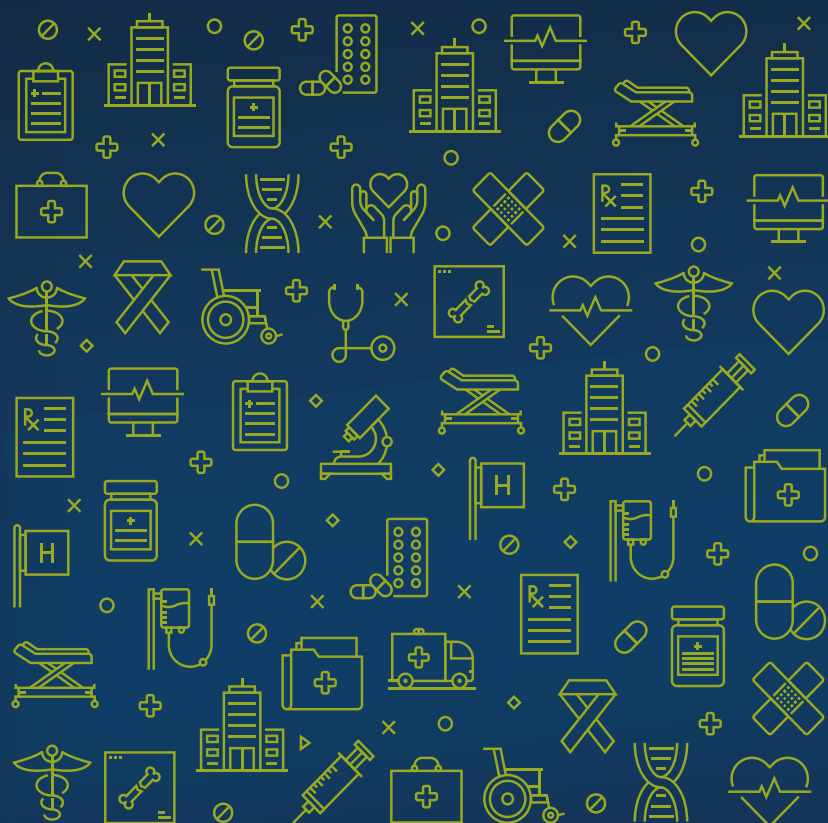


Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

#03 | MEDICAMENTOS EM
DESENVOLVIMENTO PARA O
2021 | TRATAMENTO DA HEMOFILIA A



SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

ELENE PALTRINIERI NARDI - NATS UNIFESP D
EMILLY KELLY SILVA MONTEIRO - NATS UNIFESP D
BRUNA BENTO DOS SANTOS - NATS UNIFESP D
DANIELA OLIVEIRA DE MELO - NATS UNIFESP D

REVISÃO INTERNA

ANA CAROLINA DE FREITAS LOPES- MINISTÉRIO DA SAÚDE
POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES- MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

MILENE RANGEL DA COSTA- NECTES/UFRJ

PROJETO GRÁFICO

LEO GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR

SITE: CONITEC.GOV.BR/INDEX.PHP/MONITORAMENTO-DE-TECNOLOGIAS

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. A DOENÇA..... | 4 |
| 2. TRATAMENTO RECOMENDADO | 5 |
| 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA | 7 |
| 4. NOVAS TERAPIAS..... | 9 |
| 4.1. Terapias alternativas (sem reposição de fator) que inibem as vias anticoagulantes... 9 | |
| 4.2. Terapia gênica..... | 17 |
| 4.3. Fatores de coagulação VIII com meia-vida estendida..... | 23 |
| 5. LIMITAÇÕES | 25 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 26 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 28 |

1. A DOENÇA

A hemofilia A (HA) é uma doença genética hemorrágica, com herança ligada ao cromossomo X (1). Uma vez que os homens apresentam apenas um cromossomo X e não há alelo homólogo correspondente no cromossomo Y, a hemofilia A acomete principalmente indivíduos do sexo masculino (2). Ela é caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII. Os pacientes tendem a ter sangramento recorrente de gravidade variável, que ocorre espontânea ou pós-traumática em qualquer órgão ou tecido (1). A gravidade dos episódios hemorrágicos varia de acordo com a atividade residual coagulante do fator VIII (3). A maioria envolve sangramento intra-articular e hemartrose, a qual, quando recorrente e tratada de forma inadequada, resulta em dano permanente à cartilagem articular (1).

No Brasil, em 2019, havia 10.821 pessoas diagnosticadas com HA, sendo 98,5% do sexo masculino e 36,6% tendo seu quadro clínico classificado como grave (4). A prevalência da HA estimada é de, aproximadamente, um caso em cada 10.000 nascimentos do sexo masculino (4). Dentre as coagulopatias hereditárias no Brasil, a HA é a mais frequente, correspondendo à 38,7% do total (4). No país, entre 1999 e 2016, ocorreram 927 óbitos masculinos relacionados à hemofilia, sendo 45,1% como causa básica e 54,9% como causa associada ao óbito (5). A principal causa associada foi hemorragia intracraniana, seguida de doenças infecciosas e parasitárias, prevalecendo a doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a hepatite viral (5).

2. TRATAMENTO RECOMENDADO

No Brasil, as recomendações a respeito do tratamento da HA estão dispostas na segunda edição do manual de hemofilia, publicado pelo Ministério da Saúde em 2015 (6). Também estão disponíveis o Protocolo de uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave e o Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor (7,8).

O tratamento da hemofilia inclui prevenção de sangramento e danos nas articulações e gerenciamento imediato de episódios hemorrágicos (3). O principal pilar é a reposição do fator de coagulação deficiente – no caso da HA, a reposição do fator VIII (6). A profilaxia com concentrados de fator de coagulação é referida como terapia de reposição regular, enquanto a terapia de reposição episódica ou terapia sob demanda caracteriza-se pela administração do fator apenas no momento de um sangramento (3,6).

Diferentes terapias de coagulação estão disponíveis para o tratamento da hemofilia. Há os derivados de plasma humano (hemoderiva-

dos), os quais são submetidos a técnicas de diagnóstico, inativação viral e purificação; ou concentrados recombinantes, desenvolvidos por técnicas de biologia molecular (6). Dos recombinantes, há fatores de coagulação com meia-vida estendida, que aumentam a segurança hemostática na profilaxia e mantêm os níveis do fator mais elevados (3). Em eventos hemorrágicos, outros agentes são também recomendados, como o acetato de desmopressina e os antifibrinolíticos (ácido tranexâmico e ácido épsilon-aminocaproico) (3,6).

Uma das complicações apresentadas por pacientes com hemofilia em uso de fatores de coagulação é o desenvolvimento de inibidores, isto é, anticorpos contra o fator VIII (aloanticorpos). Nesses casos, os pacientes passam a não responder à infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle (7). Para a maioria dos pacientes, a indução de tolerância imunológica, quando feita assim que os inibidores são detectados, permite o uso de terapia de reposição de fator para tratar sangramentos agudos ou traumáticos, antes

de cirurgias e para profilaxia eficaz (8,9). Para induzir a imunotolerância, faz-se infusão regular de altas doses de Fator VIII, com uma frequência que varia de 3 a 7 vezes por semana e por um período longo de cerca de 33 meses. Essa é uma tentativa de dessensibilizar o paciente e fazer com que deixe de produzir os anticorpos inibidores (6,8).

Para o tratamento e prevenção de complicações hemorrágicas em pacientes com HA que desenvolveram inibidores, utilizam-se os agentes *bypassing*, como o fator VIIa ativado recombinante (rFVIIa) e o concentrado de complexo de protrombina ativado (CCPa) (6,8). O rFVIIa liga-se ao fator de tecido para ativar Fator X (FX) e Fator IX (FIX) e permite que a cascata de coagulação seja retomada. O CCPa contém principalmente FII não ativado (protrombina), FIX, FX e principalmente FVII ativado, permitindo também a retomada da cascata de coagulação (6,8).

