma tendência de redução de crescimento na utilização de fator VIII. Ao comparar os volumes de aquisição e planejamento do Ministério da Saúde entre os anos 2020 (85,86) e 2021 (87), há um incremento de 6% no volume. Portanto, a presente análise considerou um aumento de 6% no consumo de Fator VIII a cada ano, em linha com as estimativas do Ministério da Saúde.

Consolidando essas premissas e o volume do contrato de fator VIII recombinante do ano de 2020 (720.000.000 UIs) (85), estimou-se a taxa de utilização

140

de fator VIII recombinante para os próximos anos. O primeiro ano da análise de impacto orçamentário foi considerado equivalente ao ano de 2022.

Tabela 39. Estimativa de consumo de Fator VIII recombinante em Unidades Internacionais.

Ano	Estimativa de consumo de fator VIII recombinante (em unidades internacionais – UI)
2020	720.000.000
2021	763.200.000
2022	808.992.000
2023	857.531.520
2024	908.983.411
2025	963.522.416
2026	1.021.333.761

Para estimar o impacto da incorporação do alfaruriotocogúe pegol, uma vez que há uma posologia diferente em relação ao fator VIII de meia-vida padrão (alfaotocogúe), bem como pode haver um perfil de utilização diferente para cada modalidade de tratamento, algumas premissas tiveram que ser assumidas.

Assim como na análise de custo minimização, mesmo sabendo que o fator VIII de meia-vida estendida possibilita o espaçamento entre as doses, podendo impactar positivamente na adesão do paciente ao tratamento e, conseqüentemente, na redução de sangramentos (28,29,30), levamos em consideração o fato que, uma vez que não há estudo *head-to-head* comparando os dois tratamentos, não seria possível estimar precisamente a redução na utilização de fator VIII por paciente. Assim, a fim de simplificar a presente análise, considerou-se o impacto orçamentário de unidades internacionais com o tratamento profilático, sem incluir taxas de sangramento ao longo do ano e, separadamente, avaliou-se o impacto nos casos de tratamento episódico sob demanda e perioperatório. Entende-se que essa é uma premissa conservadora, pois possivelmente ocorreriam mais sangramentos e, portanto, maior consumo de fator em pacientes em tratamento com o fator VIII de meia-padrão atualmente disponível no SUS.

Com base na proporção de distribuição de concentrado de fator VIII por categoria de dispensação dos reportes do Ministério da Saúde "Perfil das Coagulopatias Hereditárias", assumiu-se que o consumo de unidades internacionais reportadas como profilaxia primária e secundária, totalizando um percentual de 66,58% das UIs reportadas na publicação de dados preliminares de 2019, se referem ao consumo total

de pacientes em tratamento profilático. Entende-se que há uma incerteza nessa premissa e que esse valor pode estar subestimado, por isso o valor foi variado em análise de sensibilidade em 20 pontos percentuais.

A Tabela 40 apresenta a quantidade de unidades internacionais de fator VIII de meia-vida padrão projetadas para utilização no tratamento de profilaxia, bem como a quantidade de pacientes em tratamento de profilaxia que representa (Tabela 41), sendo calculada considerando a posologia apresentada na análise de custo minimização e que o paciente faria tratamento por 45 semanas. Assim como na análise de custo-minimização, assumiu-se tratamento por 45 semanas para o caso base da análise, pois representa 85% da intenção de tratar, conforme definição do manual do Ministério da Saúde (3), variando em 7 semanas na análise de sensibilidade, a fim de considerar o tratamento em todas as semanas do ano. O consumo de alfaruriotocogue pegol foi estimado com base na quantidade de UIs que essa quantidade estimada de pacientes utilizaria, também considerando a posologia apresentada na análise de custo minimização. Da mesma forma, foi feita a análise considerando o cenário alternativo de *market share* (Tabelas

Tabela 42 e Tabela 43)

Tabela 40. Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso profilático em cada tratamento - Cenário base

Ano	Alfaotocogue	Alfaruriotocogue pegol
2022	479.468.526	63.210.832
2023	479.600.729	97.442.688
2024	508.404.536	103.294.890
2025	538.943.511	109.499.634
2026	571.217.656	116.056.921

Tabela 41. População estimada em uso profilático em cada tratamento – Cenário base

Ano	Alfaotocogue	Alfaruriotocogue pegol
2022	2.321	287
2023	2.322	442
2024	2.461	469
2025	2.609	497
2026	2.765	527

Tabela 42. Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso profilático em cada tratamento - Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruiotocogue pegol
2022	479.468.526	63.210.832
2023	455.335.216	123.325.902
2024	426.696.664	190.449.953
2025	392.979.664	265.194.426
2026	353.610.930	348.170.762

Tabela 43. População estimada em uso profilático em cada tratamento – Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruiotocogue pegol
2022	2.321	287
2023	2.204	560
2024	2.066	864
2025	1.902	1.204
2026	1.712	1.580

Para avaliar o impacto orçamentário do tratamento sob demanda e perioperatório, um racional similar foi conduzido. Para tratamento sob demanda utilizou-se como estimativa de consumo ao ano o percentual de unidades internacionais da categoria de dispensação ambulatorial do reporte preliminar de 2019 do perfil de coagulopatias hereditárias, correspondente a 6%. Já para o tratamento perioperatório, utilizou-se como estimativa de consumo o percentual de consumo de UIs da categoria de tratamento hospitalar, correspondente a 2,31%. Dessa forma, estimou-se o número de UIs a serem utilizadas para uso sob demanda (Tabela 44) e em procedimentos médicos (Tabela 45) para o cenário base e para o cenário alternativo (tabelas Tabela 46 e Tabela 47) de market share. Diferente da modalidade de profilaxia, para o uso sob demanda e perioperatório, foi considerada uma mesma posologia, acarretando na mesma quantidade de unidades internacionais usadas por episódio, independente do tratamento. Portanto, para avaliar o impacto orçamentário nessas modalidades, não foi necessária a conversão em episódios/ pacientes tratados.

Uma vez que o percentual estimado nessas categorias do perfil de coagulopatias hereditárias não correspondem de maneira acurada à modalidade do tratamento em questão, avaliou-se o impacto dessa incerteza na análise de

sensibilidade, de modo que os percentuais de utilização de UIs no uso sob demanda e perioperatório foram variados em 20%.

Tabela 44. Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso sob demanda – Cenário base

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruiococogue pegol
2022	43.200.173	5.339.347
2023	43.219.589	8.232.303
2024	45.812.764	8.726.241
2025	48.561.530	9.249.815
2026	51.475.222	9.804.804

Tabela 45. Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso em procedimentos médicos – Cenário base

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruiococogue pegol
2022	16.632.067	2.055.649
2023	16.639.542	3.169.436
2024	17.637.914	3.359.603
2025	18.696.189	3.561.179
2026	19.817.960	3.774.850

Tabela 46. Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso sob demanda – Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruiococogue pegol
2022	43.200.173	5.339.347
2023	41.032.883	10.419.008
2024	38.449.998	16.089.006
2025	35.409.449	22.401.896
2026	31.865.613	29.414.412

Tabela 47. Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso em procedimentos médicos – Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruiococogue pegol
2022	16.632.067	2.055.649
2023	15.797.660	4.011.318
2024	14.803.249	6.194.267
2025	13.632.638	8.624.730
2026	12.268.261	11.324.549

144

4.5. Custos

Os custos de tratamento foram estimados considerando o custo de aquisição de medicamentos e de administração do fator VIII, conforme valores apresentados no modelo de custo-minimização, descrito na seção 3.3. Assim como na análise de custo-minimização, o custo de administração foi considerado apenas no cenário da profilaxia, uma vez que assumiu-se a mesma posologia para ambos os tratamentos no uso sob demanda e perioperatório.

4.6. Resultados

Foram calculados dois cenários de impacto orçamentário: um considerando somente uso em profilaxia e outro considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos. Considerando somente uso em profilaxia, a incorporação de alfaruriotocogue pegol pelo Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em uma redução de custos de R\$ 4.516.076,91 no cenário base (Tabela 48) e de R\$ 9.136.792,40 no cenário alternativo (

Tabela 49).

Tabela 48. Impacto orçamentário considerando somente uso em profilaxia – Cenário base

Ano	Cenário sem alfaruriotocogue pegol	Cenário com alfaruriotocogue pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 586.957.058,37	R\$ 586.373.887,61	-R\$ 583.170,75
Ano 2	R\$ 622.066.452,96	R\$ 621.167.465,81	-R\$ 898.987,15
Ano 3	R\$ 659.426.449,77	R\$ 658.473.471,35	-R\$ 952.978,42
Ano 4	R\$ 699.037.048,80	R\$ 698.026.826,63	-R\$ 1.010.222,17
Ano 5	R\$ 740.898.250,05	R\$ 739.827.531,64	-R\$ 1.070.718,42
Total	R\$ 3.308.385.259,96	R\$ 3.303.869.183,04	-R\$ 4.516.076,91

Tabela 49. Impacto orçamentário considerando somente uso em profilaxia – Cenário alternativo

Ano	Cenário sem alfaruiotocogue pegol	Cenário com alfaruiotocogue pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 586.957.058,37	R\$ 586.373.887,61	-R\$ 583.170,75
Ano 2	R\$ 622.066.452,96	R\$ 620.928.672,35	-R\$ 1.137.780,61
Ano 3	R\$ 659.426.449,77	R\$ 657.669.395,81	-R\$ 1.757.053,96
Ano 4	R\$ 699.037.048,80	R\$ 696.590.416,98	-R\$ 2.446.631,83
Ano 5	R\$ 740.898.250,05	R\$ 737.686.094,81	-R\$ 3.212.155,25
Total	R\$ 3.308.385.259,96	R\$ 3.299.248.467,56	-R\$ 9.136.792,40

Conforme mencionado anteriormente, por não ser possível comparar com rigor metodológico o impacto na redução de sangramento com o tratamento profilático com fator VIII recombinante de meia-vida estendida versus padrão, realizou-se separadamente uma análise do impacto no custo das outras modalidades de manejo do paciente com hemofilia A (uso sob demanda e perioperatório), considerando como base de cálculo o consumo anual total em unidade internacionais estimado para essas modalidades. Assim, o impacto referente ao uso sob demanda e perioperatório nessa análise são principalmente dependentes do preço do fator VIII.

Portanto, para o cenário considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos, somou-se o impacto orçamentário dessas modalidades de tratamento. Ainda assim, observou-se redução no impacto orçamentário com a incorporação do alfaruiotocogue pegol. As tabelas

Tabela 50 e **Tabela 51** apresentam os resultados do cenário base e alternativo de impacto orçamentário considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos. Com base nesses resultados, observa-se que alfaruiotocogue pegol também resultou em uma redução de custo, com uma redução de impacto orçamentário equivalente a R\$ 8.868.842,10 no cenário base e R\$ 17.943.230,31 no cenário alternativo.

Tabela 50. Impacto orçamentário de uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos – Cenário base

Ano	Cenário sem alfaruiotocogue pegol	Cenário com alfaruiotocogue pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 659.965.835,79	R\$ 658.820.645,35	-R\$ 1.145.190,44
Ano 2	R\$ 699.455.757,03	R\$ 697.690.237,71	-R\$ 1.765.519,32
Ano 3	R\$ 741.459.112,09	R\$ 739.587.609,57	-R\$ 1.871.502,52
Ano 4	R\$ 785.991.670,86	R\$ 784.007.813,14	-R\$ 1.983.857,72
Ano 5	R\$ 833.070.149,43	R\$ 830.967.377,34	-R\$ 2.102.772,10
Total	R\$ 3.719.942.525,21	R\$ 3.711.073.683,11	-R\$ 8.868.842,10

Tabela 51. Impacto orçamentário de uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos – Cenário alternativo

Ano	Cenário sem alfaruiotocogue pegol	Cenário com alfaruiotocogue pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 659.965.835,79	R\$ 658.820.645,35	-R\$ 1.145.190,44
Ano 2	R\$ 699.455.757,03	R\$ 697.221.271,64	-R\$ 2.234.485,39
Ano 3	R\$ 741.459.112,09	R\$ 738.008.529,32	-R\$ 3.450.582,77
Ano 4	R\$ 785.991.670,86	R\$ 781.187.015,44	-R\$ 4.804.655,42
Ano 5	R\$ 833.070.149,43	R\$ 826.761.833,15	-R\$ 6.308.316,29
Total	R\$ 3.719.942.525,21	R\$ 3.701.999.294,90	-R\$ 17.943.230,31

4.7. Análise de sensibilidade

As tabelas a seguir mostram as variáveis utilizadas na análise de sensibilidade para o uso em profilaxia na Tabela 52 e para todos os tipos de uso considerados (profilaxia, sob demanda e em procedimentos) (Tabela 53).

