



Parecer técnico-científico:

Alfadamoctocogue pegol no  
tratamento de pacientes com hemofilia  
A, em profilaxia secundária, acima de  
12 anos, sem inibidor e previamente  
tratados

---

Brasília, 2020

Autores

Silvia Antonio Sfeir

Renata Romanato

Bayer S.A.

Alfadamococogue pegol no tratamento de pacientes com hemofilia A, em profilaxia secundária, acima de 12 anos, sem inibidor e previamente tratados. Revisão Sistemática, Modelo de Custo-Minimização e Impacto Orçamentário / Bayer S.A. São Paulo: [s.n], 2020.

146 p.

Parecer Técnico Científico

1. Alfadamococogue pegol. 2. Hemofilia A.

I. Bayer S.A. II. Título.

Silvia Antonio Sfeir<sup>1</sup>

Renata Romanato<sup>2</sup>

## **ALFADAMOCTOCOGUE PEGOL NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A, EM PROFILAXIA SECUNDÁRIA, ACIMA DE 12 ANOS, SEM INIBIDOR E PREVIAMENTE TRATADOS**

Dossiê de incorporação preparado pela Bayer S.A de alfadamococogue pegol no tratamento profilático de pacientes com hemofilia A

Brasília, 2020

---

<sup>1</sup> Administradora, Diretora de Acesso ao Mercado e Advocacy na Bayer SA;

<sup>2</sup> Biomédica; Gerente Médica Científica de hematologia na Bayer SA;

## Resumo Executivo

### **Alfadamoctocogue pegol no tratamento de pacientes com hemofilia A, acima de 12 anos, sem inibidor e previamente tratados**

**Breve justificativa para a recomendação:** A hemofilia A é um transtorno genético caracterizado por sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos que podem resultar em sequelas importantes até a morte por hemorragia em casos de sangramentos em órgãos importantes. A gravidade e frequência dos sangramentos está relacionada aos baixos níveis plasmáticos do fator VIII (FVIII). Desta forma, faz-se necessária a reposição do FVIII, seja de origem plasmática ou recombinante, que pode ser realizada através da profilaxia (para evitar sangramentos) ou sob demanda (para controlar sangramentos). Dor, desconforto, limitação de atividades, mobilidade reduzida, depressão e ansiedade são problemas frequentemente encontrados nos pacientes com hemofilia. O absenteísmo da escola/ trabalho e, conseqüentemente, a baixa produtividade também são fatores impactantes na hemofilia A. O alfadamoctocogue pegol, FVIII recombinante (FVIIIr) de longa duração (meia-vida estendida, EHL, do inglês *Extended Half-Life*), representa uma evolução no tratamento da hemofilia A e mostra-se eficaz na prevenção e controle de episódios de sangramento, assim como possibilita uma redução na frequência de infusões e, conseqüentemente, redução no custo anual de tratamento, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes, em comparação ao alfaoctocogue, FVIIIr de meia-vida padrão (SHL – Meia vida padrão, do inglês, *Standard Half-Life*) atualmente disponibilizado no SUS. Na análise de custo-minimização, alfadamoctocogue pegol (EHL) apresentou redução de R\$ 1,28 milhões no custo de tratamento em comparação ao alfaoctocogue (SHL) para o cenário base (considerando idade de entrada do estudo pivotal) e de R\$ 3,57 milhões para o cenário proposto (considerando idade de entrada do estudo pivotal), com horizonte temporal até o final da vida. Considerando a idade média de 12 anos, esta redução é de R\$ 1,34 milhões no custo de tratamento para o cenário base e de R\$ 3,62 no cenário proposto. Já na análise de impacto orçamentário, alfadamoctocogue pegol (EHL) proporciona uma importante redução do custo de tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, em comparação ao tratamento atualmente disponível, alfaoctocogue (SHL). Desta forma, a incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL) resulta em uma redução de custos para o Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde, independente da população atendida, podendo proporcionar uma economia de R\$ 58 milhões em 2021, e de R\$ 323 milhões acumulados em 5 anos, em comparação à alfaoctocogue (SHL). Diante das evidências científicas apresentadas em relação à eficácia e segurança de alfadamoctocogue pegol (EHL), bem como das avaliações econômicas conduzidas, conclui-se que alfadamoctocogue pegol (EHL) é uma alternativa que pode aprimorar o tratamento e qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A, enriquecer o robusto programa de tratamento atual, assim como também contribuir para economia de recursos da União.