O desenvolvimento de terapias de reposição sem fator de coagulação, como o medicamento emicizumabe, começou recentemente a oferecer uma abordagem alternativa

de tratamento para pacientes com hemofilia. O emicizumabe é um anticorpo (imunoglobulina) do tipo G4 (IgG4) monoclonal humanizado que mimetiza a ação do FVIII por meio da ligação do fator IX ativado ao fator X, necessária para a hemostasia efetiva. Em setembro de 2019, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou a incorporação do emicizumabe para tratamento de pacientes com HA e inibidores refratários ao tratamento de indução de imunotolerância (9). A Portaria Conjunta SCTIE/SAES n.º 15, de 26 de agosto de 2021, aprovou o protocolo de uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância.(10).

As terapias aprovadas e investigação para hemofilia mudaram substancialmente nos últimos 10 anos, devido predominantemente aos avanços nas terapias gênicas e melhorias nos fatores de coagulação de reposição (11). A seguir, são discutidas terapias alternativas (sem reposição de fator) que inibem as vias anticoagulantes, terapias gênicas e um fator VIII recombinante com meia vida estendida.

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para identificar os medicamentos em pesquisa clínica para HA, foi consultado o sítio eletrônico ClinicalTrials.gov, em 07 de maio de 2021, empregando os termos “hemophilia” e “haemophilia”. Foram considerados medicamentos que estão em fase 3 de pesquisa clínica, com a HA como alvo e sem registro para essa indicação terapêutica no Brasil.

Para a pesquisa de resultados publicados dos ensaios clínicos, utilizaram-se os códigos de registro do ClinicalTrials.gov referentes aos estudos identificados na etapa anterior e os nomes de cada um dos medicamentos. Entre 13 e 20 de maio de 2020, foram feitas buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pub-

Med), EMBASE e, também, o Google Acadêmico. De forma complementar, anais de congressos científicos, diretrizes clínicas internacionais e a base de dados CortellisTM foram consultados. Os estados regulatórios das terapias selecionadas foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) e Food and Drug Administration (FDA).

No Quadro 1, estão descritas as tecnologias selecionadas para este informe de MHT considerando os critérios de busca. Informações sobre os ensaios clínicos das tecnologias e seu mecanismo de ação serão apresentadas nas próximas seções.

Quadro 1. Tecnologias em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de hemofilia A¹

| Medicamento | Via de administração | Patrocinador | Classe terapêutica | Aprovação em agências regulatórias para Hemofilia A (Anvisa, EMA e FDA) |
|---|----------------------|-------------------------|---|---|
| Terapias (sem reposição de fator) que inibem as vias anticoagulantes | | | | |
| Concizumabe | Subcutânea | Novo Nordisk | Anticorpo monoclonal | Sem registro |
| Marstacimabe | Subcutânea | Pfizer | Anticorpo monoclonal | Sem registro |
| Fitusiran | Subcutânea | Genzyme | Oligonucleotídeo sintético siRNA de interferência | Sem registro |
| Terapias gênicas | | | | |
| Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian) | Intravenosa | BioMarin Pharmaceutical | Terapia gênica | Sem registro ² |
| Giroctocogene fitelparvovec (Recombinant AAV2/6 Human Factor VIII Gene Therapy) | Intravenosa | Pfizer | Terapia gênica | Sem registro |
| Fator VIII recombinante com meia vida estendida | | | | |
| Efanesoctocog alfa (BIVV001 ; rFVIII-Fc-VWF-XTEN) | Intravenosa | Bioerativ | Fator VIII (recombinante) | Sem registro ³ |

Notas: 1) Data de consulta: 30/08/2021; 2) A BioMarin retirou o pedido de autorização de comercialização para a EMA em 04 de novembro de 2020 por não ter fornecido os dados solicitados; 3) O Efanesoctocog alfa recebeu fast track designation na FDA em fevereiro de 2021.

4. NOVAS TERAPIAS

4.1. TERAPIAS ALTERNATIVAS (SEM REPOSIÇÃO DE FATOR) QUE INIBEM AS VIAS ANTICOAGULANTES

4.1.1. CONCIZUMABE

O concizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado destinado à terapia profilática subcutânea para hemofilia. Trata-se de um agente de reequilíbrio hemostático que se liga ao domínio Kunitz-2 do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), uma das moléculas envolvidas na regulação negativa da coagulação (12). Estudos in vitro demonstraram que o medicamento evita a inibição do TFPI da via do fator tecidual, resultando no aumento da produção de fator X ativado (FXa), permitindo assim a geração de trombina suficiente, apesar da deficiência de FVIII ou FIX em pessoas com hemofilia A ou B com ou sem inibidores. Além disso, demonstrou-se que o concizumabe foi capaz de promover a geração de trombina induzida por fator tecidual ao neutralizar o TFPI no plasma deficiente em FVII (13).

Foram conduzidos dois estudos de fase 2, o explorer4

(NCT03196284) em HA ou HB com inibidores (HAwI / HBwI) e o explorer5 (NCT03196297) em pacientes com HA sem inibidores, ambos para avaliar a eficácia da profilaxia subcutânea diária com concizumabe, o perfil de segurança e a ocorrência de imunogenicidade do medicamento (14,15). O explorer 4 foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado, conduzido em 17 locais em 12 países. Nele, 26 pacientes foram randomizados 2:1 para profilaxia com concizumabe ou com alfaeptacogue ativado (rFVIIa) sob demanda. Os pacientes possuíam idade média de 36,5 anos, peso médio de 71,2 Kg e uma média de 35,8 anos de tempo de diagnóstico. Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, que possuíam HA/HB e história documentada de inibidores de alto título (5 ou mais unidades Bethesda). Os pacientes foram excluídos se tivessem um distúrbio hemorrágico hereditário ou adquirido diferente de hemofilia, tivessem sido submetidos a uma grande cirurgia no prazo de um mês antes do início das atividades do estudo ou tiveram um procedimento cirúrgico

planejado durante o estudo; uma história anterior ou sinais atuais de doença tromboembólica, infecção significativa ou uma condição inflamatória sistêmica conhecida que requer tratamento sistêmico na triagem; disfunção hepática e/ou insuficiência renal; contagem de plaquetas menor ou igual a $100 \times 10^9 / L$ e/ou nível de fibrinogênio menor que o limite inferior do normal na triagem; terapia de indução de tolerância imunológica (ITI) em andamento ou planejada ou profilaxia com fator VIII (FVIII) ou fator IX (FIX) (14,15).

O explorer 5 foi um estudo multicêntrico, de fase 2, aberto e de braço único, conduzido em 26 locais, em 11 países. Dos 36 pacientes que foram inscritos, 32 completaram a porção principal do estudo (2 pacientes retiraram o consentimento; 1 retirou-se do tratamento; 1 retirou-se porque experimentou uma falta de eficácia). Foram incluídos pacientes do sexo masculino, com 18 anos de idade ou mais, com HA grave (atividade do FVIII $<1\%$) sem inibidores. Pacientes com HB sem inibidores não foram incluídos, pois o efeito do concizumabe nesta população é previsto ser semelhante ao dos pacientes com HA sem inibidores. Os critérios de exclusão foram os mesmos considerados no explorer 4, com adição de que também foram excluídos pacientes com uma história anterior ou presença de inibidores de FVIII na triagem (14,15).