Tabela 52. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Varição 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Varição 20%
Custo de administração de fator VIII	R\$5,39	R\$4,31	R\$6,47	Varição 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Varição 20%
Número de semanas/ano	45	38,0	52,0	Manual (3)
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	25	20,0	40,0	Bula (74)
Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	40	40,0	50,0	Bula (46)
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	3	2,3	3,5	Bula (74)

Tabela 53. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Varição 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Varição 20%
Custo de administração de fator VIII	R\$5,39	R\$4,31	R\$6,47	Varição 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Varição 20%
Número de semanas/ano	45	38,0	52,0	Manual (3)
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	25	20,0	40,0	Bula (74)
Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	40	40,0	50,0	Bula (46)
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	3	2,3	3,5	Bula (74)
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em profilaxia	66,58%	46,58%	86,58%	

Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso sob demanda	6,00%	4,80%	7,20%	Perfil das coagulopatias hereditárias (8)
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em procedimentos médicos	2,31%	1,85%	2,77%	

As tabelas e figuras a seguir mostram os resultados da análise de sensibilidade.

Tabela 54. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 118.937,65	-R\$ 189.681,22
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 135.296,67	-R\$ 76.459,68
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 95.159,37	-R\$ 104.191,53
Custo por UI - Alfaruriocogue pegol	-R\$ 103.396,08	R\$ 94.363,93
Número de UI/Kg - Alfaruriocogue pegol	-R\$ 4.516,08	R\$ 119.083,93
Peso do paciente	-R\$ 4.650,34	-R\$ 4.425,54
Número de semanas/ano	-R\$ 4.515,59	-R\$ 4.515,75

Figura 9. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia

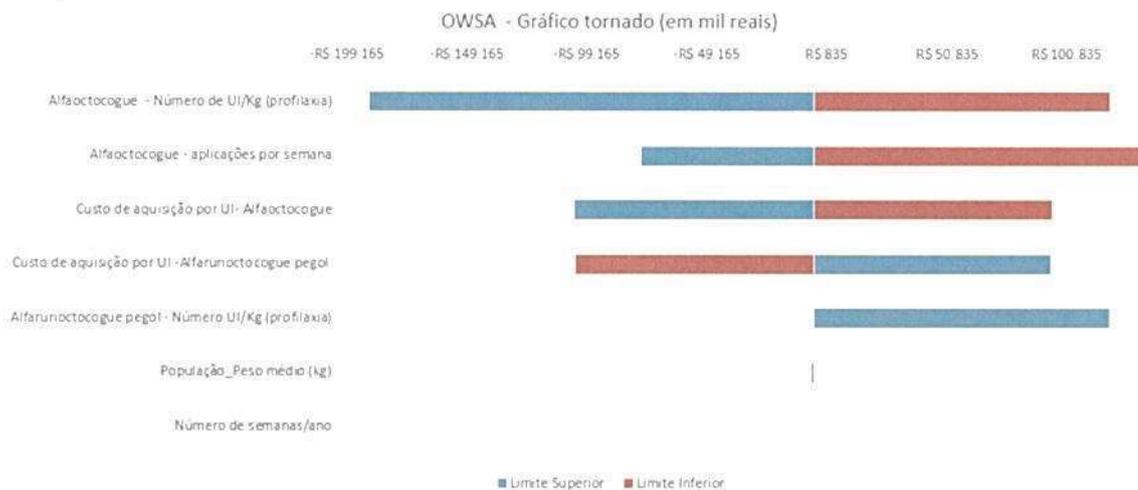


Tabela 55. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário alternativo – Uso em profilaxia

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 240.635,18	-R\$ 383.753,81
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 273.731,64	-R\$ 154.691,39
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 192.523,61	-R\$ 210.797,19
Custo por UI - Alfarurioctocogue pegol	-R\$ 209.187,87	R\$ 190.914,29
Número de UI/Kg - Alfarurioctocogue pegol	-R\$ 9.136,79	R\$ 240.927,06
Peso do paciente	-R\$ 9.408,58	-R\$ 8.953,68
Número de semanas/ano	-R\$ 9.135,83	-R\$ 9.136,47

Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário alternativo – Uso em profilaxia

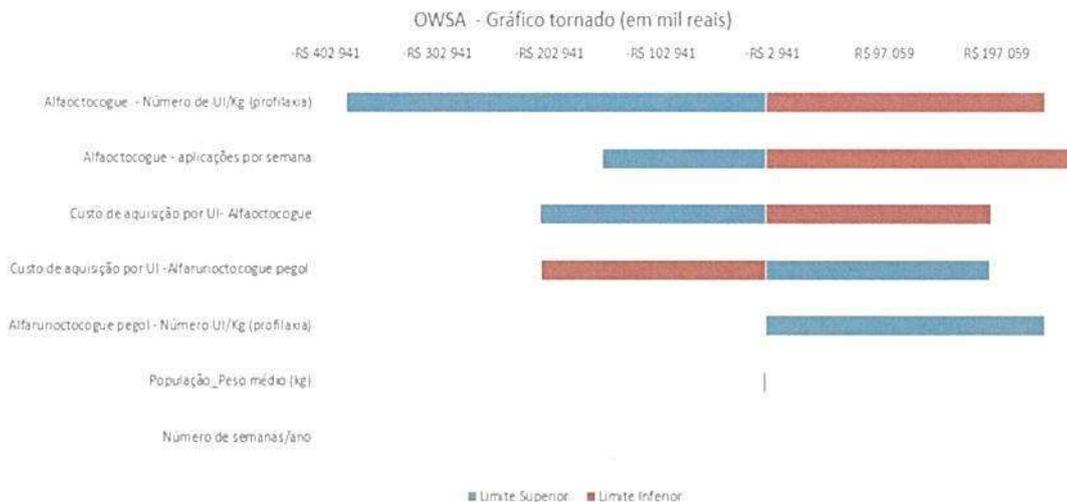


Tabela 56. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 114.584,88	-R\$ 194.033,99
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 103.246,35	-R\$ 120.984,04
Custo por UI - Alfarurioctocogue pegol	-R\$ 119.318,04	R\$ 101.580,35

Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 130.943,90	-R\$ 80.812,44
Número de UI/Kg - Alfaruiotocogue pegol	-R\$ 8.868,84	R\$ 114.731,16
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em profilaxia	-R\$ 7.512,23	-R\$ 10.224,91
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso sob demanda	-R\$ 8.240,28	-R\$ 9.497,40
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em procedimentos médicos	-R\$ 8.626,85	-R\$ 9.110,84
Peso do paciente	-R\$ 9.003,10	-R\$ 8.778,31

Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos

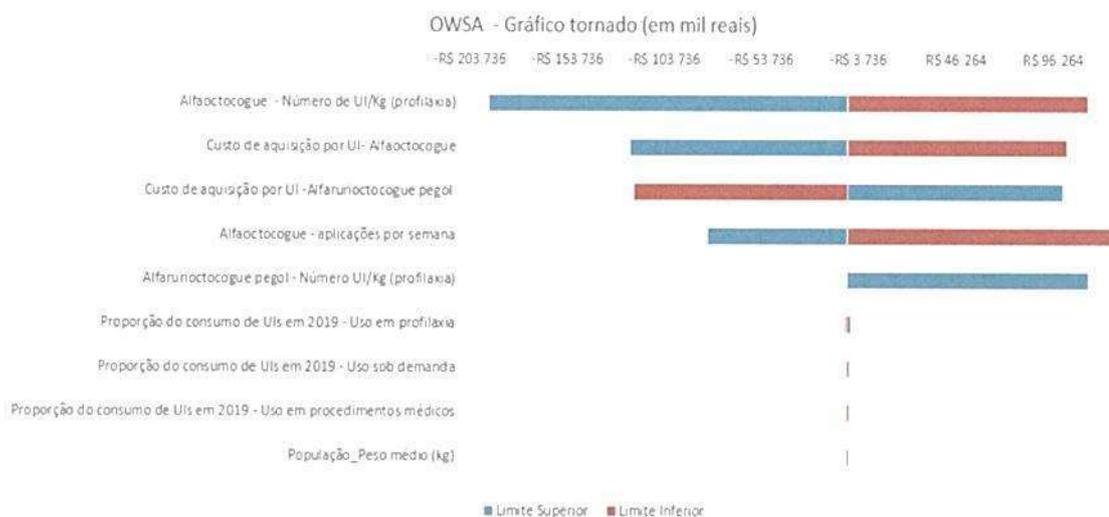


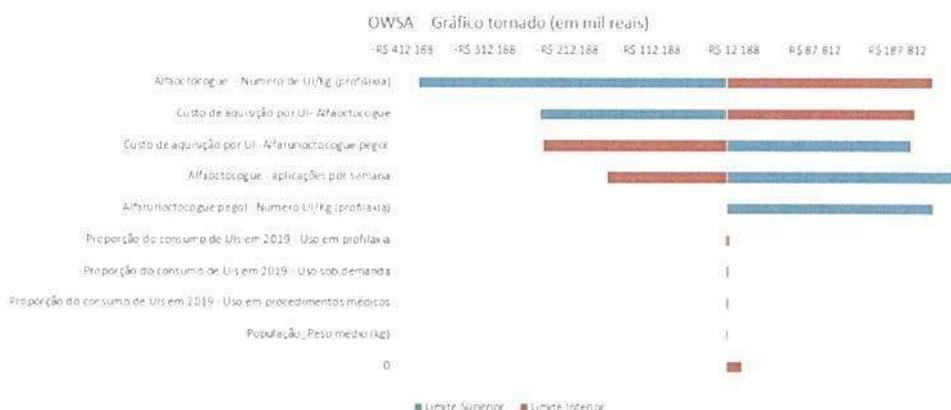
Tabela 57. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário alternativo – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 231.828,74	-R\$ 392.560,25
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 208.885,04	-R\$ 244.771,50
Custo por UI - Alfaruiotocogue pegol	-R\$ 241.400,89	R\$ 205.514,43
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 264.925,20	-R\$ 163.497,82

LSL

Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 17.943,23	R\$ 232.120,62
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em profilaxia	-R\$ 15.198,59	-R\$ 20.686,85
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso sob demanda	-R\$ 16.671,54	-R\$ 19.214,92
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em procedimentos médicos	-R\$ 17.453,63	-R\$ 18.432,83
Peso do paciente	-R\$ 18.215,02	-R\$ 17.760,12

Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário alternativo – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos



Com base nestes resultados, vemos que alfaruriotocogue pegol apresentou trazer grande redução de custos em todos os cenários analisados, representando uma importante opção de tratamento menos custosa para pacientes com hemofilia A.

5 Considerações finais

O uso de alfaruriotocogue pegol para o tratamento de hemofilia A foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foram incluídas 11 publicações referentes a quatro ensaios clínicos (estudos BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PROLONG-ATE, PEDIATRIC e BAX 855 Surgery Study), uma análise agregada de segurança dos estudos clínicos, uma extensão em longo prazo dos estudos clínicos e três estudos observacionais retrospectivos.

Os resultados dos ensaios clínicos mostraram que a profilaxia com alfaruriotocogue pegol foi eficaz no uso episódico (sob demanda) e profilaxia de episódios de sangramento em pacientes adultos (45,60–62) e pediátricos (63) com hemofilia A grave e previamente tratados com FVIII. A eficácia na profilaxia de episódios de sangramento foi observada também no uso perioperatório de cirurgias de grande porte ou menores, principalmente artroplastias (64). Tais resultados foram mantidos em longo prazo, com redução contínua da ABR após o seguimento médio de dois anos (66). A comparação entre o alfaruriotocogue pegol e sua molécula original, o alfaotocogue, mostrou que o tempo de vida é aumentado em 40% a 50%, o que permite seu uso três vezes por semana em vez de duas na profilaxia (45).

Em termos de segurança, uma análise agregada dos resultados dos estudos clínicos mostrou que a profilaxia com alfaruriotocogue pegol foi segura e bem tolerada em 234 pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com hemofilia A grave e previamente tratados (65). Não foram observadas anomalias nos sinais vitais e resultados laboratoriais, assim como não houve incidência de anticorpos inibidores de FVIII durante os estudos. Alfaruriotocogue pegol foi também bem tolerado no uso perioperatório, sem mostrar sinais de imunogenicidade (64). Tais resultados foram mantidos em longo prazo, com um perfil de segurança semelhante ao observado nos estudos base (66). Vale ressaltar que o perfil de segurança do alfaruriotocogue pegol foi considerado consistente com o perfil de segurança da molécula original (Advate®) (45).