**População-alvo:** Pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, com 150 dias ou mais de exposição.

**Tecnologia:** alfadamoctocogue pegol, EHL – Meia vida estendida (Jivi®)

**Comparador:** alfaoctocogue, SHL – Meia vida padrão (Hemo-8r®)

**Local de Utilização da Tecnologia:** Hemocentros, hospitais, unidades de saúde e uso domiciliar

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram elaboradas estratégias de busca nas bases de dados eletrônicos MEDLINE/PubMed, LILACS, Central e Google Scholar para literatura cinzenta. A busca seguiu os critérios estabelecidos na estratégia PICO. Dos estudos identificados, foram removidas as duplicatas e então, os artigos foram analisados na íntegra e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. O processo de seleção foi descrito considerando o fluxograma PRISMA. Foram recuperados 209 estudos, sendo que cinco foram selecionados na revisão sistemática de literatura. Os estudos selecionados foram descritos e a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta *Risk of Bias* (ROB) da Cochrane para ensaios clínicos randomizados.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Nos cinco estudos selecionados, o alfadamoctocogue pegol se mostrou eficaz na prevenção e no controle de episódios de sangramento, assim como seguro e bem tolerado. Pacientes tratados com alfadamoctocogue pegol não desenvolveram inibidores em mais de 5 anos de acompanhamento. Além dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura, foram identificadas evidências adicionais que demonstram os benefícios do tratamento com alfadamoctocogue pegol, principalmente em termos de farmacocinética, quando comparado a outros fatores de coagulação, de meia-vida padrão (SHL) ou estendida (EHL), como alfaoctocogue (FVIIIr - SHL, Kogenate®), alfaefmroctocogue (FVIIIrFc – EHL, Eloctate®) e alfaruriotocogue pegol (FVIIIr pegulado – EHL, Adynovate®). Adicionalmente, o alfadamoctocogue pegol (EHL) demonstrou eficácia na prevenção e tratamento de episódios de sangramento com menor frequência de infusões quando comparado a produtos com meia-vida padrão (SHL) e comparado a outros fatores com meia-vida estendida (EHL).

**Síntese de Informações Econômicas:** Devido à menor frequência de infusão, que por sua vez resulta em uma menor utilização anual de UIs, além de um menor preço proposto por UI, alfadamoctocogue pegol (EHL) apresentou redução de 22% no custo anual de tratamento por paciente com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia. Na análise de custo-minimização, alfadamoctocogue pegol (EHL) demonstrou redução do custo total de tratamento em comparação a alfaoctocogue (SHL) em todos os cenários e análises de sensibilidade realizadas, bem como demonstrou importante redução de custos ao orçamento do Programa de

Coagulopatias do Ministério da Saúde em todos os cenários e análises de sensibilidade da avaliação de impacto orçamentário, independente da população atendida. A incorporação de alfadamocogol pegol (EHL) resulta em uma economia de R\$ 58 milhões em 2021 e de R\$ 323 milhões acumulados em 5 anos, em comparação à alfoctocogol (SHL), no tratamento dos perfis de pacientes que mais se beneficiariam do tratamento de longa ação, conforme identificado em Painel Delphi.

# Sumário

RESUMO EXECUTIVO .....	4
SUMÁRIO .....	7
LISTA DE ABREVIACÕES .....	9
LISTA DE FIGURAS .....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE EQUAÇÕES .....	14
<b>1. OBJETIVO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Visão geral da doença .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Epidemiologia .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Fisiopatologia.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4 Diagnóstico .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 Manifestações da doença.....</b>	<b>18</b>
2.5.1 Fenótipo de sangramento .....	20
2.5.2 Desenvolvimento de inibidores .....	21
<b>2.6 Abordagem terapêutica.....</b>	<b>21</b>
2.6.1 Tratamento em regime de profilaxia.....	22
2.6.2 Tratamento sob demanda (para intercorrência hemorrágica) .....	23
<b>2.7 Classificação dos fatores de reposição VIII .....</b>	<b>24</b>
<b>2.8 Farmacocinética.....</b>	<b>26</b>
<b>2.9 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais .....</b>	<b>26</b>
<b>2.10 Tratamento atualmente oferecido pelo Sistema Único de Saúde.....</b>	<b>27</b>
<b>2.11 Impacto da doença .....</b>	<b>28</b>
2.11.1 Impacto do tratamento .....	28
2.11.2 Impacto no absenteísmo e desempenho escolar.....	29
2.11.3 Impacto na saúde mental.....	29
2.11.4 Impacto nas atividades físicas .....	30
2.11.5 Impacto socioeconômico.....	31
<b>2.12 Necessidades médicas não atendidas.....</b>	<b>31</b>
<b>3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Composição .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Apresentação .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3 Indicação .....</b>	<b>35</b>
<b>3.4 Modo de administração.....</b>	<b>35</b>
<b>3.5 Posologia.....</b>	<b>35</b>
<b>3.6 Mecanismo de ação .....</b>	<b>36</b>
<b>3.7 Farmacocinética.....</b>	<b>37</b>
<b>3.8 Tempo de meia-vida, clearance e área sob a curva.....</b>	<b>39</b>
<b>3.9 Preço proposto para a incorporação .....</b>	<b>40</b>
<b>3.10 Descrição das tecnologias alternativas.....</b>	<b>40</b>
<b>4. REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1 Revisão Sistemática de Literatura - Metodologia .....</b>	<b>41</b>