Os pacientes em ambos os estudos foram tratados com injeções subcutâneas diárias de 0,15 mg/kg de concizumabe, com aumento potencial da dose para 0,20 e 0,25 mg/kg se experimentassem episódios de sangramento espontâneo de ≥ 3 nas 12 semanas anteriores de tratamento com concizumabe (14). No explorer 4 (pacientes com inibidores), uma dose de ataque de 0,5 mg / kg de concizumabe foi utilizada. A duração do tratamento da porção principal foi de pelo menos 24 semanas para aqueles que receberam concizumabe. O desfecho primário analisado nos ensaios foi a eficácia da profilaxia subcutânea diária com concizumabe (avaliada como taxa de sangramento anual [ABR] no último nível de dose). Os desfechos secundários foram segurança e imunogenicidade (avaliada como número de eventos adversos [AEs] e anticorpos antidrogas [ADAs]) (14,15).

Os resultados de ambos os estudos demonstraram taxas de sangramento anual estimadas de 3,0 (IC95% 1,7; 5,3) em HA_w e 7,0 (IC 95%, 4,6; 10,7) em HA (14). A redução do sangramento para o tratamento com rFVIIa em comparação ao concizumabe foi de 78% para todos os sangramentos tratados. Os resultados obtidos nos dois estudos estão detalhados na tabela 1. A maioria dos pacientes com HA e HA_w não precisaram de escalonamento das doses de concizumabe (58,3% e

88,9%, respectivamente). Dos pacientes com HA, 19,4% escalonaram para uma dose (0,15 e 0,20 mg/kg) e 22,2% para duas doses (0,15; 0,20 e 0,25 mg/kg). Dos pacientes com HAw1, 11,1% escalonaram para uma dose e nenhum para duas (14). Os

resultados contidos na tabela abaixo foram relatados em resumo de congresso científico, nos quais foram apresentados apenas os dados dentro de um intervalo de confiança sem nenhuma medida de associação entre os grupos do estudo.

Tabela 1. Taxas de sangramento anual obtidas nos estudos de fase 2 do concizumabe: explorer4 (NCT03196284) e explorer5 (NCT03196297)

| Estudo | Concizumabe | rFVIIa sob demanda |
|---|-------------------|---------------------|
| HAw¹ - explorer 4 | | |
| Taxa de sangramento anual estimada % (IC95%) | 3,0 (1,7-5,3) | - |
| Taxa de sangramento anual estimada % - espontâneo (IC95%) | 2,0 (1,0-3,8) | - |
| Taxa de sangramento anual estimada % - articulações (IC95%) | 2,7 (1,5-4,8) | - |
| HBw² - explorer 4 | | |
| Taxa de sangramento anual estimada % (IC95%) | 5,9 (4,2 -8,5) | - |
| Taxa de sangramento anual estimada % - espontâneo (IC95%) | 2,6 (1,4-4,9) | - |
| Taxa de sangramento anual estimada % - articulações (IC95%) | 3,8 (2,4 - 5,9) | - |
| Total - explorer 4 | | |
| Taxa de sangramento anual estimada % (IC95%) | 4,5 (3,2 - 6,4)4 | 20,4 (14,4 - 29,1)4 |
| Taxa de sangramento anual estimada % - espontâneo (IC95%) | 2,3 (1,4 - 3,6) 4 | 18,5 (12,4 - 27,6)4 |
| Taxa de sangramento anual estimada % - articulações (IC95%) | 3,2 (2,2 - 4,7) 4 | 15,0 (10,4 - 21,6)4 |
| HA³ - explorer 5 | | |
| Taxa de sangramento anual estimada % (IC95%) | 7,0 (4,6-10,7) | - |
| Taxa de sangramento anual estimada % - espontâneo (IC95%) | 2,5 (1,5-4,3) | - |
| Taxa de sangramento anual estimada % - articulações (IC95%) | 4,9 (2,8-8,5) | - |

Notas: 1. HAw1: hemofilia A com inibidores; 2- HBw1: hemofilia B com inibidores; 3- HA: Hemofilia A. 4 - A redução do sangramento para o tratamento com rFVIIa vs concizumabe foi de 78%, 88% e 79% para todos os sangramentos tratados e para sangramentos espontâneos e articulares, respectivamente, $P < 0,001$. Apenas o explorer 4 teve braço comparador. Os dados comparando o braço do concizumabe com o rFVIIa sob demanda foram apresentados no total e não por tipo de hemofilia.

Fonte: Shapiro, et al (2019). (14)

O concizumabe foi seguro e bem tolerado, não apresentando eventos adversos graves, não havendo retirada do estudo de pacientes com causas relacionadas a eventos adversos ou eventos tromboembólicos. Três pacientes em cada um dos estudos tiveram anticorpos antidroga com título muito baixo (1-16 ng/mL) a médio (1-128 ng/mL) em cada estudo (14,15).

Os resultados dos estudos de fase 2 são promissores quanto à eficácia do concizumabe, no entanto ainda são preliminares. Os autores consideraram a omissão de uma dose de ataque no ensaio sem inibidor (explorer 5) como uma fraqueza no desenho do estudo (13). Apesar de os investigadores não terem relatado nenhum evento adverso grave nos ensaios clínicos de fase 2 do concizumabe, durante os estudos de fase 3,

explorer7 (NCT04083781) e explorer8 (NCT04082429), eventos adversos trombóticos graves não fatais ocorreram em três pacientes. Por esse motivo, os estudos foram pausados em 2020 (16). Depois de avaliar todos os dados disponíveis, a empresa responsável definiu estratégias para mitigação de risco e fez alterações nos protocolos dos estudos de fase 3, permitindo o reinício do explorer7 e do explorer8 (Quadro 2)(16). No explorer7, estão envolvidos pacientes com hemofilia A e B com inibidores e, no explorer8, pacientes com HA e HB sem inibidores. Em ambos, os pacientes serão randomizados para profilaxia com concizumabe ou sem profilaxia ou designados para os braços de tratamento não randomizados, com base em seu tratamento antes do ensaio. A estimativa de término dos estudos é entre junho e dezembro de 2024 (17,18).

Quadro 2. Principais características dos estudos de fase 3 do Concizumabe que estão em andamento

| Estudo | Status | Pacientes (n inscrição estimada) | Data estimada de conclusão do estudo | Esquema de doses - Concizumabe |
|---|-----------------------|---|--------------------------------------|--|
| Explorer7 (NCT04083781) ¹ | Ativo, não recrutando | Hemofilia A ou B com inibidores (n=136) | 20 de junho de 2024 | Dose de ataque: 1,0 mg/kg Dose inicial (dia 2): 0,20 mg/kg Ajuste de dose (5 a 8 semanas): 0,25 mg/kg ou 0,15 mg/kg Pacientes com níveis de ao concizumabe de 200-4000 ng / mL: permanecem com 0,20 mg / kg |
| Explorer8 (NCT04082429) ² | Recrutando | Hemofilia A ou B sem inibidores (n=158) | 19 de dezembro de 2024 | Dose de ataque: 1,0 mg/kg Dose inicial (dia 2): 0,20 mg/kg Pacientes com níveis de ao concizumabe de 200-4000 ng/mL: permanecem com 0,20 mg/kg |

Fonte: 1-(17);2-(18).

4.1.2. FITUSIRAN

O Fitusiran é um medicamento que contém RNA de interferência (iRNA) que interfere na tradução da antitrombina (AT) no fígado ao se ligar e degradar o RNA-AT mensageiro, silenciando, assim, a expressão do gene e inibindo a síntese de AT. Nos ensaios clínicos, a redução da síntese de AT pela ação do fitusiran demons-

trou aumentar a coagulação e evitar sangramentos em pessoas com HA ou HB. O medicamento é administrado uma vez por mês por via subcutânea e, em estudos de fase 1, foi demonstrado um aumento na geração de trombina (TG) e redução dos níveis de antitrombina em pacientes com HA ou HB com ou sem inibidores (19).