Considerando os resultados de qualidade de vida em longo prazo, houve melhora significativa do escore Haemo-SYM na maioria dos pacientes adultos, assim como nos escore do componente físico (cl clinicamente significativa) e mental (sem significância estatística) do SF-36 (66). Observou-se, ainda, melhora clinicamente significativa na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes pediátricos pelo escore PedsQL (66).

Os resultados dos estudos em cenário de mundo real mostraram que a mudança de profilaxia com rFVIII de meia-vida padrão ou prolongada para alfaruriotocogue pegol foi associada ao menor número de episódios de sangramento devido a uma profilaxia mais eficaz e melhor adesão (67–69). Observou-se, ainda, uma redução da frequência de administração (68) e melhora ou manutenção do controle de sangramentos (69). Vale ressaltar que as razões mais comumente relatadas pelos pacientes para mudança para alfaruriotocogue pegol foram a redução do número de infusões (67,69), a redução de episódios de sangramento e melhora da adesão ao tratamento (67), resoluções que foram alcançadas com a mudança para a profilaxia com alfaruriotocogue pegol na maioria dos pacientes.

Além desses achados, os resultados do estudo PROPEL (NCT02585960) (71,93,94) foram incluídos como evidências adicionais, com o caráter informativo, uma vez que foi publicado após a data de busca da literatura. Observou-se que a profilaxia com alfaruriotocogue pegol visando níveis mínimos de FVIII entre 8-12% resultou no benefício de valores menores de ABR total e de maior proporção de ABR iguais a zero, comparado com o regime visando níveis de FVIII entre 1-3%. Desta forma, há potencial para melhores resultados com níveis mínimos mais altos e uma necessidade de personalização do tratamento. A profilaxia personalizada pela PK tem o potencial de racionalizar o gasto com o fornecimento de CFCs e aumentar a efetividade e segurança do tratamento.

Ressalta-se que o software/app MyPKFit[®] (registro ANVISA 81609330001) é disponibilizado gratuitamente pela empresa e já é utilizado no Brasil pelos pacientes em tratamento com Fator VIII recombinante pelo SUS. Os pacientes em tratamento com alfaruriotocogue pegol também poderão se beneficiar do MyPKFit[®] para monitoramento da farmacocinética.

Alfaruriotocogue pegol se trata de um aprimoramento molecular para aumento de meia vida, pelo processo de PEGuilação, de outro medicamento (alfaotocogue), que possui sua eficácia e efetividade comprovadas e, inclusive, é utilizado no tratamento de pacientes com hemofilia A no SUS desde 2013. Vale ressaltar que as agências regulatórias aceitaram o estudo de farmacocinética comparativo (fase 1), aqui apresentado na seção de "Descrição da tecnologia", e os estudos não comparativos de eficácia para o registro sanitário do medicamento, bem como que o principal desfecho avaliado, a taxa anualizada de sangramentos, está relacionado ao nível de FVIII sanguíneo, o que foi comprovado no estudo fase 1.

Dessa forma, apesar de que, em termos de viés metodológico, os estudos pivotais apresentaram limitações nos domínios de seleção e comparabilidade, especialmente pela ausência de randomização e de grupo controle (outro comparador ativo ou placebo), a qualidade da evidência foi considerada moderada demonstrando-se eficácia e segurança do tratamento. Por sua vez, os estudos em cenário de mundo real foram bem delineados, não apresentando limitações relevantes além das inerentes ao desenho de estudo, fazendo com que a qualidade da evidência fosse considerada baixa pelo GRADE. Tendo em conta todo o cenário apresentado sobre o desenvolvimento do produto, a qualidade das evidências e o fato de a hemofilia se tratar de doença rara, classificou-se o nível de evidência como alto, ou seja, acredita-se que seja improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.

Para a análise econômica, optou-se por apresentar uma análise de custo-minimização, uma vez que o alfaruriotocogue pegol trata-se de modificação química do alfaotocogue, fator VIII recombinante atualmente disponível no SUS, através do processo de peguilação, possibilitando o aumento de sua meia-vida. Conforme explanado nesse documento, o uso de fator VIII de meia-vida estendida, pode gerar um impacto positivo na adesão do paciente ao tratamento, com conseqüente redução de sangramentos articulares, redução de complicações articulares e, por fim, melhoria da qualidade de vida (28,29,30). Ainda assim, optou-se por uma análise de custo-minimização, uma vez que não há um estudo *head-to-head* comparando tais desfechos. Entende-se que essa é uma medida conservadora, pois beneficia o tratamento atualmente disponível no SUS.

A proposta de preço para alfaruriotocogue pegol, de R\$1,01/UI sem impostos, foi estimada com base no custo de tratamento com o alfaotocogue. Por conseqüência, a análise de custo-minimização demonstrou uma economia marginal do tratamento com alfaruriotocogue pegol, que poderia ser ainda maior se considerados os benefícios do tratamento com fator de meia-vida estendida.

A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de alfaruriotocogue pegol leva à economia de recursos para o SUS, correspondendo a R\$ 4.516.076,91 em 5 anos, quando avaliado apenas o uso em profilaxia no cenário base da análise, podendo chegar a uma economia de R\$ 9.136.792,40 no cenário alternativo. Quando considerado também o uso sob demanda e tratamento perioperatório, a economia pode chegar a R\$ 8.868.842,10 considerando o cenário base e a R\$ 17.943.230,31 considerando o cenário alternativo. Assim como na análise de custo minimização, se considerados os benefícios da adesão ao tratamento e conseqüente

possibilidade de redução de sangramentos, a economia para o sistema de saúde pode ser ainda maior.

Com isso exposto, e sabendo da necessidade não atendida de um esquema posológico mais conveniente para os pacientes com hemofilia A, bem como que a gestão dos medicamentos para tratamento de doenças hematológicas ocorre no âmbito do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, propõe-se a incorporação de alfaruriotocogue pegol pelo Sistema Único de Saúde.

Referências

1. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):24.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 187–97.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 80 p.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. Wiley; 2020.
5. Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev.* 2019 May;35:43–50.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Brooker M, Evatt B, Iorio A, Makris M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. *Haemophilia*. 2020 Jul;26(4):591–600.
7. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019 Oct;171(8):542–6.
8. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2019. Disponível em: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias/detalhe/perfil-das-coagulopatias-hereditarias-no-brasil-2019>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias : 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 57 p.
10. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2020. 88 p.
11. Ministério da Saúde B. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias [recurso eletrônico]. 2016.
12. Ferreira A, Leite I, Bustamante-Teixeira MT, Guerra M. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med.* 2014 Sep;5:175.
13. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):676–84.
14. Saúde M DA. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE Departamento de Atenção Especializada e Temática BRASÍLIA-DF 2015 IMUNOTOLERÂNCIA PROTOCOLO DE USO DE INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR. 2015.
15. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada B. Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e

Tratamento de Eventos Hemorrágicos. 2008.

16. Ministério da Saúde. Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF). 2017.
17. Brasil. Ministério da Saúde. ATO PORTARIA Nº 364, DE 6 DE MAIO DE 2014 - Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. 2014.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
19. Published Guidance - International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc.
20. WFH eLearning Platform - Guidelines for the Management of Hemophilia.
21. Graf L. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:86–91.
22. Chen S. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016;22(5 Suppl):S126–33.
23. Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: Direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015 Jun;18(6):457–65.
24. Gupta N, Benbouzid A, Belhani M, Andaloussi M El, Maani K, Wali Y, et al. HAEMOcare: The First International Epidemiological Study Measuring Burden of Hemophilia in Developing Countries. *TH Open*. 2019;3(2):190–9.
25. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90:S3–10.
26. Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):640–50.
27. Dover S, Blanchette VS, Wrathall D, Pullenayegum E, Kazandjian D, Song B, et al. Hemophilia prophylaxis adherence and bleeding using a tailored, frequency-escalated approach: The Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Feb;4(2):318–25.
28. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. Vol. 11, *Patient Preference and Adherence*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1677–86.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug;357(6):535–44.
30. Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 1996 Mar;92(4):973–8.
31. Thornburg CD. Physicians' perceptions of adherence to prophylactic clotting factor infusions. *Haemophilia*. 2008 Jan;14(1):25–9.
32. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001 Jul;7(4):392–6.
33. Thornburg CD, Pipe SW. Adherence to prophylactic infusions of factor VIII or factor IX for haemophilia. Vol. 12, *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. England; 2006. p. 198–9.

34. Thornburg CD, Carpenter S, Zappa S, Munn J, Leissing C. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):568–74.
35. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug;353(5):487–97.
36. Guedes VG. Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: estudo transversal no interior do Estado de São Paulo (Brasil). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2016.
37. Khair K, Lawrence K, Butler R, O’Shea E, Christie BA. Assessment of treatment practice patterns for severe hemophilia A: a global nurse perspective. *Acta Haematol*. 2008;119(2):115–23.
38. Meichenbaum D, Turk DC. *Facilitating Treatment Adherence*. Facilitating Treatment Adherence. 1987.
39. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):760–5.
40. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e245-50.
41. Tencer T, Roberson C, Duncan N, Johnson K, Shapiro A. A haemophilia treatment centre-administered disease management programme in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):480–8.
42. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Mar;16(2):247–55.
43. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia*. 2003;9(SUPPL. 1):101–10.
44. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years : AA population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):989–98.
45. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan D, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078–85.
46. Takeda. Adynovate. Bula do Produto. 2020.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Novo Registro: Adynovate (alfaruriotocogue pegol). 2020.
48. Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2018 Mar;24:3–17.
49. Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:58–63.
50. Pasca S, Zanon E. Savings without changing: How to use the MyPKfit® device

- to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A. Vol. 183, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2019. p. 1–3.
51. Álvarez-Román MT, Fernandez-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, Hernández-Moreno AL, Martín-Salces M, Butta-Coll N, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFIT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors. Vol. 23, *Haemophilia*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. e50–4.
 52. Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFIT®. *Haemophilia*. 2018 Sep;24(5):e338–43.
 53. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 54. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 55. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
 56. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 57. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014. 130 p.
 58. Wells G. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analyses.
 59. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.
 60. Epstein J, Schwartz E, Abbuehl B, Ewenstein B. Patient preferences for FVIII and BAX 855: results from the BAX 855 pivotal trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(0):364.
 61. Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, et al. Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations. *Int J Hematol*. 2017;106(5):704–10.
 62. You C, Baek H, Park S, Park Y, Shin H, Engl W, et al. Subgroup analysis of a phase 2/3 study of rurioctocog alfa pegol in patients with severe hemophilia A: efficacy and safety in previously treated Korean patients. *Blood Res*. 2019;54(3):198–203.
 63. Mullins E, Stasyshyn O, Alvarez-Román M, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017;23(2):238–46.
 64. Gruppo R, López-Fernández M, Wynn TT, Engl W, Sharkhawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A:

- Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia*. 2019;25(5):773–81.
65. Prener A, Engl W, Patrone L, Dyck-Jones J, Abbuehl B. An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients. In: *Haemophilia*. 2016. p. 50.
 66. Chowdary P, Mullins E, Konkle BA, McGuinn C, Park Y, Stasyshyn O, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(4):e168–78.
 67. Aledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *J Manag care Spec Pharm*. 2020;26(4):492–503.
 68. Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia*. 2020;26(3):529–35.
 69. Dunn A, Ahuja S, Mullins E. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(3):e84–92.
 70. Mullins E, Kefurt C, Engl W, Tangada S. Design of a phase 3, prospective, multicenter, open-label study of safety and hemostatic efficacy of rurioctocog alfa pegol in previously untreated patients < 6 years of age with severe hemophilia A. In: *Haemophilia*. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019. p. 83.
 71. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V. PK-guided rurioctocog alfa pegol prophylaxis in patients with severe hemophilia A targeting two FVIII trough levels: results from the phase 3 PROPEL Study. *Res Pr Thromb Haemost*. 2019;3(Suppl 1):106–7.
 72. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JP. 13 Including non-randomized studies. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2008. p. 391.
 73. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2020 Nov;
 74. Bula do profissional de saúde - Hemo-8R [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351430675201312/?substancia=23556>
 76. SIGTAP. Consultar Procedimentos. 2019. p. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>.
 77. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares [Internet]. 2008. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
 78. Ministério de Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas de análise de impacto orçamentário. 2014; Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
 79. World Federation of Hemophilia. Report of the annual global survey - 2014 [Internet]. Available from: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the->