4.1.1	Definindo a pergunta a ser respondida .....	41
4.1.2	Bases de dados .....	41
4.1.3	Termos de busca propostos.....	42
4.1.4	Critérios de elegibilidade.....	44
4.1.5	Identificação dos estudos.....	44
4.1.6	Recuperação e descrição dos estudos .....	44
4.1.7	Resultados da busca.....	44
<b>4.2</b>	<b>Descrição dos estudos selecionados .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3</b>	<b>Avaliação da qualidade metodológica .....</b>	<b>54</b>
<b>4.4</b>	<b>Evidências adicionais.....</b>	<b>59</b>
<b>5.</b>	<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE ALFADAMOCOCOGUE PEGOL .....</b>	<b>68</b>
<b>5.1</b>	<b>Resumo da avaliação econômica.....</b>	<b>68</b>
<b>5.2</b>	<b>Comparador.....</b>	<b>69</b>
<b>5.3</b>	<b>Painel Delphi .....</b>	<b>70</b>
<b>5.4</b>	<b>Tipo de análise econômica .....</b>	<b>71</b>
<b>5.5</b>	<b>Estrutura do Modelo .....</b>	<b>72</b>
<b>5.6</b>	<b>Cenário base e cenário proposto .....</b>	<b>73</b>
<b>5.7</b>	<b>Horizonte de tempo.....</b>	<b>74</b>
<b>5.8</b>	<b>Desconto.....</b>	<b>74</b>
<b>5.9</b>	<b>Mensuração de Custos.....</b>	<b>74</b>
5.9.1	Custo de Monitoramento.....	75
5.9.2	Preço Proposto .....	76
5.9.3	Tratamento sob Profilaxia .....	77
5.9.4	Tratamento de eventos hemorrágicos durante a profilaxia .....	79
5.9.5	Taxa anual de sangramentos.....	79
5.9.6	Cirurgia .....	80
<b>5.10</b>	<b>Resultados da Análise de custo-minimização – Cenário Base.....</b>	<b>81</b>
5.10.1	Análise de sensibilidade determinística – Cenário Base.....	82
<b>5.11</b>	<b>Resultados da Análise de custo-minimização – Cenário Proposto.....</b>	<b>86</b>
5.11.1	Análise de sensibilidade determinística – Cenário Proposto .....	86
<b>5.12</b>	<b>Premissas e limitações.....</b>	<b>89</b>
<b>6.</b>	<b>AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>	<b>91</b>
<b>6.1</b>	<b>População Elegível .....</b>	<b>91</b>
<b>6.2</b>	<b>Custo Médio Anual .....</b>	<b>94</b>
<b>6.3</b>	<b>Difusão da tecnologia e Participação de Mercado.....</b>	<b>95</b>
<b>6.4</b>	<b>Resultados da Avaliação de Impacto Orçamentário.....</b>	<b>96</b>
<b>6.5</b>	<b>Análise de Sensibilidade Determinística: Impacto Orçamentário .....</b>	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>102</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>106</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>112</b>