Foram encontrados apenas resumos de eventos científicos com

dados preliminares de estudos de fase I ou II para o Fitusiran. Nestes estudos, a redução de antitrombina foi dose-dependente do medicamento em investigação. Observou-se aumento de TG e uma diminuição na frequência de sangramentos espontâneos e traumáticos com o fitusiran (19).

O estudo de escalonamento de dose de fase I do fitusiran (NCT02035605) foi seguido pelo estudo aberto de fase II (NCT02554773), que incluiu pacientes do sexo masculino a partir de 18 anos de idade, com HA e HB moderada ou grave, com ou sem inibidores, elegíveis para continuar a administração com doses fixas subcutâneas mensais de fitusiran 50 mg ou 80 mg. O relato foi feito por meio de um resumo de congresso e não há informação sobre o comparador. Dois resumos de eventos científicos descreveram dados preliminares do estudo de fase II (NCT02554773). Nele, 34 pacientes com HA (n = 27; 13 com inibidores e 14 sem inibidores) ou HB (n = 7; 2 com inibidores e 5 sem inibidores) foram tratados por até 4,7 anos com mediana de exposição de aproximadamente 2,6 anos na época do corte dos dados (março de 2010). Observou-se uma redução sustentada da AT (uma redução entre 85% a 72% de linha de base), o que levou a níveis máximos de trombina e um potencial de trombina endógena se aproximando à faixa observada em volun-

tários saudáveis (19). Uma análise exploratória de eventos hemorrágicos mostrou uma taxa mediana de sangramento anual de 0,71 em pacientes com HA durante o período de observação (20).

Há, também, resultados de uma análise ad hoc de um estudo de extensão aberto, que avaliou eventos hemorrágicos agudos. Nele, 20 indivíduos com HA receberam doses fixas mensais de fitusiran 50 mg ou 80 mg por via subcutânea (21). Durante o estudo, ocorreram 107 eventos de sangramento avaliáveis em 14 indivíduos. Todos esses eventos necessitaram de tratamento com fator ou BPA (agente bypassing). Uma única dose reduzida de fator ou BPA foi suficiente para controlar 62 de 107 sangramentos (60%). Ainda, ocorreram 28 sangramentos em 5 indivíduos que requeriam dosagem repetida. Desses, 15 (54%) foram tratados de acordo com a dose e frequência recomendada de fator ou BPA. Todos os eventos hemorrágicos agudos tratados em indivíduos com HA, com ou sem inibidores, foram administrados com sucesso e a maioria foi gerenciada usando dosagem reduzida e menos frequente de fator ou BPA (21). No entanto, ressalta-se que esses dados foram publicados em um resumo de evento científico e não fica claro como foi conduzido e qual foi o estudo de fase 2 no qual inicialmente os pacientes foram recrutados.

Atualmente, o fitusiran está em estudo clínico de fase 3 para a indicação clínica, ainda sem a publicação de resultados. O estudo NCT03974113 tem previsão de conclusão para dezembro de 2026 (Quadro 3). O objetivo primário é confirmar os níveis de dose apropriados de fitusiran quando administrado em participantes pediátricos do sexo masculino (idades de 1 a <12 anos de idade) com HA ou HB grave. O objetivo secundário é caracterizar a segurança e tolerabilidade para determinar as concentrações plasmáticas de fitusiran em pontos de tempo selecionados (22). O NCT03754790 tem previsão de conclusão para outubro de 2026 e está em fase de recrutamento. Neste estudo, os participantes receberão fitusiran como

uma injeção subcutânea uma vez por mês ou a cada dois meses durante 48 meses. O objetivo primário é caracterizar a segurança a longo prazo e a tolerabilidade do fitusiran. Os objetivos secundários são caracterizar a eficácia a longo prazo do fitusiran pela frequência de: Episódios de sangramento, episódios de sangramento espontâneo; episódios alvo de sangramento nas articulações; e caracterizar os efeitos do fitusiran nas medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em participantes ≥ 17 anos de idade (23).

Apesar de ter sido mencionado que o fitusiran se mostrou seguro no tratamento de pacientes com hemofilia A, não foram apresentados dados sobre a segurança do medicamento.

Quadro 3. Principais características dos estudos de fase 3 do fitusiran que estão em andamento

| Estudo | Status | Pacientes (n inscrição estimada) | Data estimada de conclusão do estudo | Esquema de doses - fitusiran |
|--------------------------|------------|---|--------------------------------------|------------------------------|
| NCT03974113 ¹ | Recrutando | Hemofilia A ou B grave, com inibidores (n=25) | Dezembro de 2026 | Não disponível em protocolo |
| NCT03754790 ² | Recrutando | Hemofilia A ou B grave, com ou sem inibidores (n=244) | Outubro de 2026 | Não disponível em protocolo |

Fonte: 1- (22);2-(23).

4.1.3. MARSTACIMABE

O marstacimabe (PF-06741086) é um anticorpo monoclonal que tem como alvo os domínios

K2 do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) α e TFPI β , que visa a inibição do processo anticoagulante. Atualmente está em estudo aberto de fase 3 (NCT03938792), com a indicação

de tratamento profilático de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios hemorrágicos em pacientes adultos e adolescentes com HA ou HB severas (atividade do fator de coagulação $<1\%$), com ou sem inibidores (24). A estimativa de finalização do estudo é agosto de 2023 (Quadro 4).

Foi realizado um estudo de Fase 1b/2 o qual avaliou segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia do marstacimabe administrado por via subcutânea (SC) durante 3 meses (25). Foram incluídos 26 pacientes com HA ou HB grave com ou sem inibidores com idades de 18 a 64 anos recebendo tratamento sob demanda (aplicação de FVIII para HA e FIX para HB), com 6 ou mais episódios de sangramento durante os 6 meses anteriores ao recrutamento. Eles foram alocados aleatoriamente em quatro grupos: (C1) 300 mg uma vez por semana; (C2) 300 mg inicial e 150 mg uma vez por semana; (C3) 450 mg uma vez por semana; e (C4) 300 mg uma vez por semana (pacientes com inibidor) (23). A redução da taxa de sangramento anual em relação aos controles históricos foi de 85% (C1), 95% (C2), 85% (C3) e 98% (C4). Não há maiores detalhes sobre o controle histórico. Em relação à segurança, ocorreram quatro eventos adversos graves não relacionados com o tratamento, não ocorreram eventos trombóticos e três pacientes descontinuaram o uso

por causa de eventos adversos (25). Ressalta-se, no entanto, que a publicação é um resumo de congresso e não fornece mais informações sobre o desenho do estudo e outros resultados obtidos.

O NCT02974855 foi desenvolvido para avaliar segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia de múltiplas doses subcutâneas e / ou intravenosas de PF-06741086 em indivíduos com hemofilia grave. Trata-se de um estudo de fase 2, não randomizado, que contou com 27 pacientes e foi concluído em 2019 (26). A administração do tratamento sob demanda de episódio de sangramento agudo durante a terapia profilática com marstacimabe, avaliado em uma análise post-hoc do estudo de fase II NCT02974855, não verificou problemas de segurança, pois não houve demonstração de um risco aumentado de ocorrência de trombose. Dados de biomarcadores para voluntários saudáveis que receberam doses únicas de marstacimabe em um estudo de escalonamento de dose de fase 1 (NCT02531815) foram usados como dados de controle, pois esses indivíduos representam um sistema de coagulação intacto e não comprometido. Como resultado, não foi observado aumento transitório no D-dímero que possa ser atribuído à administração do tratamento em episódio de sangramento de pacientes enquanto recebiam a profilaxia com marstacimabe (27). Os aumentos transitórios nos níveis máximos de

protrombina após o tratamento sob demanda para episódios hemorrágicos não excederam os níveis máximos de trombina observados em indivíduos sem eventos hemorrágicos ou os níveis observados em controles voluntários saudáveis recebendo doses únicas de marstacimabe (27).