- annual-global-survey-2014/
80. Hemophilia WF of. Report of the Annual Global Survey 2015. 2015;514(October):875–7944. Available from: www.wfh.org
 81. World Federation of Hemophilia. Report of the Annual Global Survey 2016. World Federation Hemoph [Internet]. 2016;(October):3–73. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>
 82. Hemophilia TWF of. Annual Global Survey 2017. World Fed Hemoph [Internet]. 2017;6(2):80. Available from: www.wfh.org
 83. World Federation of Hemophilia. Report of the Annual Global survey - 2018 [Internet]. Available from: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2018/>
 84. World Federation of Hemophilia. Report of the Annual Global survey - 2013 [Internet]. Available from: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2013/>
 85. Logística DDE, Saúde EM. Contrato nº 205/2019. 2020;0–5.
 86. Ministério da economia. Licitação ComprasNet - FATOR VIII. 2020;
 87. Planejamento do Painel de Compras - 2021 (acessado em 02/12/2020) [Internet]. Available from: <http://paineldecompras.economia.gov.br/planejamento>
 88. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2009 a 2010 [Internet]. Available from: https://abraphem.org.br/documentos/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2009_2010.pdf
 89. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2011 a 2012 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2012.pdf
 90. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil de coagulopatias hereditárias - 2013 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2013.pdf
 91. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2014 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2014.pdf
 92. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2015 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf
 93. Windyga J, Collins P, Escuriola-Ettingshausen C, Escobar M, Shapiro S, Zulfikar B, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis targeting two FVIII trough levels in severe hemophilia a patients (PROPEL phase 3 study): impact of patient FVIII half-life on consumption and efficacy outcomes. Haemophilia. 2020;26(0):25-.
 94. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins P, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Results from a phase 3, randomized, multicenter study of rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis targeting 2 FVIII trough levels in patients with severe

- hemophilia A (propel study). In: Haemophilia. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019. p. 162.
95. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, PB V, Yao Z, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. *J Blood Med.* 2019;10:147–59.
 96. Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, et al. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia.* 2017;23(3):408–16.
 97. Brand B, Gruppo R, TT W, Griskevicius L, MF LF, Chapman M, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2016;22(4):e251-8.
 98. Horling FM, Allacher P, Koppensteiner H, Engl W, Scheiflinger F, Abbuehl BE, et al. Immunogenicity of BAX 855 in previously treated patients with congenital severe hemophilia A. *Blood.* 2016;128(22):2594.
 99. Konkle BA, Stasyshn O, Wynn TT, Manco-Johnson MJ, Chowdary P. Bleeding patterns during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (Bax 855) with extended half-life in hemophilia a. *J Thromb Haemost.* 2016;22(0):99, Abstract no: P128.
 100. Manco-Johnson M, Ma AD, Klamroth R, Engl W, Griparic L, Dyck-Jones JA. Joint bleeding patterns in patients treated prophylactically with an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855). *Blood.* 2015;126(23):2300.
 101. Ma AD, Klamroth R, Manco-Johnson MJ, Engl W, Dyck-Jones JA, Abbuehl BE. Characteristics of patients without bleeding in a pivotal trial of extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia a. *Blood.* 2015;126(23):1105.

Apêndices

Apêndice I: Estudos excluídos na íntegra

Autor, ano	Motivo da Exclusão
Windyga et al., 2020 (93)	Estudo PROPEL – resumo
Batt et al., 2019 (95)	Intervenção fora da PICO
Klamroth et al., 2019a (94)	Estudo PROPEL – resumo
Klamroth et al., 2019b (71)	Estudo PROPEL – resumo
Iorio et al., 2017 (96)	Intervenção fora da PICO
Brand et al., 2016 (97)	Resultados interinos de Gruppo et al., 2019. Resultados mais atualizados já publicados na íntegra
Horling et al., 2016 (98)	Abstract da análise agregada- Resultados já incluídos na íntegra
Konkle et al., 2016 (99)	Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra
Manco-Johnson et al., 2015 (100)	Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra
Ma et al., 2015 (101)	Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra

Anexos

Anexo I: Avaliação da qualidade metodológica de estudos não-randomizados (Newcastle-Ottawa Scale).

Domínios do NOS (estudos prospectivos)	Estudo PROLONG-ATE	Justificativa	Estudo PEDIATRIC	Justificativa	Gruppo et al.	Justificativa
SELEÇÃO -Representatividade da coorte exposta -Seleção da coorte não exposta -Determinação da exposição -Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	***	Estudo multicêntrico (72 centros e 20 países) e o número da amostra previamente definido foi alcançado; ausência de grupo controle sem a intervenção; entretanto o desfecho primário comparou o uso profilático vs sob demanda, a maioria dos dados foram obtidos por ferramentas estruturadas e validadas; características clínicas foram adequadamente reportadas na linha de base.	***	Estudo multicêntrico (39 centros e 11 países) e o número da amostra previamente definido foi alcançado; ausência de grupo controle sem a intervenção e de comparação entre as coortes pré-estabelecida na metodologia; os dados foram obtidos por ferramentas estruturadas e validadas; características clínicas foram adequadamente reportadas na linha de base.	***	Estudo multicêntrico (12 centros em 7 países) e o número da amostra previamente definido foi alcançado; ausência de grupo controle (sem a intervenção); os dados foram obtidos por ferramentas estruturadas e validadas; características clínicas foram adequadamente reportadas na linha de base.
COMPARABILIDADE -Comparabilidade da coorte com base no design e análise (ajuste confundidores)	*	Comparação entre uso profilático e sob demanda da intervenção como desfecho primário; ausência de grupo controle sem a intervenção. As características foram comparáveis entre os grupos.		Ausência de grupo controle sem a intervenção.		Ausência de grupo controle (sem a intervenção).
DESFECHE	***	A maioria dos dados foram obtidos por	***	Os dados foram obtidos por ferramentas	***	Os dados foram obtidos por ferramentas

- Determinação do desfecho	estruturadas e validadas: tratamento por seis meses; seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas.	estruturadas e validadas: cenário peroperatório; seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação
- Seguimento suficiente	estruturadas e validadas: tratamento por seis meses; seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas.	estruturadas e validadas: cenário peroperatório; seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação
- Adequação de acompanhamento da coorte	estruturadas e validadas: tratamento por seis meses; seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas.	estruturadas e validadas: cenário peroperatório; seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação
Resultado (pontuação máxima adaptada): 9 estrelas	(7/9) 78%	(6/9) 67%

Domínios do NOS (estudos retrospectivos)

	Aledort et al 2020.	Brennan et al 2020	Dunn et al., 2018	Justificativa	Justificativa
SELEÇÃO	****	****	***	Pacientes com ≥3 meses de exposição a FVIII de meia-vida prolongada, 129 pacientes representam 25% dos pacientes com HA na Austrália.	Pacientes que iniciaram a profilaxia com alfanuotocogug pegol entre novembro de 2015 e outubro de 2016, sem informações de representatividade.
- Definição adequada dos casos	****	****	***	Pacientes da base de três farmácias especializadas, que pode não ser representativo dos pacientes com HA, nos EUA, comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção.	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção
- Representatividade dos casos	****	****	***	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção.	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção
- Seleção dos controles	****	****	***	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção.	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção
- Definição dos controles	****	****	***	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção.	comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção
COMPARABILIDADE^a	**	**	**	Comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção	Comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção
- Comparabilidade dos casos e controles com base no desenho e na análise	**	**	**	Comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção	Comparação com tratamento prévio antes de mudança para a intervenção
Exposição	**	**	**	Registros nas farmácias, prontuários eletrônicos e formulários de coleta padrão; sem informações de taxa de não-resposta	Registros de prontuários de três centros; sem informações de taxa de não-resposta
- Determinação da exposição	**	**	**	Registros nas farmácias, prontuários eletrônicos e formulários de coleta padrão; sem informações de taxa de não-resposta	Registros de prontuários de três centros; sem informações de taxa de não-resposta
- Mesmo método para casos e controles	**	**	**	Registros nas farmácias, prontuários eletrônicos e formulários de coleta padrão; sem informações de taxa de não-resposta	Registros de prontuários de três centros; sem informações de taxa de não-resposta
- Taxa de não resposta	**	**	**	Registros nas farmácias, prontuários eletrônicos e formulários de coleta padrão; sem informações de taxa de não-resposta	Registros de prontuários de três centros; sem informações de taxa de não-resposta

Resultado (pontuação
máxima adaptada): 9
estrelas

(8/9)
89%

(8/9)
89%

(7/9)
78%

Fonte: Wells, 2019. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico, 2014.

Anexo II: Análise da qualidade geral das evidências - GRADE

Número dos estudos	Avaliação da incerteza						Impacto	Qualidade da evidência	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de vieses	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	Taxa anualizada de sangramentos (ABR) - estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	<p>Aledort et al. (12 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Média de 5,8 com rFVIII prévio para 1,7 com alfaruiotocogug pegol (redução de 71%, p<0,001) - Média de 5,9 com rFVIII de meia-vida padrão vs. 1,6 com alfaruiotocogug pegol (redução de 73%, p<0,001) - Média de 4,7 com rFVIII de meia-vida prolongada vs. 2,6 com alfaruiotocogug pegol (redução de 44%, p = 0,4) - Médiana de 4,0 para 0,8 (redução de 80%; valor p NR) <p>Brennan et al. (6 meses) - Médiana (Q1, Q3) de 2,0 (0,0, 4,0) com FVIII SHL vs 0 (0, 2,0) com FVIII EHL</p>	⊕⊕○○ MODERADA	CRÍTICO
3	Redução da frequência de infusões - estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	<p>Aledort et al. (12 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Média de 2,7 dias com rFVIII prévio para 2,2 dias com alfaruiotocogug pegol (redução de 20,9%, p<0,001) - Média de 2,8 com rFVIII de meia-vida padrão vs. 2,2 com alfaruiotocogug pegol (redução de 23,1%, p<0,001) - Média de 1,8 com rFVIII de meia-vida prolongada vs. 2,1 com alfaruiotocogug pegol (aumento de 21,4%, p = 0,215) <p>Brennan et al. (6 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médiana (Q1, Q3) de 3,0 (3,0, 3,5) injeções/semana com FVIII SHL vs 2 (2,0, 2,0) com alfaruiotocogug pegol <p>Dunn et al. (9 meses) - reduzida em 13 (87%) indivíduos vs FVIII prévio.</p>	⊕⊕⊕○○ MODERADA	IMPORTANTE
2	Adesão - estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	<p>Aledort et al. (12 meses) - Adesão boal/completa: de 67% com rFVIII com meia-</p>	⊕⊕○○ MODERADA	IMPORTANTE



ADYNOVATE®

alfaruriotocogue pegol

APRESENTAÇÃO

ADYNOVATE apresenta-se na forma de pó liofilizado em frascos de uso único contendo 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI. As apresentações de 250, 500, 750, 1000 e 1500 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 2 mL e as apresentações de 2000 e 3000 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 5 mL. ADYNOVATE contém um sistema de reconstituição BAXJECT III.

Contém um kit para uso exclusivo na administração de ADYNOVATE: 1 escalpe para infusão, 1 seringa descartável, 2 lenços com álcool e 2 curativos adesivos.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Apresentação	Princípio ativo (alfaruriotocogue pegol)	Diluente (água para injetáveis)
ADYNOVATE 250	250 UI	2 mL
ADYNOVATE 500	500 UI	2 mL
ADYNOVATE 750	750 UI	2 mL
ADYNOVATE 1000	1000 UI	2 mL
ADYNOVATE 1500	1500 UI	2 mL
ADYNOVATE 2000	2000 UI	5 mL
ADYNOVATE 3000	3000 UI	5 mL

Excipientes: manitol, trealose di-hidratada, cloreto de sódio, histidina, trometamol, cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 80, glutationa.

1. INDICAÇÕES

ADYNOVATE é um fator anti-hemofílico humano indicado para crianças e adultos com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) para:

- Tratamento e controle por demanda de episódios de hemorragia
- Tratamento perioperatório
- Profilaxia de rotina para reduzir a frequência de episódios de hemorragia

Limitação de uso: ADYNOVATE não é indicado para o tratamento de doença de von Willebrand.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo Clínico Original de Segurança e Eficácia

A segurança, eficácia e farmacocinética de ADYNOVATE foram avaliadas em um estudo clínico multicêntrico, aberto, prospectivo, não randomizado, de dois grupos que comparou a eficácia de um regime de tratamento profilático de duas vezes por semana com um tratamento por demanda e determinou a eficácia hemostática no tratamento de episódios de hemorragia. Um total de 137 PTPs (pacientes previamente tratados) do sexo masculino (12 a 65 anos de idade) com hemofilia A grave recebeu pelo menos uma infusão com ADYNOVATE. Vinte e cinco dos 137 indivíduos eram adolescentes (12 a menos que 18 anos de idade).