## Lista de Abreviações

<b>ABR</b>	Taxa anual de sangramento, do inglês <i>Annualized Bleeding Rate</i>
<b>ANN</b>	Anticorpo não-neutralizante
<b>AUC</b>	Área sob a curva, do inglês <i>Area Under the Curve</i>
<b>AUClast</b>	Área sob a curva - hora 0 à última medida
<b>AUCnorm</b>	Área sob a curva normalizada
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>CTH</b>	Centros de Tratamento de Hemofilia
<b>CV</b>	Coeficiente de variação
<b>DE</b>	Dias de exposição
<b>dL</b>	Decilitro
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAS</b>	Evento adverso grave
<b>ECR</b>	Estudo clínico randomizado
<b>EDQM</b>	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare</i>
<b>EHL</b>	Meia-vida estendida, do inglês <i>Extended Half-Life</i>
<b>HBV</b>	Hepatite B
<b>HCV</b>	Hepatite C
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>ISTH</b>	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc.</i>
<b>JABR</b>	Taxa anual de sangramento nas articulações, do inglês <i>Joint Annualized Bleeding Rate</i>
<b>kg</b>	Quilogramas
<b>MAIC</b>	Comparação Indireta Ajustada por Correspondência, do inglês <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
<b>MASAC</b>	<i>Medical and Scientific Advisory Council</i>
<b>mL</b>	Mililitros
<b>PDD</b>	Programa de Dose Domiciliar
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>PEGBDD-FVIIIr</b>	FVIII de coagulação humano recombinante peguilado com deleção do domínio-B
<b>PICO</b>	<i>Patient, Intervention, Comparator and Outcome</i>
<b>PK</b>	Farmacocinética, do inglês <i>pharmacokinetics</i>
<b>PTP</b>	Paciente previamente tratado, do inglês <i>Previous Treated Patient</i>
<b>PUP</b>	Pacientes não previamente tratados, do inglês <i>Previous Untreated Patients</i>
<b>Q1; Q3</b>	Quartil 1; Quartil 3
<b>QdV</b>	Qualidade de vida
<b>FVIIIr</b>	FVIII recombinante
<b>FVIIIrFc</b>	FVIII de coagulação recombinante Fc

<b>RSL</b>	Revisão sistemática de literatura
<b>SD</b>	Desvio padrão, do inglês <i>Standard Deviation</i>
<b>SHL</b>	Meia-vida padrão, do inglês <i>Standard Half-Life</i>
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>t<sub>1/2</sub></b>	Tempo de meia-vida
<b>TEA</b>	Evento adverso relacionado ao tratamento
<b>TP</b>	Tempo de protrombina
<b>TTPa</b>	Tempo de Tromboplastina parcialmente ativada
<b>UI</b>	Unidades internacionais
<b>UKHCDO</b>	Organização Médica de Hemofilia do Reino Unido, do inglês <i>United Kingdom Doctors' Haemophilia Organisation</i>
<b>USA</b>	Estados Unidos, do inglês <i>United States of America</i>
<b>VI</b>	Via intravenosa
<b>WFH</b>	<i>World Federation of Hemophilia</i>

## Lista de Figuras

Figura 1. Gráfico de distribuição da prevalência de pacientes com hemofilia A por faixa etária.....	17
Figura 2. Proporção dos pacientes com hemofilia A por gravidade.....	17
Figura 3. Limiar de FVIII para diferentes níveis de atividade.....	23
Figura 4. Comparação de concentração de FVIII entre fatores de longa duração versus duração padrão.....	25
Figura 5. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).....	45
Figura 6. Desenho do estudo PROTECT VIII. Adaptado de Reding <i>et al.</i> , 2017 <sup>(46)</sup> . ....	47
Figura 7. taxa de sangramento anual (ABR) em cada braço de regime de tratamento. ....	51
Figura 8. Estados de saúde da avaliação de custo – minimização. ....	72
Figura 9. Análise de sensibilidade determinística uni variada – gráfico de tornado cenário base. ....	83
Figura 10. Análise de sensibilidade determinística uni variada – gráfico de tornado cenário base com idade de entrada de 12 anos. ....	85
Figura 11. Análise de sensibilidade determinística univariada – Gráfico de Tornado Cenário Proposto.....	87
Figura 12. Análise de sensibilidade determinística univariada – gráfico de tornado cenário proposto com idade de entrada de 12 anos. ....	88
Figura 13. Funil de pacientes elegíveis.....	92
Figura 14. Análise de sensibilidade determinística uni variada – gráfico de tornado. ....	101