Os dados relatados nos estudos de fase 1b/2 e fase 2, descritos acima, provêm de resultados preliminares, os quais estão publicados em resumos de eventos científicos, não permitindo conclusões sobre a eficácia e a segurança do marstacimabe.

Quadro 4. Principais características do estudo de fase 3 do marstacimabe que está em andamento

| Estudo | Status | Pacientes (n inscrição estimada) | Data estimada de conclusão do estudo | Esquema de doses - marstacimabe |
|--------------------------|------------|--|--------------------------------------|--|
| NCT03938792 ¹ | Recrutando | Hemofilia A ou B grave, sem inibidores (n=145) | 12 de agosto de 2023 | Dose de ataque: 300mg Seguimento: 150mg |

Fonte: 1-(24).

4.2. TERAPIA GÊNICA

Atualmente, não há produtos de terapia gênica comercialmente disponíveis para HA (28). A hemofilia é considerada um candidato atrante para a terapia gênica, porque é causada por uma única anormalidade genética (29). Espera-se que, após a administração da terapia gênica, os níveis do fator deficiente retorne aos níveis normais de forma que o indivíduo afetado ficará assintomático em relação à hemofilia (28). No entanto, ainda há incertezas quanto a alguns aspectos como a sustentação dos efeitos da terapia a longo prazo, desfechos imprevisíveis ocasionados pela alteração do material genético do receptor, ocorrência de reações imunológicas prejudi-

ciais, desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, desenvolvimento de resposta imune contra o transgene, suas proteínas de produto ou o capsídeo viral, eventos adversos e custos da terapia (28).

A seguir, são descritas duas terapias gênicas que já estão em estudos de fase 3, o valoctocogene roxaparovec e o giroctocogene fitelparvevec.

4.2.1 VALOCTOGENE ROXAPAROVEC

O valoctocogene roxaparovec (AAV5-hFVIII-SQ; BMN 270) é uma terapia gênica em investigação, mediada por AAV5 que codifica FVIII com domínio B humano deletado (hFVIII-SQ) para o tratamento de HA.

Três estudos de fase 3 estão sendo conduzidos, o primeiro (BMN270-302; NCT03392974) para avaliar a eficácia e a segurança do valoctocogene roxaparvovec em pacientes com HA em uma dose de 4×10^{13} genomas vetoriais (vg) por quilograma de peso corporal; o segundo (BMN 270-301; NCT03370913) para avaliar a dose de 6×10^{13} vg/Kg; e o terceiro (GENEr8-3; NCT04323098) para avaliar a eficácia e segurança do valoctocogene roxaparvovec com esteróides profiláticos na HA (31–33) (Quadro 5). Todos esses estudos são abertos e de braço único.

Em dezembro de 2017, iniciou-se o estudo clínico de fase 3 NCT04323098 (32). Nele, 130 homens a partir de 18 anos de idade com HA e níveis residuais de FVIII ≤ 1 UI/dL (dados do histórico médico) receberam uma dose única de valoctocogene roxaparvovec na dose de 6×10^{13} genomas vetoriais (vg) por quilograma de peso corporal. O desfecho primário avaliado é a alteração da atividade mediana do FVIII. Os desfechos secundários são a mudança na utilização anual da terapia de reposição com FVIII exógeno e mudança no número anual de episódios de sangramento que requerem tratamento de reposição de FVIII exógeno. O tempo de seguimento do estudo é 52 semanas. Estima-se a conclusão do estudo em novembro de 2024 (32). GENEr8-1 é um estudo clínico de fase 3 em andamento que avalia a segurança e

eficácia do valoctocogene roxaparvovec para o tratamento da HA. Os autores relatam que a maioria dos pacientes testou positivo para respostas imunes celulares a AAV5, mas a positividade foi amplamente transitória, autolimitada e não consistentemente associada a alterações nas medidas de atividade de ALT ou FVIII, porém os resultados numéricos não foram apresentados no texto (34). O NCT02576795 é um estudo de fase 2, aberto, de escalonamento de dose, a fim de determinar a segurança e eficácia do valoctocogene roxaparvovec em participantes com hemofilia A grave (35). Em uma apresentação de congresso, a BioMarin Pharmaceutical Inc. apresentou os resultados com dados dos 132 pacientes com mais de 1 ano de estudo. Observou-se uma redução da taxa de sangramento média anual de 84% (4,8 para 0,8 ($p < 0,0001$)) e a redução na taxa média de infusão de fator VIII anual foi de 99% (p -valor $< 0,0001$). A média da expressão de FVIII em um ano foi de 42,89 IU/dL (36).

Os dados preliminares da fase 3 são consistentes com os resultados do estudo de fase 1/2 (NCT02576795), no qual os participantes que receberam a alta dose de 6×10^{13} vg por quilograma apresentaram os melhores resultados (37). Neles, o nível de atividade do fator VIII foi superior a 5 UI/dL entre as semanas 2 e 9 após a transferência de genes em todos os participan-

tes e o nível em seis participantes aumentou para um valor normal (> 50 UI/dL) e foi mantida 1 ano após o recebimento da dose. A taxa média de sangramento anual entre os participantes que haviam recebido terapia profilática anteriormente diminuiu de 16 eventos antes do estudo para 1 evento após a transferência de genes e o uso do fator VIII para sangramento autorrelatado cessou em todos os participantes nessa coorte na semana 22 (37).

Foram apresentados resultados do seguimento do mesmo estudo (NCT02576795) para as coorte 3 (6×10^{13} vg/Kg) e coorte 4 (4×10^{13} vg/Kg) (38). Os pacientes da coorte 3 tiveram uma expressão mediana do fator VIII de 20 UI/dL, mediana de eventos hemorrágicos tratados anualizados foi 0 e o uso de fator VIII exógeno foi reduzido de 138,5 infusões para 0 infusões por ano (38,39).

O sangramento em todas as articulações-alvo nesta coorte foi resolvido (≤ 2 eventos hemorrágicos em 12 meses). A atividade da proteína do fator VIII humano derivado do transgene (hFVIII) espelhava o hFVIII nativo na capacidade hemostática. Nenhum desenvolvimento de inibidor, trombose, mortes ou alterações persistentes nos testes de função hepática foram observados. A transferência gênica resultou, também, em níveis de atividade de FVIII substanciais e sustentados, reduções clinicamente relevantes em episódios de sangramento auto-relatados e reduções significativas em infusões de reposição de FVIII por até três anos após a dosagem (38,39). Os resultados para a coorte 3 e para a coorte 4 estão detalhados na tabela 2. Na data da publicação, ainda não havia dados para a coorte 1 (6×10^{12} vg/Kg) e coorte 2 (2×10^{13} vg/Kg) (38).