Os indivíduos receberam tratamento profilático (n = 120) com ADYNOVATE em uma dose de 40-50 UI por kg duas vezes por semana ou tratamento por demanda (n = 17) com ADYNOVATE em uma dose de 10-60 UI por kg por um período de 6 meses. A dose média (DP) por infusão de profilaxia foi 44,4 (3,9) UI por kg com um intervalo de administração mediano de 3,6 dias. Noventa e um dos 98 (93%) indivíduos foram previamente tratados de maneira profilática antes da admissão, os quais apresentaram uma redução na frequência de administração durante profilaxia de rotina no estudo clínico, com uma redução mediana de 33,7% (aproximadamente um dia a mais entre as doses). Cento e dezoito dos 120 (98%) indivíduos em profilaxia permaneceram no regime inicial recomendado sem ajuste de dose, e 2 indivíduos aumentaram sua dose para 60 UI/kg durante a profilaxia devido à hemorragia em articulações alvo.

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Um total de 518 episódios de hemorragia foram tratados com ADYNOVATE na população de acordo com o protocolo, ou seja, administrados de acordo com os requisitos de administração específicos do protocolo. Destes, 361 episódios de hemorragia (n = 17 indivíduos) ocorreram no grupo por demanda e 157 (n = 61 indivíduos) ocorreram no grupo de profilaxia. A dose mediana por infusão para tratar todos os episódios de hemorragia na população de acordo com o protocolo foi 29 UI por kg (Q1: 20,0; Q3: 39,2). A dose mediana por infusão para tratar um episódio de hemorragia menor, moderado ou grave na população de acordo com o protocolo foi 25,5 UI/kg (Q1: 16,9; Q3: 37,6), 30,9 UI/kg (Q1: 23,0; Q3: 43,1), ou 36,4 UI/kg (Q1: 29,0; Q3: 44,5), respectivamente.

Um total de 591 episódios de hemorragia foram tratados com ADYNOVATE na população tratada, o que foi idêntico ao conjunto de análise de segurança de indivíduos atribuídos à profilaxia de rotina ou tratamento por demanda com ADYNOVATE e que receberam pelo menos uma dose do produto. Destes, 361 episódios de hemorragia (n = 17 indivíduos) ocorreram no grupo por demanda e 230 episódios de hemorragia (n = 75 indivíduos) ocorreram no grupo de profilaxia de rotina. A eficácia no controle de episódios de hemorragia está resumida na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo de Eficácia no Controle de Hemorragia (População tratada)

Etiologia do Episódio de Hemorragia		Todos	Articulação	Não na articulação
Número de sangramentos tratados		591	455	136
Número de infusões para tratar os episódios de hemorragia	1 infusão:	85,4%	85,9%	83,8%
	2 infusões:	10,8%	10,8%	11,0%
	Total (1 ou 2 infusões):	96,2%	96,7%	94,8%
Taxa de sucesso em tratar episódios de hemorragia*	Excelente ou boa	95,3%	95,8%	93,4%

* Excelente é definido como alívio completo da dor e sinais objetivos de término de hemorragia; Boa definida como alívio definitivo de dor e/ou melhoria nos sinais de hemorragia; Razoável definido como provável e/ou leve alívio da dor e leve melhoria nos sinais de hemorragia após uma única infusão. Precisou de mais de uma 1 infusão para resolução completa; Nenhum definido como sem melhoria ou condição piorou.

Profilaxia de rotina

Um total de 120 indivíduos (população tratada) receberam um regime de duas vezes por semana no grupo de profilaxia, e um adicional de 17 indivíduos foram tratados por episódio no grupo por demanda. Na população tratada, a taxa de sangramento anualizada mediana [média] (ABR) no grupo de tratamento por demanda foi 41,5 [40,8] comparado a 1,9 [4,7], enquanto em um regime de profilaxia de duas vezes por semana (Tabela 2). Na população de acordo com o protocolo, a taxa de sangramento anualizada mediana [média] (ABR) no grupo de tratamento por demanda foi 41,5 [40,8] comparado a 1,9 [3,7] enquanto em um regime de profilaxia de duas vezes por semana. Utilizando um modelo binomial negativo para estimar a ABR, houve uma redução significativa na ABR ($p < 0,0001$) para indivíduos no grupo de profilaxia comparado ao grupo por demanda.

Tabela 2: Taxa de Sangramento Anualizada por Tratamento para ≥ 12 anos de idade (População tratada)

Etiologia de Episódio de Hemorragia	Tratamento por demanda		Tratamento de Profilaxia de rotina	
	Mediana	Média (DP)	Mediana	Média (DP)
Geral	41,5	40,8 (16,3)	1,9	4,7 (8,6)
Articulação	38,1	34,7 (15,1)	0,0	2,9 (8,0)
Não na articulação	3,7	6,1 (6,7)	0,0	1,8 (3,0)
Espontânea	21,6	26,0 (19,6)	0,0	2,9 (7,1)
Traumática	9,3	14,9 (15,3)	0,0	1,8 (3,1)

Na população tratada, a ABR mediana [média] para os 23 indivíduos adolescentes com idade de 12 a <18 anos de idade em profilaxia de rotina foi 2,1 [5,2] comparada a uma ABR mediana [média] de 1,9 [4,6] para os 97 indivíduos com 18 anos de idade e mais. A redução na ABR entre os grupos de tratamento foi observada independentemente dos subgrupos basais examinados, incluindo idade, presença ou ausência de articulações alvo, e regime de tratamento pré-estudo clínico. A maioria dos episódios de hemorragia durante profilaxia (95%) foi de gravidade menor/moderada. Quarenta e cinco dos 120 indivíduos (38%) não apresentaram episódios de hemorragia e 68 dos 120 indivíduos (57%) não apresentaram episódios de hemorragia na articulação no grupo de profilaxia. Dos indivíduos que foram aderentes ao regime (população de acordo com o protocolo), 40 dos 101 indivíduos (40%) não apresentaram episódios de hemorragia. Todos os indivíduos no grupo por demanda apresentaram um episódio de hemorragia, incluindo um episódio de hemorragia de articulação.

Estudo Clínico de Profilaxia de rotina em Indivíduos Pediátricos (< 12 anos de idade)

A segurança e eficácia de ADYNOVATE foi avaliada em um total de 73 PIPs pediátricos com hemofilia A grave, dos quais 66 indivíduos foram administrados (32 indivíduos com idade de < 6 anos e 34 indivíduos com idade de 6 a < 12 anos) em um estudo clínico pediátrico separado. O regime profilático foi 40 a 60 UI/kg de ADYNOVATE duas vezes por semana, com uma dose média (DP) de 51,1 UI/kg (5,5). A ABR geral mediana [média] foi 2,0 [3,61] para os 66 indivíduos na população tratada e as ABRs medianas [médias] tanto para episódios de hemorragia espontâneos quanto na articulação foram 0 [1,18 e 1,12, respectivamente]. Dos 66 indivíduos tratados profilaticamente, 25 (38%) não apresentaram episódios de hemorragia, 44 (67%) não apresentaram episódios de hemorragia espontâneos, e 48 (73%) não apresentaram episódios de hemorragia de articulação.

Dos 70 episódios de hemorragia observados durante o estudo clínico pediátrico, 82,9% foram controlados com 1 infusão e 91,4% foram controlados com 1 ou 2 infusões. O controle da hemorragia foi classificada como excelente ou bom em 63 dos 70 (90%) episódios de hemorragia. As definições de excelente ou bom no estudo clínico pediátrico foram inalteradas conforme comparado ao estudo clínico de profilaxia conduzido anteriormente em indivíduos adolescentes e adultos.

Estudo Clínico de Tratamento perioperatório

Um total de 26 procedimentos, 21 de grande porte e 5 de pequeno porte, foram realizados em 21 indivíduos com idades entre 16 e 61 anos. As 21 cirurgias majoritárias incluíam 14 ortopédicas (3 implantes de prótese de joelho, 1 implante de prótese de quadril, 1 revisão de implante de prótese de quadril, 3 sinovectomias artroscópicas, 1 extirpação de cisto no cotovelo, 1 remoção de agulha do cotovelo, 3 cirurgias de artroplastia de joelho e 1 reconstrução do tendão de Aquiles) e 7 procedimentos não ortopédicos (5 dentários, 1 cardiovascular e 1 abdominal). As 5 cirurgias de pequeno porte incluíam 2 dermatológicas, 1 ortopédica, 1 procedimento dentário e 1 radiosinovectomia.

A dose de ataque pré-operatória de BAX 855 variou de 36 UI/kg a 99 UI/kg (mediana: 60 UI/kg) e a dose pós-operatória total variou de 23 UI/kg a 769 UI/kg (mediana: 183 UI/kg). A dose total mediana



(incluindo todas administrações desde pré-cirurgia PK e doses de ataque para acompanhamento pós hospitalar) foram de 629 UI/kg (variação: 464-1.457 UI/kg) para cirurgias ortopédicas de grande porte, 489 UI/kg (variação: 296-738 UI/kg) para cirurgias de grande porte não ortopédicas e 120 UI/kg (variação: 104-151 UI/kg) para cirurgias de pequeno porte.

A eficácia hemostática perioperatória foi classificada como excelente (perda de sangue menor ou igual ao esperado para o mesmo tipo de procedimento realizado em um paciente não hemofílico, e precisou de componentes sanguíneos para transfusões menores ou semelhantes ao esperado na população não hemofílica) para todos os 24 procedimentos (21 de grande porte, 3 de pequeno porte).

A perda de sangue mediana (quartil 1 [Q1]: quartil 3 [Q3]) observada no intraoperatório foi de 10,0 (10,0; 30,0) mL para grandes cirurgias ortopédicas, 4,5 (3,0; 50,0) mL para grandes cirurgias não ortopédicas e 5,0 (0,0; 15,0) mL para cirurgias menores. Para grandes cirurgias ortopédicas, a perda real de sangue foi substancialmente menor que o volume médio previsto no pré-operatório para os tipos de procedimentos aplicáveis pelos cirurgiões/investigadores, conforme mostrado pela diferença mediana (Q1: Q3) do volume previsto de 125,0 (0,0; 140,0) mL. Para cirurgias principais não ortopédicas e cirurgias menores, a perda sanguínea intraoperatória foi semelhante aos volumes médios previstos (diferença mediana [Q1: Q3] da média prevista: 1,5 [0,0; 6,0] mL e 0,0 [0,0; 0,0] mL, respectivamente).^{3,4}

Referência bibliográfica:

1. Konkle B, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan D, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B and Abbuehl. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126 (9):1078-1085.
2. E. S. Mullins, O. Stasyshyn, M. T. Alvarez-Roman, D. Osman, R. Liesner, W. Engl, M. Sharkhawy and B. E. Abbuehl. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 1 – 9
3. B. Brand, R. Gruppo, T.T. Wynn, L. Griskevicius, M. F. Lopez Fernandez, M. Chapman, T. Dvorak, B. G. Pavlova and B. E. Abbuehl. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2016. 22. e251-e258.
4. R. Gruppo, M. F. Lopez-Fernandez, T. T. Wynn, W. Engl, M. Sharkhawy and S Tangada. Perioperative haemostasis with full-length, pegylated, recombinant factor FVIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicenter, single-arm phase III trial. *Haemophilia* 2019. 00. 1-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

ADYNOVATE, uma forma PEGuilada de fator recombinante anti-hemofílico (alfaotocogúe), substitui temporariamente o fator VIII de coagulação ausente necessário para a hemostase eficaz em pacientes com hemofilia A congênita. ADYNOVATE apresenta uma meia-vida terminal estendida por meio da peguilação da molécula-mãe, alfaotocogúe, o que reduz a ligação ao receptor de *clearance* de fator VIII fisiológico (LRP1).



Farmacodinâmica

A Hemofilia A é um distúrbio caracterizado pela deficiência do fator VIII de coagulação funcional, resultando em um tempo de coagulação de plasma prolongado, conforme medido pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). O tratamento com ADYNOVATE normaliza o TTPa ao longo do período efetivo de administração. A administração de ADYNOVATE aumenta os níveis plasmáticos de fator VIII e pode corrigir temporariamente o déficit de coagulação em pacientes com hemofilia A.

ADYNOVATE é um fator VIII recombinante da coagulação humana de tamanho total (2.332 aminoácidos com um peso molecular (MW) de 280 kDa) conjugado covalentemente com uma ou mais moléculas de polietilenoglicol (MW 20 kDa). A atividade terapêutica do ADYNOVATE é derivada de sua substância original, ADVATE [Fator Anti-Hemofílico (Recombinante)], que é produzido pela tecnologia do DNA recombinante da linha celular CHO. A molécula ADVATE é covalentemente conjugada com o polietileno glicol, que tem como alvo principal os resíduos de lisina.