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Frequência das diferentes manifestações clínicas da hemofilia A no Brasil.....	19
Tabela 2. Classificação da gravidade da hemofilia A em relação ao nível plasmático do FVIII.....	20
Tabela 3. Modalidades de tratamento para reposição do FVIII.....	22
Tabela 4. Classificação dos FVIII recombinantes com meia-vida padrão (SHLs).....	24
Tabela 5. Benefícios potenciais do FVIII recombinante de meia-vida estendida (EHL).....	25
Tabela 6. Tempo de meia vida, <i>clearance</i> e AUC dos FVIIIr SHL e EHL.....	39
Tabela 7. Estratégia PICO para RSL sobre o valor clínico (eficácia e segurança) de alfadamoctocogue pegol.....	41
Tabela 8. Estratégia de busca - Valor clínico (eficácia e segurança) de alfadamoctocogue pegol.....	42
Tabela 9. Caracterização do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane.....	56
Tabela 10. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane.....	57
Tabela 11. Caracterização do risco de viés dos ensaios clínicos não-randomizados incluídos, utilizando a ferramenta Newcastle-Ottawa.....	58
Tabela 12. Descrição da avaliação do risco de viés para cada domínio, pela ferramenta Newcastle-Ottawa.....	59
Tabela 13. Resumo da avaliação econômica.....	68
Tabela 14. Preços por apresentação CMED.....	76
Tabela 15. Preço dos medicamentos.....	77
Tabela 16. Posologia do tratamento sob profilaxia para cenário base.....	78
Tabela 17. Distribuição de pacientes por regimes de tratamento.....	78
Tabela 18. Posologia para análise de cenário proposto, segundo o estudo Batt <i>et al.</i> (2019) <sup>(108)</sup> .....	79
Tabela 19. Posologia para o tratamento de episódios hemorrágicos durante tratamento profilático.....	80
Tabela 20. Parâmetros das cirurgias consideradas na análise.....	81
Tabela 21. Custo por tipo de recurso e tratamento com idade de entrada de 33 anos – Cenário Base.....	82
Tabela 22. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística – Cenário Base.....	82
Tabela 23. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 33 anos – Cenário base.....	84
Tabela 24. Resultado da análise de custo-minimização para cenário com idade de entrada de 12 anos – Cenário Base.....	84
Tabela 25. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 12 anos – Cenário Base.....	85
Tabela 26. Custo por tipo de recurso e tratamento com idade de entrada de 33 anos – Cenário Proposto.....	86
Tabela 27. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística – Cenário Proposto.....	86
Tabela 28. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 33 anos – Cenário Proposto.....	87
Tabela 29. Resultado da análise de custo-minimização para cenário com idade de entrada de 12 anos – Cenário Proposto.....	88
Tabela 30. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 12 anos – Cenário Proposto.....	89
Tabela 31. Estimativa da população entre 12 e 30 anos em 2021, com base no Perfil de Coagulopatias, 2016 <sup>(6)</sup> .....	92
Tabela 32. Estimativa da população elegível ao tratamento com alfadamoctocogue pegol.....	94
Tabela 33. Custo médio anual ponderado por faixa etária.....	94
Tabela 34. Participação de Mercado sem incorporação de alfadamoctocogue pegol.....	96
Tabela 35. Participação de Mercado com incorporação de alfadamoctocogue pegol.....	96
Tabela 36. Resultado da análise de impacto orçamentário, caso o tratamento com alfadamoctocogue pegol estivesse disponível para todos os pacientes elegíveis.....	97
Tabela 37. Estimativa da população elegível ao tratamento com alfadamoctocogue pegol, considerando participação de mercado.....	97

Tabela 38. Resultado da análise de impacto orçamentário, considerando migração dos perfis prioritários através da aplicação da participação de mercado.....	98
Tabela 39. Utilização total de UIs no tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados, considerando participação de mercado.....	98
Tabela 40. Custo exclusivamente com alfadamocogogue pegol (EHL) ou alfaoctocogue (SHL), para profilaxia e manejo de intercorrências hemorrágicas, no tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados dentro dos perfis prioritários (40%)...	99
Tabela 41. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística. ....	100
Tabela 42. Resultados de impacto orçamentário para variações de taxa de sangramento anual. ....	101
Tabela 41. Resultados Painel Delphi .....	136
Tabela 42. Custo de monitoramento anual do paciente com hemofilia A. ....	137
Tabela 43. Custo manejo de hemartrose .....	138
Tabela 44. Custo manejo de hemorragia intramuscular .....	139
Tabela 45. Custo manejo de hemorragia gastrointestinal.....	140
Tabela 46. Custo manejo de hemorragia intracraniana confirmada .....	141