Tabela 2. Taxas anualizadas de eventos de sangramento e uso do fator VIII na coorte 3 e na coorte 4 do estudo NCT02576795

| | Coorte 3 (6×10 ¹³ vg/kg); n=6 | | Coorte 4 (4×10 ¹³ vg/lg); n=6 | |
|--|---|---------|---|---------|
| | Média | Mediana | Média | Mediana |
| Taxa de sangramento anual (agregada) - episódios/ano | | | | |
| Antes da infusão | 16,3 | 16,5 | 12,2 | 8 |
| 1 ano depois | 0,9 | 0 | 0,9 | 0 |
| 2 anos depois | 0,2 | 0 | 1,2 | 0 |
| 3 anos depois | 0,7 | 0 | - | - |
| Utilização do fator VIII (agregada) - infusão/ano | | | | |
| Antes da infusão | 136,7 | 138,5 | 146,5 | 155,5 |
| 1 ano depois | 2,1 | 0 | 2 | 0 |
| 2 anos depois | 8,8 | 0 | 6,8 | 0 |
| 3 anos depois | 5,5 | 0 | - | - |

Notas: ainda não há resultados para a coorte 1 ((6×10¹² vg/kg) e coorte 2 (2×10¹³ vg/kg)
Fonte: Parisi, et al (2020) (38)

O perfil de segurança do valocetogene roxaparvovec permaneceu favorável e inalterado, sem desenvolvimento de inibidor ou elevação de alanina aminotransferase além do primeiro ano (39). O evento adverso mais comum foi uma elevação do nível de alanina aminotransferase, com 14 eventos relatados (13 eventos de grau 1 e 1 evento de grau 2) em 11 participantes. Três participantes relataram eventos adversos graves durante o estudo. Um paciente (coorte 4) foi hospitalizado para observação após pirexia de grau 2 desenvolvida junto com mialgia e cefaléia dentro de 24 horas após a administração de AAV5-hFVIII-SQ, sendo que os

sintomas foram resolvidos dentro de 48 horas após o participante receber paracetamol. Dois participantes (coorte 3) tiveram eventos adversos graves associados a artropatias hemofílicas preexistentes que levaram a hospitalizações para cirurgias eletivas de substituição total do joelho. Ambos os eventos foram caracterizados pelos investigadores como não relacionados ao tratamento (38). Respostas imunes celulares específicas contra o peptídeo AAV5 e FVIII humano (hFVIII-SQ) foram detectadas, mas elas não foram claramente associadas a eventos de segurança prejudiciais ou alterações nas medidas de eficácia (40).

Quadro 5. Principais características dos estudos de fase 3 do valoctocogene roxaparvec que estão em andamento

| Estudo | Status | Pacientes (n inscrição estimada) | Data estimada de conclusão do estudo | Esquema de doses - valoctocogene roxaparvec |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| NCT04323098 ¹ | Recrutando | Hemofilia A sem inibidores (n=20) | Setembro de 2026 | Dose única de 6E13 vg / Kg, com corticosteroides profiláticos |
| NCT03370913 ² | Ativo, não recrutando | Hemofilia A sem inibidores (n=134) | Novembro de 2024 | Dose única de 6E13 vg / Kg |
| NCT03392974 ³ | Ativo, não recrutando | Hemofilia A sem inibidores (n=1) | Julho de 2023 | Dose única de 4E13 vg / Kg |

Fonte: 1-(31); 2-(32); 3-(33).

4.2.2. GIROCTOGENE FITELPARVEVEC

O Giroctocogene fitelparvec (SB-525, PF-07055480; SB-FVIII) é uma terapia gênica em investigação que utiliza vírus adeno-associado recombinante (AAV) 2/6, o qual codifica cDNA para fator humano deletado do domínio B VIII (hF8). A transferência de genes mediada por AAV permite a entrega de um gene F8 funcional modificado aos hepatócitos que posteriormente sintetizam FVIII em níveis que poderiam prevenir eventos de sangramento na ausência de FVIII exógeno (41).

Há dois estudos de fase 3 cadastrados no ClinicalTrials.gov para a tecnologia, o NCT03587116 e o NCT04370054 (AFFINE) (Quadro 6). O primeiro tem por objetivo coletar um mínimo de 6 meses de dados

prospectivos sobre a eficácia e segurança da terapia de profilaxia de FVIII usual utilizada por indivíduos com HA negativos para nAb para SB-525 capsid (AAV6), os quais serão utilizados no estudo de terapia gênica de fase 3 subsequente (42). O segundo estudo avaliará a eficácia e a segurança do giroctocogene fitelparvec em homens com HA moderadamente grave e grave que completaram 6 meses de terapia de profilaxia de FVIII de rotina. A estimativa para o término do estudo AFFINE é outubro de 2026 (43).

Foram encontrados apenas resumos de eventos científicos com dados preliminares de resultados de estudos de fase I ou II.

No estudo de fase 1/2, onze pacientes adultos a partir de 18 anos com hemofilia A grave foram elegi-

veis para inclusão (NCT03061201). O giroctocogene fitelparvovec foi infundido em pacientes em 4 coortes de 9e11, 2e12, 1e13 e 3e13 vg/kg. Uma única infusão da terapia gênica resultou em aumentos dose-dependentes e sustentados nos níveis de FVIII sem administração de FVIII exógeno, episódios de sangramento ou eventos adversos sustentados na coorte de dose mais alta (3e13 vg / kg), porém os resultados numéricos não foram apresentados. Além disso, os pacientes tratados na coorte de dose mais alta alcançaram uma atividade média do FVIII na faixa normal em 5 semanas, que foi mantida até a semana 40 (41,44,45). Em comparação, o uso de terapia de reposição com FVIII ≥ 3 semanas após

a administração de Giroctocogene fitelparvovec foi relatado em 5/6 pacientes nas coortes de dose mais baixa (intervalo: 9-115 infusões) (41). No geral, os eventos adversos mais comumente relatados incluíram aumento da alanina aminotransferase - ALT (72,7%), aumento da aspartato aminotransferase - AST (45,5%), infecção do trato respiratório superior (36,4%) e pirexia (36,4%). Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram relatados em um paciente (na coorte 3e13 vg/kg) que apresentou hipotensão e febre (41). Ressalta-se, no entanto, que a publicação é um resumo de congresso e não fornece mais informações sobre o desenho do estudo e outros resultados obtidos.

Quadro 6. Principais características dos estudos de fase 3 do giroctocogene fitelparvovec que estão em andamento

| Estudo | Status | Pacientes (n inscrição estimada) | Data estimada de conclusão do estudo | Esquema de doses - giroctocogene fitelparvovec |
|--------------------------|------------|--|--------------------------------------|--|
| NCT03587116 ¹ | Recrutando | Hemofilia A ou B grave, sem inibidores (n=250) | 31 de julho de 2022 | Não há nenhum produto sob investigação sendo administrado. Os participantes administrarão sua própria terapia de reposição FVIII ou FIX padrão de cuidado. |
| NCT04370054 ² | Recrutando | Hemofilia A moderadamente grave a grave (n=63) | 29 de outubro de 2026 | Não disponível em protocolo |

Fonte: 1- (42); 2- (43).

4.3. FATORES DE COAGULAÇÃO VIII COM MEIA-VIDA ESTENDIDA

Devido à meia-vida curta dos fatores de coagulação no sangue, a reposição é necessária, geralmente, a cada dois dias para HA. Algumas das formulações de fator com meia-vida estendida, recentemente aprovadas, permitem a conveniência da redução na frequência da infusão do fator. No entanto, em geral, essas reduções são modestas (3). Já estão registrados, no Brasil, FVIII recombinantes que possuem propriedades farmacocinéticas diferenciadas, como o alfaefmoroctocogue, o alfaruriotocogue pegol e o alfadamocotocogue pegol, o alfalonoctocogue, o betaotocogue e o alfasimocotocogue. O alfaruriotocogue pegol e o alfadamocotocogue pegol estão em avaliação pela Conitec para incorporação no SUS para hemofilia A(46–48).

Ainda não disponível no Brasil, mas com registro na Food and Drug Administration (FDA) e na European Medicines Agency (EMA), o alfauroctocogue pegol possui 1,6 vezes a meia-vida média em comparação a outros fatores (49). A frequência de infusão nos estudos de fase 3 dependeu do perfil do paciente e foi a cada quatro dias, duas vezes por semana ou uma vez por semana (50,51).

Foi identificado um fator VIII recombinante com meia-vida média maior que outros fatores de coagulação. O efanesoctocog alfa; (rFVII-

IFc-VWF-XTEN) é uma nova proteína de fusão projetada para superar esse limite de meia-vida e manter altos níveis de atividade sustentada do fator VIII. Em um estudo de fase 1/2 envolvendo homens com HA grave, uma única injeção intravenosa de efanesoctocog alfa resultou em altos níveis de atividade sustentada do fator VIII, com meia-vida de três a quatro vezes a meia-vida relacionada a outros fatores VIII recombinantes (52). Esse aumento sinalizou uma nova classe de terapia de reposição de fator VIII com um intervalo de tratamento semanal.