Farmacocinética

A farmacocinética (PK) de ADYNOVATE foi avaliada em um estudo clínico multicêntrico, prospectivo, aberto e comparou alfaoctocogúe em 26 indivíduos antes do início do tratamento profilático com ADYNOVATE e em 22 indivíduos após 6 meses de tratamento com ADYNOVATE. Uma única dose de 45 UI/kg foi utilizada para ambos os produtos. Os parâmetros PK, conforme apresentados na Tabela 3, foram baseados na atividade de fator VIII de coagulação no plasma medida por um ensaio de coagulação de um estágio e são apresentados por grupos etários.

A recuperação suplementar foi comparável entre ambos os produtos. Os parâmetros PK determinados após 6 meses de tratamento profilático com ADYNOVATE foram compatíveis com as estimativas de parâmetro iniciais.

Farmacocinética pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir de 39 indivíduos com < 18 anos de idade (análise de intenção de tratamento) estão disponíveis para 14 crianças (2 a < 6 anos), 17 crianças mais velhas (6 a < 12 anos) e 8 indivíduos adolescentes (12 a < 18 anos de idade), conforme apresentado na Tabela 3. O *clearance* médio (com base no peso corporal) de ADYNOVATE foi maior e a meia-vida média foi menor em crianças com < 12 anos de idade do que em adultos. Pode ser necessário um ajuste de dose em crianças com < 12 anos de idade.

Tabela 3: Parâmetros Farmacocinéticos
(Média Aritmética ± DP)

Parâmetros PK	Pediátricos		em Adultos e Adolescentes	
	< 6 anos N=14	6 a < 12 anos N=17	12 a < 18 anos N = 8	≥ 18 anos N = 18
Meia-vida terminal [h]	11,8 ± 2,43	12,4 ± 1,67	13,43 ± 4,05	14,69 ± 3,79
MRT [h]	17,0 ± 3,51	17,8 ± 2,40	17,96 ± 5,49	20,27 ± 5,23
CL [mL/(kg·h)]	3,53 ± 1,29	3,11 ± 0,76	3,87 ± 3,31 (2,73 ± 0,93) ^b	2,27 ± 0,84
Recuperação suplementar [(UI/dL)/(UI/kg)]	NA ^a (1,88 ± 0,49)	NA ^a (1,93 ± 0,48)	2,12 ± 0,60	2,66 ± 0,68
AUC _(0-Inf) [UI·h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493	1642 ± 752	2264 ± 729
V _{ss} [dL/kg]	0,97 ± 0,23	1,59 ± 0,34	0,56 ± 0,18	0,43 ± 0,11
C _{max} [UI/dL]	NA ^a (115 ± 30)	NA ^a (115 ± 33)	95 ± 25	122 ± 29
T _{max} [h]	-	-	0,26 ± 0,10	0,46 ± 0,29

Abreviações: MRT: tempo de residência médio; CL: *clearance*; IC: intervalo de confiança; AUC: área sob a curva; V_{ss}: volume de distribuição ajustado por peso corporal em estado estável; C_{max}: atividade máxima observada; T_{max}: tempo até atingir a concentração máxima.

^a NA: Não aplicável como Recuperação suplementar e C_{max} em crianças foram determinadas por PK individual. Os resultados determinados por PK individual estão contidos em parênteses

^b Média estimada e DP calculados não incluindo um indivíduo cuja estimativa de *clearance* foi 11,8 mL/(kg·h). Mediana incluindo todos os indivíduos é 2,78 mL/(kg·h).

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento de Fertilidade

Não foram realizados estudos em longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de ADYNOVATE ou estudos para determinar os efeitos de ADYNOVATE na genotoxicidade ou fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ADYNOVATE é contraíndicado para pacientes que tiveram reação anafilática anterior a ADYNOVATE, a alfaetocogue (ADVATE), à proteína de camundongo ou hamster, ou excipientes de ADYNOVATE (por exemplo trometamol, manitol, trealose, glutatona e/ou polissorbatato 80).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES



Reações de Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade são possíveis com ADYNOVATE. Reações de hipersensibilidade do tipo alérgicas, incluindo anafilaxia, foram relatadas com outros produtos de fator VIII anti-hemofílico recombinante, incluindo alfaoctoecogúe. Sinais precoces de reações de hipersensibilidade que podem progredir para anafilaxia podem incluir angioedema, pressão no peito, dispnéia, sibilos, urticária e prurido. Interrompa a administração imediatamente e inicie tratamento adequado se ocorrerem reações de hipersensibilidade.

Anticorpos Neutralizantes

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII pode ocorrer após a administração de ADYNOVATE. Monitore os pacientes regularmente em relação ao desenvolvimento de inibidores de fator VIII através de observações clínicas adequadas e testes laboratoriais. Realize um ensaio que meça a concentração de inibidor de fator VIII se o nível de fator VIII no plasma deixar de aumentar, conforme esperado, ou se a hemorragia não for controlada com a dose adequada.

Testes Laboratoriais de Monitoramento

- Monitore a atividade de fator VIII no plasma realizando ensaio de coagulação de um estágio validado para confirmar se os níveis adequados de fator VIII foram alcançados e mantidos [vide *Posologia e Modo de Usar*].
- Monitore o desenvolvimento de inibidores ao fator VIII. Realize o ensaio Bethesda de inibidor para determinar se o inibidor de fator VIII está presente. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem alcançados, ou se a hemorragia não for controlada com a dose esperada de ADYNOVATE, utilize Unidades Bethesda (UB) para determinar níveis de inibidor.

Gestação

Não há dados com uso de ADYNOVATE em mulheres gestantes para informar um risco associado ao medicamento. Estudos de reprodução em animais não foram conduzidos com ADYNOVATE. Não se sabe se ADYNOVATE pode causar dano ao feto quando administrado a uma gestante ou se pode afetar a capacidade de reprodução. ADYNOVATE deve ser administrado a uma gestante somente se claramente necessário.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há informações referentes à presença de ADYNOVATE em leite humano, o efeito no lactente, ou os efeitos na produção de leite. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e à saúde devem ser considerados junto à necessidade da mãe por ADYNOVATE e quaisquer efeitos adversos possíveis no bebê lactente ou da condição materna de base.



Uso Pediátrico

Estudos de segurança e eficácia foram realizados em 91 pacientes pediátricos tratados previamente com idade de 1 ano a < 18 anos, que receberam pelo menos uma dose de ADYNOVATE como parte de profilaxia de rotina, tratamento por demanda de episódios de hemorragia, ou tratamento perioperatório. Indivíduos adolescentes com idade de 12 a < 18 anos (n = 25) foram admitidos no estudo clínico de segurança e eficácia de adultos e adolescentes, e indivíduos com < 12 anos de idade (n = 66) foram admitidos em um estudo clínico pediátrico. A segurança e eficácia de ADYNOVATE em profilaxia de rotina e no tratamento de episódios de hemorragia foram comparáveis entre crianças e adultos. [vide *Resultados de Eficácia*].

Estudos de farmacocinética em crianças (< 12 anos) demonstraram maior *clearance*, uma meia-vida menor e recuperação suplementar de fator VIII menor comparado a adultos. Devido ao *clearance* (com base no peso corporal por kg) ter sido demonstrado maior em crianças (< 12 anos), o ajuste de dose ou administração mais frequente com base no peso corporal por kg pode ser necessário nesta população. [vide *Características Farmacológicas*].

Pacientes Geriátricos

Os estudos clínicos de ADYNOVATE não incluíram indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Eventos cardiovasculares

Nos pacientes com fatores de risco cardiovascular existente, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter durante o tratamento

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o CVAD, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local de aplicação do cateter.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas

ADYNOVATE não tem influência na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações de produtos de fator VIII humano de coagulação (rDNA) com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ADYNOVATE deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

ADYNOVATE pode ser armazenado em temperatura ambiente que não exceda 30 °C por um período de até 3 meses, não exceder a data de validade. Se for armazenado em temperatura ambiente que não exceda



BU LA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

30 °C, escreva a data na embalagem quando ADYNOVATE for removido da refrigeração. Após armazenamento em temperatura ambiente, não retornar o produto à refrigeração.

O prazo de validade do ADYNOVATE é 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, o produto deve ser usado dentro de 3 horas e não deve ser armazenado ou refrigerado". POR: Após a reconstituição: Foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas após a reconstituição a uma temperatura máxima de 30 °C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana.

ADYNOVATE é formulado como um pó liofilizado estéril, apirogênico, branco a esbranquiçado, para reconstituição e administração intravenosa.

ADYNOVATE não contém conservante.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso intravenoso somente após reconstituição.

Posologia

- Uma unidade internacional corresponde à atividade de fator VIII contida em um mililitro de plasma humano normal.
- A dosagem e duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, localização e extensão da hemorragia, e a condição clínica do paciente. É necessário um monitoramento cuidadoso da terapia de substituição em casos de episódios de hemorragia graves ou de risco à vida.
- A atribuição de potência é determinada utilizando teste de coagulação de um estágio. Os níveis de fator VIII no plasma podem ser monitorados clinicamente utilizando teste de coagulação de um estágio.
- A dose de ADYNOVATE é calculada com base no achado empírico de que uma unidade internacional de ADYNOVATE por peso corporal em kg aumenta o nível de fator VIII no plasma por 2 UI por dl. de plasma. Use a seguinte fórmula para estimar o pico *in vivo* esperado



no nível de fator VIII expresso em UI por dL (ou % do normal) e a dose para alcançar um aumento de pico *in vivo* desejado no nível de fator VIII:

Aumento estimado de fator VIII (UI/dL ou % do normal) = [Dose Total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dose (UI) = Peso corporal (kg) x Elevação Desejada de fator VIII (UI/dL ou % do Normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL.)

- Pacientes variam em sua farmacocinética (por exemplo, *clearance*, meia-vida, recuperação *in vivo*) e resposta clínica. Baseie a dose e frequência de ADYNOVATE na resposta clínica individual.

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Na Tabela 4 é fornecido um guia para administração de ADYNOVATE para o tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia. Mantém-se o nível de atividade de fator VIII no plasma em ou acima dos níveis plasmáticos descritos (em UI por dL ou % do normal).

Tabela 4: Posologia para tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

Tipo de Hemorragia	Nível Alvo de Fator VIII (UI/dL ou % do normal)	Dose* (UI/kg)	Frequência de Administração (horas)	Duração da Terapia
Menor Hemartrose precoce, hemorragia muscular leve, ou episódio de hemorragia oral leve.	20-40	10-20	12-24	Até a hemorragia ser resolvida

**Tabela 4: Posologia para tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia**

Tipo de Hemorragia	Nível Alvo de Fator VIII (UI/dL ou % do normal)	Dose ^a (UI/kg)	Frequência de Administração (horas)	Duração da Terapia
Moderada Hemorragia muscular, hemorragia moderada à cavidade oral, hemartrose definitiva, e trauma conhecido.	30-60	15-30	12-24	Até a hemorragia ser resolvida
Grave Hemorragia gastrointestinal significativa, hemorragia intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia nos espaços retrofaríngeos ou retroperitoneais ou bainha iliopsoas, fraturas, trauma da cabeça.	60-100	30-50	8-24	Até a hemorragia ser resolvida.

^a Dose (UI/kg) = Elevação de fator VIII desejada (UI/dL ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL.)

Tratamento perioperatório

Na Tabela 5 é fornecido um guia para administração de ADYNOVATE durante cirurgia (tratamento perioperatório). Deve ser considerada a manutenção de uma atividade de fator VIII na variação alvo ou acima desta.



Tabela 5: Administração para Tratamento perioperatório

Tipo de Cirurgia	Nível de Fator VIII Necessário (% do normal ou UI/dL)	Dose (UI/kg)	Frequência de Doses (horas)	Duração do Tratamento
Pequeno Porte Incluindo extração de dente	60-100	30-50	Dentro de uma hora antes da cirurgia. Repetir após 24 horas, se necessário	Dose única ou repetida conforme necessário até a hemorragia ser resolvida.
Grande Porte Cirurgia intracraniana, intra- abdominal ou intratorácica, cirurgia de prótese de articulação	80-120 (pré e pós- operatória)	40-60	Dentro de uma hora antes da cirurgia alcançar 100% de atividade. Repetir a cada 8 a 24 horas (6 a 24 horas para pacientes com < 12 anos de idade) para manter a atividade de FVIII dentro da variação alvo	Até cicatrização adequada de ferida

Profilaxia de rotina

Administrar 40-50 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente.