No momento, três estudos de fase 3 que avaliam a eficácia e segurança do efanesoctocog alfa para tratar HA estão em andamento: O NCT04161495 (XTEND-1) trata-se de um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado, que está sendo realizado nos Estados Unidos, para a avaliação da segurança, eficácia e farmacocinética da profilaxia com BIVV001, administrado uma vez por semana ou por demanda, em 150 pacientes ≥ 12 anos com HA grave e tratados anteriormente para HA (profilaxia ou sob demanda) com qualquer FVIII recombinante e / ou derivado do plasma, ou crioprecipitado, sendo este o comparador (53). O NCT04644575 (XTEND-ed) é um estudo multicêntrico de fase 3 aberto, não randomizado, sendo realizado nos Estados Unidos e na China, que avaliará a segurança e a eficácia em longo prazo do BIVV001,

no qual os 262 participantes continuarão recebendo tratamento de profilaxia uma vez por semana por um total de 100 dias de exposição cumulativos do estudo principal e deste estudo. O comparador usado é o tratamento prévio para HA (profilaxia ou sob demanda) com qualquer FVIII recombinante e / ou derivado do plasma, ou crioprecipitado(54). E o NCT04759131 (XTEN-

D-Kids) é um estudo multicêntrico de fase 3 aberto, sem alocação definida, que avaliará a segurança e a eficácia do BIVV001 em 65 pacientes pediátricos <12 anos HA grave e previamente tratados para HA (profilaxia ou sob demanda) com qualquer FVIII recombinante e / ou derivado do plasma, ou crioprecipitado, sendo este o comparador (55) (Quadro 7).

Quadro 7. Principais características dos estudos de fase 3 do efanesoctocog alfa que estão em andamento

| Estudo | Status | Pacientes (n inscrição estimada) | Data estimada de conclusão do estudo | Esquema de doses - efanesoctocog alfa |
|--------------------------|------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| NCT04161495 ¹ | Recrutando | Hemofilia A grave (n=150) | Janeiro de 2022 | Não disponível em protocolo |
| NCT04644575 ² | Recrutando | Hemofilia A grave (n=262) | Novembro de 2025 | Não disponível em protocolo |
| NCT04759131 ³ | Recrutando | Hemofilia A grave (n=65) | Fevereiro de 2023 | Não disponível em protocolo |

Fonte: 1- (53); 2- (54); 3- (55).

5. LIMITAÇÕES

A maioria dos estudos de fase 3 localizados nesse informe ainda está em andamento. Embora alguns deles já possuam resultados publicados, esses estão disponíveis

apenas sob forma de resumo ou apresentações em eventos científicos. As conclusões sobre a eficácia e segurança das tecnologias ainda são prematuras.

6. CONCLUSÕES

Pacientes com hemofilia têm qualidade de vida reduzida devido, principalmente, a dor e às limitações físicas, com repercussão potencial na educação, no emprego e nos relacionamentos interpessoais (56). Avanços em técnicas de biologia molecular e terapias gênicas vêm mudando o cenário dos tratamentos disponíveis para a hemofilia. As melhorias nos fatores de coagulação de reposição permitem, por exemplo, a redução da frequência da infusão e a melhora da atividade biológica. O desenvolvimento de terapias de reposição sem fator de coagulação começou recentemente a oferecer uma abordagem alternativa de tratamento para pacientes com hemofilia. A terapia gênica oferece o potencial de uma cura vitalícia, uma melhor qualidade de vida e liberdade de várias morbidades relacionadas, embora com efeitos de longo prazo ainda desconhecidos.

Os dois anticorpos monoclonais (concizumabe e marstacimabe) e o iRNA (fitusiran) são terapias de administração subcutânea que inibem as vias anticoagulantes, redu-

zindo ou cessando a necessidade de reposição do fator de coagulação. Estudos de fase 2 e resultados preliminares de estudos de fase 3 vêm demonstrando uma redução da taxa de sangramento anual de pacientes com HA que fizeram uso dessas tecnologias.

Em relação à terapia gênica, o valoctocogene roxaparvovec e o giroctocogene fitelparvovec estão em fase 3 de desenvolvimento, e demonstram resultados promissores. Dados de estudos de fase 3 publicados em resumos e apresentações de congresso mostram níveis de atividade de FVIII substanciais e sustentados, reduções em episódios de sangramento autorrelatados, reduções em infusões de reposição de FVIII e perfil de segurança bem tolerado após a terapia com valoctocogene roxaparvovec.

Os fatores de coagulação VIII com meia-vida estendida permitem a conveniência da redução na frequência da infusão do fator. No entanto, em geral, essas reduções são modestas. Foi apresentado o efane-

soctocog alfa que possui três a quatro vezes a meia-vida relacionada a outros fatores VIII, permitindo a sua administração uma vez por semana. Os dados publicados abordam, em geral, a farmacocinética do medicamento, não permitindo conclusões sobre a sua eficácia e segurança.

As tecnologias abordadas nesse informe de MHT estão em estudos de fase 3. Em geral, os resultados publicados são dos estudos de fase 2 ou são resultados preliminares de estudos de fase 3, publicados como resumos de eventos científicos. Em relação aos registros sanitários em outros países, das terapias avaliadas, apenas o Valoctogene roxaparvec tem a autorização de comercialização solicitada no EMA

(57). No FDA, a autorização foi solicitada, mas a agência pediu dados suplementares e a empresa ainda não submeteu o pedido novamente (58). Nenhuma outra terapia discutida nesse MHT está registrada no EMA ou no FDA até a data de consulta (Tabela 1).

O desenvolvimento de novos tratamentos para a HA vem permitindo o maior controle da doença e de seus impactos. Caso tenham o registro aprovado por agências regulatórias e solicitada a incorporação destas tecnologias, análises cuidadosas devem ser feitas quanto ao perfil de eficácia/efetividade comparativa e segurança, além do impacto econômico que poderiam gerar ao sistema de saúde.

7. REFERÊNCIAS

1. Ferreira A, LEITE I, Bustamante-Teixeira MT, Guerra M. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med.* 2014;175.
2. Adkison LR. Mechanisms of Inheritance. In: Elsevier's Integrated Review Genetics [Internet]. Elsevier; 2012. p. 28–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323074483000030>
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1–158.
4. Federação Brasileira de Hemofilia. Perfil das Coagulopatias Hereditárias [Internet]. 2019. Available from: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias/detalhe/perfil-das-coagulopatias-hereditarias-no-brasil-2019>
5. Santo AH. Causes of death and mortality trends related to hemophilia in Brazil, 1999 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual De Hemofilia. 2015. 80 p.
7. Brasil. Ato Portaria No 364, De 6 De Maio De 2014. 2014;44.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor. 2015.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. 2019;
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SCTIE/SAES n.º