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de ADYNOVATE em pacientes não tratados previamente não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Preparação e Reconstituição

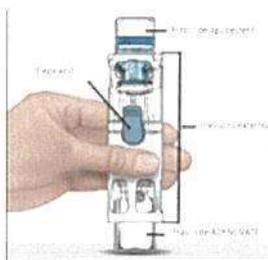
Preparação

- Não remover os frascos de ADYNOVATE ou diluente do invólucro externo.
- Examinar a embalagem contendo ADYNOVATE para garantir que não esteja evidente dano ou descamação da tampa. Não utilizar se a tampa não estiver completamente vedada no *blister*.
- Utilizar técnica asséptica e uma superfície de trabalho plana durante o procedimento de reconstituição.

Reconstituição

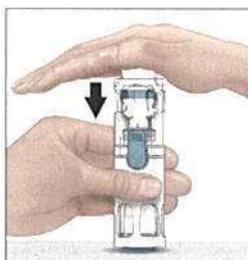
1. Permitir que a embalagem de ADYNOVATE atinja a temperatura ambiente antes do uso.
2. Abrir a embalagem ao removendo a cobertura. Remova ADYNOVATE da embalagem e verifique a data de validade que consta no rótulo do produto e se a concentração é a mesma que o esperado. Inspeccionar produtos de via parenteral em relação à descoloração e material particulado. O pó de ADYNOVATE deve ser de coloração branco a esbranquiçado e o diluente livre de partículas estranhas. Não utilizar o produto se esses critérios não forem atendidos.
3. Colocar ADYNOVATE em uma superfície plana com o frasco do diluente em cima (Figura A). O frasco de diluente tem uma tira azul. Não remover a capa azul até ser instruído em uma etapa posterior.

Figura A



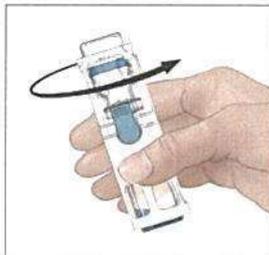
4. Segurar com uma mão o invólucro de ADYNOVATE, pressionar para baixo firmemente com outra mão o frasco do diluente até o sistema ser completamente rompido e o diluente fluir para o frasco de ADYNOVATE (Figura B). Não inclinar o sistema até a transferência ser completa.

Figura B



5. Verificar se a transferência do diluente está completa. Mexer cuidadosamente até o pó ser completamente dissolvido (Figura C). Não agitar. Não refrigerar após a reconstituição.

Figura C



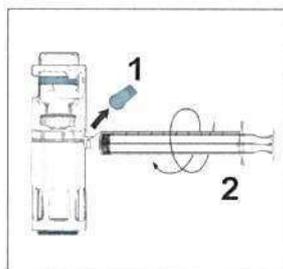
Administração

- Inspeccionar visualmente a solução reconstituída de ADYNOVATE em relação a material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e recipiente permitirem. A solução final de ADYNOVATE deve ser transparente e incolor. Não utilizar se for observado material particulado ou descoloração.
- Administrar ADYNOVATE assim que possível, não excedendo 3 horas após reconstituição.

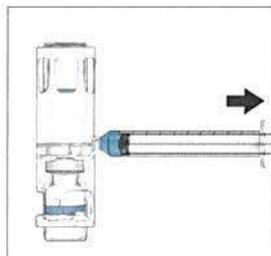
Etapas de Administração:

1. Remover a capa azul do invólucro. Conectar a seringa ao sistema (Figura D). Não injetar ar no ADYNOVATE.

Figura D



2. Virar o sistema de cabeça para baixo (o frasco de ADYNOVATE, agora, para cima). Coletar a solução de ADYNOVATE na seringa ao puxar o êmbolo lentamente (Figura E).

Figura E


3. Desconectar a seringa, afixar uma agulha adequada e injetar via intravenosa conforme instruído. Se for necessário administrar no paciente mais de um sistema de ADYNOVATE BAXJECT III (ou uma combinação de sistema ADYNOVATE BAXJECT II Hi-Flow e ADYNOVATE BAXJECT III), os conteúdos podem ser coletados na mesma seringa.
4. Administre ADYNOVATE por via intravenosa por um período menor ou igual a 5 minutos (taxa de infusão máxima de 10 mL por min).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns ($\geq 1\%$ de indivíduos) relatadas nos estudos clínicos foram cefaleia e náusea.

Experiência em Estudos Clínicos

Devido aos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variantes, a incidência de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não pode ser diretamente comparada à incidência de reações adversas em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir a incidência observadas na prática.

A segurança de ADYNOVATE foi avaliada em 237 pacientes tratados previamente (PTPs) e 6 pacientes não tratados previamente (PUPs) com hemofilia A grave (fator VIII menor que 1% do normal), que receberam pelo menos uma dose de ADYNOVATE em 3 estudos clínicos multicêntricos, prospectivos, abertos concluídos e 4 estudos clínicos em andamento. A duração mediana da participação por indivíduo foi 401 dias (mín-máx: 3-1034) e o número mediano de dias de exposição a ADYNOVATE por indivíduo foi 111 (mín-máx: 1-322). A Tabela 6 lista as reações adversas relatadas durante estudos clínicos.

Tabela 6: Reações adversas Relatadas para ADYNOVATE

Classe de Sistemas e Órgãos (MedDRA)	Termo Preferido MedDRA	Frequência
Distúrbios do sangue ou linfático	Inibidor ao Fator VIII	Desconhecido ^b
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia	Comum
	Náusea	Comum



Classe de Sistemas e Órgãos (MedDRA)	Termo Preferido MedDRA	Frequência
Distúrbio do Sistema Imune	Hipersensibilidade ^a	Incomum
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de Cabeça	Comum
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo	Erupção cutânea	Comum
Distúrbios Vasculares	Rubor	Incomum

A frequência das reações adversas é classificada com os seguintes parâmetros: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$), muito rara ($<1/10.000$).

^a O evento de hipersensibilidade foi erupção cutânea leve, temporária, não grave, ocorrendo em um paciente de 2 anos de idade que desenvolveu uma erupção cutânea anterior enquanto em ADYNOVATE.

^b As frequências são consideradas "Desconhecidas", uma vez que este relato de caso com RAM foi relatado em um estudo em andamento com pacientes não tratados previamente.

Dois casos de pancreatite aguda, sem causa de precipitação identificada em um caso, foram relatados em adultos durante um estudo de extensão do estudo clínico que avaliou 137 indivíduos. A administração de ADYNOVATE continuou e ambos os casos se resolveram.

Imunogenicidade

O risco de desenvolvimento de inibidores de fator VIII com o uso de ADYNOVATE foi avaliado em 3 estudos clínicos concluídos e 4 em andamento. Os indivíduos consistiram em adolescentes e adultos ($n=148$ com ≥ 150 dias de exposição anteriores) e PIPs pediátricos [< 6 anos de idade com ≥ 50 dias de exposição anteriores ($n=32$), ≥ 6 anos de idade com ≥ 150 dias de exposição anteriores ($n=57$)], e PUPs pediátricos ($n=6$). Em 191 PIPs adultos e pediátricos que foram tratados por pelo menos 50 dias de exposição com ADYNOVATE, a frequência de inibidor de fator VIII foi 0 (IC de 95% de 0 a 0,019). Um indivíduo PUP de um estudo em andamento, que recebeu pelo menos uma infusão de ADYNOVATE, desenvolveu anticorpos neutralizantes ao fator VIII.

A imunogenicidade também foi avaliada ao medir o desenvolvimento de anticorpos de IgG e IgM de ligação contra fator VIII, fator VIII (PEG) PEGuilado, proteína de ovário de hamster Chinês (CHO) e PEG utilizando ensaios ELISA validados. A maioria dos indivíduos (238/243) com pelo menos uma infusão de ADYNOVATE não desenvolveu uma resposta de anticorpo de ligação persistente a qualquer um destes antígenos. Vinte e oito indivíduos no total apresentaram anticorpos preexistentes a fator VIII ($n=3$), PEG-fator VIII ($n=25$) e/ou PEG ($n=3$) antes da primeira exposição a ADYNOVATE. Treze indivíduos que testaram negativo na triagem desenvolveram anticorpos temporários contra fator VIII ($n=6$), PEG-FVIII ($n=8$) em uma ou duas visitas do estudo consecutivas. Os anticorpos foram temporários e não detectáveis em visitas subsequentes. Cinco indivíduos apresentaram resultados positivos para anticorpos de ligação na conclusão do estudo ou no momento de corte de dados. Anticorpos de ligação que foram detectados antes da exposição a ADYNOVATE, que se desenvolveram de maneira temporária



durante o estudo clínico ou ainda foram detectáveis na conclusão do estudo ou corte de dados não puderam ser correlacionados a qualquer eficácia de tratamento comprometida ou parâmetros PK alterados. Não houve relação causal entre eventos adversos observados e anticorpos de ligação, exceto em um indivíduo no qual uma relação causal não pode ser excluída com base nos dados disponíveis. Nenhum indivíduo tinha anticorpos preexistentes ou emergentes do tratamento a proteína de CHO.

A detecção de anticorpos que são reativos ao fator VIII é altamente dependente de muitos fatores, incluindo: a sensibilidade e especificidade do ensaio, manipulação de mostra, momento da coleta de amostra, medicações concomitantes e doença de base. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos a ADYNOVATE com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser errada.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Não foram relatados sintomas de superdosagem com fator VIII de coagulação recombinante.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0639.0297

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800 771 0345

Fabricado por:

Baxalta Manufacturing Sàrl

Neuchâtel, Suíça

Embalado por:

Baxalta US Inc

Thousand Oaks, Estados Unidos da América

USO RESTRITO A HOSPITAIS.



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2020.



ADYNOVATE®

alfaruriocetocogue pegol

APRESENTAÇÃO

ADYNOVATE apresenta-se na forma de pó liofilizado em frascos de uso único contendo 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI. As apresentações de 250, 500, 750, 1000 e 1500 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 2 mL e as apresentações de 2000 e 3000 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 5 mL. ADYNOVATE contém um sistema de reconstituição BAXJECT III.

Contém um kit para uso exclusivo na administração de ADYNOVATE: 1 escalpe para infusão, 1 seringa descartável, 2 lenços com álcool e 2 curativos adesivos.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Apresentação	Princípio ativo (alfaruriocetocogue pegol)	Diluente (água para injetáveis)
ADYNOVATE 250	250 UI	2 mL
ADYNOVATE 500	500 UI	2 mL
ADYNOVATE 750	750 UI	2 mL
ADYNOVATE 1000	1000 UI	2 mL
ADYNOVATE 1500	1500 UI	2 mL
ADYNOVATE 2000	2000 UI	5 mL
ADYNOVATE 3000	3000 UI	5 mL

Excipientes: manitol, trealose di-hidratada, cloreto de sódio, histidina, trometamol, cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 80, glutatona.

1. PARA O QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ADYNOVATE é um medicamento injetável que é utilizado para ajudar a tratar e controlar hemorragia em crianças e adultos com hemofilia A (deficiência congênita de Fator VIII). Seu médico pode te prescrever ADYNOVATE se você realizar uma cirurgia.

ADYNOVATE pode reduzir o número de episódios de hemorragia quando utilizado regularmente (profilaxia).

ADYNOVATE não é utilizado para tratar doença de von Willebrand.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ADYNOVATE contém o princípio ativo alfaruriocetocogue pegol, fator VIII de coagulação humano peguilado. O fator VIII de coagulação humano foi modificado para prolongar sua duração de ação. O fator VIII é necessário

para o sangue formar coágulos e parar com hemorragias. Em pacientes com hemofilia A (ausência congênita de fator VIII), ele está ausente ou não funciona adequadamente.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar ADYNOVATE se você:

- for alérgico a proteína de camundongo ou hamster
- for alérgico a alfaruriotocogue pegol, alfaotocogue (ADVATE) ou quaisquer outros ingredientes em ADYNOVATE

Informe seu médico se você estiver grávida ou amamentado, pois ADYNOVATE pode não ser adequado para você.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tente realizar uma infusão sozinho, a menos que um profissional de saúde ou centro de hemofilia tenha te ensinado.

Você deve seguir cuidadosamente as instruções do profissional de saúde referentes à dose e programação para infundir ADYNOVATE, de modo que seu tratamento funcione da melhor maneira para você.

Você deve dizer ao profissional da saúde se você:

- Tiver ou tenha tido quaisquer problemas médicos.
- Administra quaisquer medicamentos, incluindo medicamentos com prescrição e sem prescrição, suplementos ou fitoterápicos.
- Tiver quaisquer alergias, incluindo alergias a camundongos ou hamsters.
- Estiver amamentando. Não se sabe se ADYNOVATE passa para o leite e se pode prejudicar seu bebê.
- Estiver grávida ou planejando engravidar. Não se sabe se ADYNOVATE pode prejudicar seu feto.
- Foi dito que você possui inibidores a fator VIII (pois ADYNOVATE pode não funcionar para você).