- 15, de 26 de agosto de 2021. Aprova o protocolo de uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/20210831_PU_Emicizumabe_Hemofilia.pdf
11. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):493–508.
 12. Shapiro A. Safety and longer-term efficacy of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors: results from the extension part of the phase 2 Explorer4 trial. *Haemophilia*. 2021 Feb;27(S2):18–181.
 13. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jiménez-Yuste V, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184–95.
 14. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood*. 2019;134(22):1973–82.
 15. Shapiro A, Castaman G, Cepo K, Hvitfeldt Poulsen L, Hollensen C, Matsushita T, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Prophylaxis with Concizumab in Patients with Hemophilia a or B with Inhibitors: Results from explorer4, a Phase 2, Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1139–1139.
 16. Seremetis S. Risk Mitigation strategy for concizumab clinical trials re-initiation after pause due to nonfatal thrombotic events. *Haemophilia*. 2021 Feb;27(S2):18–181.
 17. ClinicalTrials. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors (explorer7). 2019.
 18. ClinicalTrials. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors (explorer8). 2019.
 19. Négrier C, Ragni M V., Pasi J, Pipe SW, Kenet G, Rangarajan S, et al. Longitudinal Assessment of Thrombin Generation in Patients with Hemophilia Receiving Fitusiran Prophylaxis: Phase II Study Results. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):36–7.
 20. Pipe SW, Pasi J, Lissitchkov T, Ragni M V., Négrier C, Yu Q, et al. Long-Term Durability, Safety and

- Efficacy of Fitusiran Prophylaxis in People with Hemophilia a or B, with or without Inhibitors - Results from the Phase II Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):3–4.
21. Pipe S, Ragni M V., Négrier C, Yu Q, Bajwa N, Caminis J, et al. Fitusiran, an RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin to Restore Hemostatic Balance in Patients with Hemophilia a or B with or without Inhibitors: Management of Acute Bleeding Events. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1138–1138.
 22. ClinicalTrials. Fitusiran Prophylaxis in Male Pediatric Subjects Aged 1 to Less Than 12 Years With Hemophilia A or B (ATLAS-PEDS). 2019.
 23. ClinicalTrials. Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX (ATLAS-OLE). 2018.
 24. ClinicalTrials. Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Patients With Severe Hemophilia A or B. 2019.
 25. Mahlangu J. A Phase 1b/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of PF-06741086, an anti- TFPI Monoclonal Antibody, in Patients with Severe Hemophilia A or B. *ISTH Acad*. 2019;
 26. Clinical Trials. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974855?term=NCT02974855&draw=2&rank=1>
 27. Nayak S, Raje S, Teeter J, Harnisch L, Arkin S. Peak Thrombin and D-Dimer Levels in Subjects with Severe Hemophilia Receiving Acute Treatment for Bleeding Episodes Experienced during Prophylactic Marstacimab Treatment. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):33–4.
 28. Sharma A, Easow Mathew M, Sri-ganesh V, Reiss UM. Gene therapy for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(4).
 29. Ohmori T. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives. *Int J Hematol*. 2020;111(1):31–41.
 30. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology*. 2019 Dec;2019(1):1–8.
 31. ClinicalTrials. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctogene Roxaparovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A (GENE8-3). 2020.
 32. ClinicalTrials. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctogene Roxaparovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301). 2017.

33. ClinicalTrials. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg (BMN270-302). 2018.
34. B. Long, C. Vettermann, A. Lawal, B. Kim, W.Y. Wong, G. Hayes, T. Seitel, K. Lau, K. Sandza, K. Patton, X. Yang BS. Clinical Immunogenicity of Valoctocogene Roxaparvovec in GENE8-1, a Phase 3 Study of AAV5-Mediated Gene Therapy Encoding Human FVIII for the Treatment of Hemophilia A. ISTH Congress 2020. 2020.
35. Clinical Trials. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201) [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576795?term=valoctocogene+roxaparvovec+%28BMN+270%29+gene+therapy+for+severe+hemophilia+A&draw=2&rank=1>
36. BioMarin. BioMarin presentation. 39th Annual J.P. Morgan. 2021.
37. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2519–30.
38. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020;382(1):29–40.
39. Pasi KJ. First-in-human Evidence of Durable Therapeutic Efficacy and Safety of AAV Gene Therapy Over Three-years with Valoctocogene Roxaparvovec for Severe Haemophilia A (BMN 270-201 Study). *Res Pr Thromb Haemost.* 2019;3(Suppl2):1–5.
40. Long BR, Veron P, Kuranda K, Hardet R, Mitchell N, Hayes GM, et al. Early Phase Clinical Immunogenicity of Valoctocogene Roxaparvovec, an AAV5-Mediated Gene Therapy for Hemophilia A. *Mol Ther.* 2021;29(2):597–610.
41. Leavitt AD, Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, Harrington TJ, Giermasz A, et al. Updated Follow-up of the Alta Study, a Phase 1/2 Study of Giroctocogene Fitelparvovec (SB-525) Gene Therapy in Adults with Severe Hemophilia a. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):12–12.
42. ClinicalTrials. Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C \leq 2%) or Current FVIII Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia A Subjects (FVIII:C \leq 1%). 2018.
43. ClinicalTrials. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PF-07055480 in Moderately Severe

- to Severe Hemophilia A Adults (AFFINE). 2020.
44. Konle B. Initial Results of the Alta Study, a Phase 1/2, Open Label, Adaptive, Dose- ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB- 525 Gene Therapy in Adult Subjects with Severe Hemophilia A. Res Pr Thromb Haemost. 2019;3(Suppl. 1):1–4.
45. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, Harrington TJ, Leavitt AD, Giermasz A, et al. Updated Follow-up of the Alta Study, a Phase 1/2, Open Label, Adaptive, Dose-Ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB-525 Gene Therapy in Adult Patients with Severe Hemophilia A. Blood. 2019;134(Supplement_1):2060–2060.
46. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Alfaefmoroctocogue (Eloctate®, fator VIII de coagulação recombinante Fc) para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores. 2018; Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Eloctate_HemofiliaA_CP73_2018.pdf
47. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). ALFARURIOCTOCOGUE PEGOL PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A. 2021; Available from: http://www.conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210602_ReSoc267_alfarurioctocogue_hemofiliaA.pdf
48. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). ALFADAMOCTOCOGUE PEGOL NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A, EM PROFILAXIA SECUNDÁRIA, ACIMA DE 12 ANOS, SEM INIBIDOR E PREVIAMENTE TRATADOS. 2021; Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210526_ReSoc256_alfadamoctocogue_hemofilia.pdf
49. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2013;11(4):670–8.
50. Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia. 2019;25(3):373–81.

51. Tosetto A, Neff A, Lentz SR, Santagostino E, Nemes L, Sathar J, et al. Turoctocog alfa pegol provides effective management for major and minor surgical procedures in patients across all age groups with severe haemophilia A: Full data set from the pathfinder 3 and 5 phase III trials. *Haemophilia*. 2020;26(3):450–8.
52. Konkle BA, Shapiro AD, Quon D V., Staber JM, Kulkarni R, Ragni M V., et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1018–27.
53. ClinicalTrials. A Phase 3, Open-label Interventional Study of an Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, Efanesoctocog Alfa (BIVV001), in Patients With Severe Hemophilia A (XTEND-1). 2019.
54. ClinicalTrials. Long-term Safety and Efficacy of Efanesoctocog Alfa (BIVV001) in Previously Treated Patients With Hemophilia A (XTEND-ed). 2020.
55. ClinicalTrials. Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A (XTEND-Kids). 2021.
56. 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;25(4):640–50.
57. BioMarin Pharmaceutical Inc. European Medicines Agency Validates BioMarin's Marketing Authorization Application for Valoctocogene Roxaparovec to Treat Severe Hemophilia A [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://investors.biomin.com/2021-07-15-European-Medicines-Agency-Validates-BioMarin's-Marketing-Authorization-Application-for-Valoctocogene-Roxaparovec-to-Treat-Severe-Hemophilia-A>
58. BioMarin Pharmaceutical Inc. BioMarin Announces FDA Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Granted to Valoctocogene Roxaparovec, Investigational Gene Therapy for Hemophilia A [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://investors.biomin.com/2021-03-08-BioMarin-Announces-FDA-Regenerative-Medicine-Advanced-Therapy-RMAT-Designation-Granted-to-Valoctocogene-Roxaparovec-Investigational-Gene-Therapy-for-Hemophilia-A>