Seu corpo pode formar inibidores a Fator VIII. Um inibidor é parte do sistema de defesa normal do corpo. Se você formar inibidores, isso pode fazer com que ADYNOVATE pare de funcionar adequadamente. Consulte seu profissional de saúde para garantir que você é monitorado cuidadosamente com testes sanguíneos para o desenvolvimento de inibidores a Fator VIII.

Algumas vezes, são prescritos medicamentos para objetivos que não os listados aqui. Não utilizar ADYNOVATE para uma condição para a qual não é prescrito. Não compartilhar ADYNOVATE com outras pessoas, mesmo se tiverem os mesmos sintomas que você tem.

Gestação e amamentação

Se você estiver grávida ou amamentando, achar que pode estar grávida ou estiver planejando ter um bebê, solicite aconselhamento a seu médico antes de utilizar esse medicamento. A hemofilia A ocorre somente de maneira rara

em mulheres. Portanto, não está disponível experiência referente ao uso de ADYNOVATE durante a gestação e amamentação.

Categoria "C" de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos cardiovasculares

Se você sofre de qualquer doença cardíaca, por favor, informe seu médico, pois há um risco aumentado de risco de complicações na coagulação sanguínea.

Complicações relacionadas com o cateter

Se você necessita de um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), o risco de complicações relacionadas ao CVAD, incluindo infecções locais, presença de bactéria no sangue e trombose no local do cateter, devem ser consideradas.

Interações medicamentosas

Informe seu médico se estiver utilizando, tiver utilizado recentemente ou puder utilizar quaisquer outros medicamentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

ADYNOVATE deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

ADYNOVATE pode ser armazenado em temperatura ambiente que não exceda 30 °C por um período de até 3 meses, não exceder a data de validade. Se for armazenado em temperatura ambiente que não exceda 30 °C, escreva a data na embalagem quando ADYNOVATE for removido da refrigeração. Após armazenamento em temperatura ambiente, não retornar o produto à refrigeração.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas após a reconstituição a uma temperatura máxima de 30 °C. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana.

ADYNOVATE é formulado como um pó liofilizado estéril, apirogênico, branco a esbranquiçado, para reconstituição e administração intravenosa.

ADYNOVATE não contém conservante.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADYNOVATE é administrado por via intravenosa.

Você pode infundir ADYNOVATE em um centro de tratamento de hemofilia, no consultório de seu médico ou em sua casa. Você deve ser treinado sobre como realizar as infusões por um profissional da saúde ou centro de tratamento de hemofilia. Muitas pessoas com hemofilia A aprendem a infundir seu ADYNOVATE sozinhas ou com a ajuda de um membro da família.

Seu médico dirá quanto de ADYNOVATE utilizar com base em seu peso individual, nível de atividade física, gravidade de sua hemofilia A, e onde você estiver tendo hemorragia.

O produto reconstituído (após misturar o pó liofilizado com o diluente) deve ser utilizado dentro de 3 horas e não pode ser armazenado ou refrigerado. Descarte qualquer ADYNOVATE deixado no frasco no final de sua infusão, conforme instruído por um profissional da saúde.

Você pode ter que realizar testes sanguíneos após administrar ADYNOVATE para garantir que seu nível sanguíneo de fator VIII é alto o suficiente para coagular seu sangue.

Informe seu médico imediatamente se sua hemorragia não parar após administrar ADYNOVATE.

Sempre verifique a concentração impressa na embalagem do produto para garantir que esteja utilizando a concentração prescrita por seu médico. Sempre verifique a data de validade impressa na embalagem. Não utilize o produto após a data de validade.

Sempre siga as instruções específicas dadas por seu médico. As etapas listadas abaixo são orientações gerais para utilizar ADYNOVATE. Se você não estiver certo sobre os procedimentos, contate um profissional da saúde antes de utilizar.

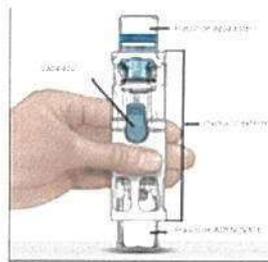
Seu médico prescreverá a dose que você deve administrar.

Seu médico pode precisar realizar testes sanguíneos de tempo em tempo.

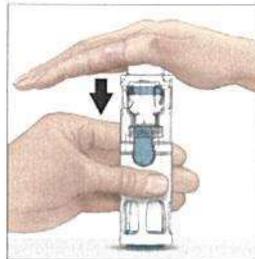
Converse com seu médico antes de viajar. Planeje levar ADYNOVATE suficiente para seu tratamento durante este tempo.

Descarte todos os materiais em um recipiente adequado, incluindo qualquer produto reconstituído que tenha sobrado.

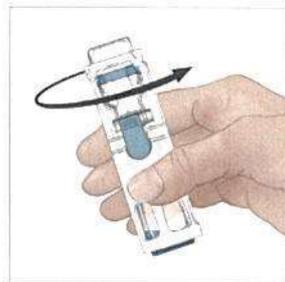
1. Prepare uma superfície plana limpa e separe todos os materiais que você precisará para a infusão.
 - Verifique a data de validade, e deixe ADYNOVATE chegar à temperatura ambiente.
 - Lave suas mãos e coloque luvas cirúrgicas limpas. Se for infundir sozinho em casa, o uso de luvas é opcional.
2. Abra a embalagem de ADYNOVATE ao remover a tampa. Remova ADYNOVATE da embalagem e inspecione visualmente o conteúdo do produto e frasco de diluente. O pó de ADYNOVATE deve ser de coloração branca a esbranquiçada e o diluente não deve conter partículas. Não utilizar se forem observadas descoloração ou partículas.
3. Coloque em uma superfície plana com o frasco de diluente em cima. O frasco de diluente tem uma tira azul.



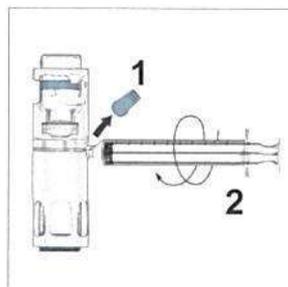
4. Segurando com uma mão o invólucro de ADYNOVATE, pressione para baixo firmemente com a outra mão o frasco do diluente até o sistema ser completamente rompido e o diluente flua para baixo, no frasco de ADYNOVATE. Ambos os frascos irão se movimentar no invólucro quando pressionados. Se você não observar transferência de diluente ao frasco do produto, pressione os frascos novamente para garantir que estejam completamente inseridos. Não remova a capa azul até ser instruído em uma etapa posterior.



5. Mexa ADYNOVATE cuidadosa e continuamente até ADYNOVATE estar completamente dissolvido. Não agitar. Não refrigerar após reconstituição. Inspeção a solução de ADYNOVATE em relação a material particulado e descoloração antes da administração. A aparência da solução deve ser transparente e incolor. Se não, não utilizar a solução e notificar um profissional de saúde imediatamente.

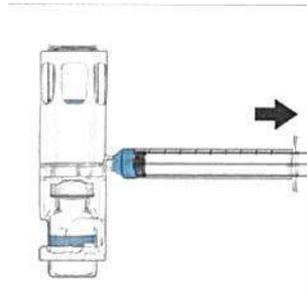


6. Retire a capa azul do invólucro e conecte a seringa. Seja cauteloso para não injetar ar no ADYNOVATE.

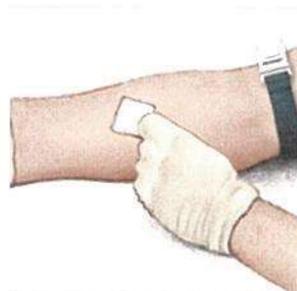


7. Vire ADYNOVATE de ponta cabeça, de modo que o frasco contendo a solução de ADYNOVATE esteja para cima. Colete a solução de ADYNOVATE na seringa ao puxar de volta o êmbolo lentamente. Se a solução

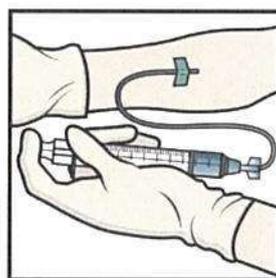
não for coletada na seringa, garanta que ambos os frascos sejam pressionados firmemente juntos. Os conteúdos de mais de um frasco podem ser coletados em uma única seringa com dimensão adequada se você estiver utilizando mais de um frasco de ADYNOVATE.



- Desconecte a seringa do sistema. Alixe a agulha de infusão à seringa utilizando um escalpe, se disponível. Aponte a agulha para cima e remova quaisquer bolhas de ar ao bater levemente com seu dedo e empurrar lenta e cuidadosamente o ar para fora da seringa e agulha.
- Utilize um torniquete e prepare o local da infusão limpando bem a pele com um lenço com álcool (ou outra solução adequada sugerida por um profissional da saúde ou centro de hemofilia).



- Insiira a agulha na veia e remova o torniquete. Infunda lentamente ADYNOVATE. Não infundir mais rápido do que 10 mL por minuto.



- Retire a agulha da veia e utilize uma gaze estéril para pôr pressão no local de infusão por diversos minutos.
- Remova o rótulo destacável da tampa de *blister* e o coloque em seu livro de registros. Limpe qualquer sangue derramado com uma mistura preparada de 1 parte de alvejante e 9 partes de água, sabão e água, ou qualquer solução desinfetante caseira.
- Não tampe novamente agulha. Coloque a agulha, seringa e sistema de ADYNOVATE em um recipiente para descarte adequado de materiais perfurocortantes. Não descarte estes materiais em lixo doméstico comum.

Importante: contate um profissional de saúde ou centro de tratamento de hemofilia se você apresentar quaisquer problemas.

Posologia

O seu médico calculará a sua dose de ADYNOVATE dependendo da sua condição e peso corporal e se é utilizado para prevenção ou tratamento de hemorragias. A frequência da administração dependerá de quão bem o ADYNOVATE está trabalhando para você. Geralmente, a terapia de reposição com ADYNOVATE é um tratamento ao longo da vida.

Use este medicamento exatamente como o seu médico lhe disse. Verifique com seu médico se você não tiver certeza.

Prevenção de sangramento

A dose usual de ADYNOVATE em crianças e adultos (com 12 ou mais anos de idade) é de 40 a 50 UI por kg de peso corporal, administrada duas vezes por semana. A dose usual de ADYNOVATE em crianças (menores de 12 anos de idade) é de 55 UI por kg de peso corporal, 2 vezes por semana, com um máximo de 70 UI por kg.

Tratamento de sangramento

A dose de ADYNOVATE é calculada em função do seu peso corporal e dos níveis de fator VIII a serem atingidos. Os níveis alvo de fator VIII dependerão da gravidade e localização do sangramento.

Se você pensa que o efeito do ADYNOVATE é insuficiente, fale com o seu médico.

O seu médico irá realizar testes laboratoriais apropriados para se certificar de que possui níveis adequados de fator VIII. Isto é particularmente importante se você tiver uma grande cirurgia.

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de ADYNOVATE em pacientes não tratados previamente não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR O MEDICAMENTO?

Não injetar uma dose dupla para repor uma dose esquecida. Proceda com a próxima infusão, conforme programada e continue conforme orientado por seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS SÃO OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Você pode ter uma reação alérgica a ADYNOVATE.

Contate um profissional da saúde imediatamente e interrompa o tratamento se você apresentar erupção cutânea ou urticárias, coceira, compressão da garganta, dor ou pressão no peito, dificuldade em respirar, vertigem, tontura, náusea ou desmaios.

Os efeitos colaterais comuns de ADYNOVATE são dor de cabeça e náusea. Informe um profissional da saúde sobre quaisquer efeitos colaterais que o incomodem ou não passem.

A frequência de reação adversa é classificada com os seguintes parâmetros: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$), muito rara ($<1/10.000$).

Comum: diarreia, náusea, dor de cabeça e erupção cutânea.

Incomum: hipersensibilidade e rubor.

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada): inibição do fator VIII.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sempre utilize ADYNOVATE exatamente como seu médico orientou. Verifique com seu médico se não se sentir seguro. Se você administrar mais ADYNOVATE do que o recomendado, diga a seu médico assim que possível.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0639.0297

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133.5, Ed. Adm.

Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800 771 0345

Fabricado por:

Baxalta Manufacturing Sàrl

Neuchâtel, Suíça

Embalado por:

Baxalta US Inc

Thousand Oaks, Estados Unidos da América

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2020



4. DOCUMENTO PRINCIPAL