## Lista de equações

Equação 1. Cálculo para reposição de FVIII.....	23
---	----

## **1. Objetivo**

O objetivo deste dossiê é avaliar as evidências relacionadas ao perfil de eficácia, segurança e custo-minimização de alfadamoctocogue pegol, como um FVIIIr de longa-duração (EHL, meia vida estendida) no tratamento da profilaxia secundária em pacientes com hemofilia A, idade acima de 12 anos, sem inibidor e previamente tratados, como base para submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

### 2.1 Visão geral da doença

A hemofilia A é um transtorno genético, de herança recessiva ligada ao cromossomo X, causado pela deficiência no fator VIII (FVIII) de coagulação e caracterizado por sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos que podem resultar em morte por hemorragia <sup>(1, 2)</sup>. Devido ao seu padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, afeta primariamente o gênero masculino <sup>(3)</sup>. A hemofilia A (juntamente com os outros tipos de hemofilia) é transmitida por mães portadoras de mutação genética em 70% dos casos, porém, nos 30% restantes, a doença é causada por uma mutação *de novo* <sup>(3)</sup>. Embora seja muito rara, a doença pode se manifestar em indivíduos do gênero feminino e filhas de homens com hemofilia serão sempre portadoras da mutação <sup>(3)</sup>. A hemofilia A responde por 75% a 80% dos casos congênitos de hemofilia, sendo os outros 20% a 25% atribuídos à hemofilia B <sup>(4)</sup>.

A gravidade e a frequência dos sangramentos está relacionada aos níveis plasmáticos do FVIII <sup>(1, 2)</sup>. Complicações frequentes na hemofilia A incluem sangramentos nas articulações que podem levar à artropatia (doença nas articulações), dor, perda de função. Em casos mais complexos, como sangramento no sistema nervoso central (SNC), a doença podendo levar à morte. Uma complicação grave é o desenvolvimento de anticorpos (inibidores) que neutralizam os concentrados de FVIII plasmáticos ou FVIII recombinante (FVIIIr), ambos utilizados no tratamento da doença <sup>(1, 4)</sup>.

### 2.2 Epidemiologia

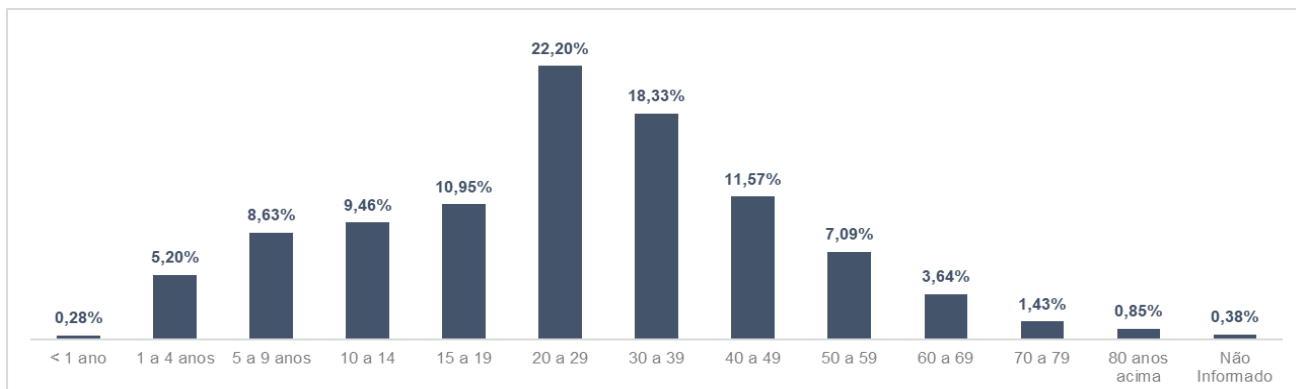
De acordo com a *World Federation of Hemophilia* (WFH), globalmente, estima-se que os casos de hemofilia cheguem a 1.125.000, com cerca de 418.000 casos de hemofilia grave e, em sua maioria, sem diagnóstico <sup>(5)</sup>. Estima-se que a prevalência da hemofilia A seja de 0,5 a 2 por 10.000 nascimentos do sexo masculino, em países de baixa renda. Em países desenvolvidos, a prevalência é mais alta, devido a maiores chances de acesso a diagnóstico e tratamento <sup>(1, 2)</sup>. Além disso, a hemorragia do SNC é responsável por 20% das mortes de pacientes hemofílicos nos países em desenvolvimento <sup>(4)</sup>.

De acordo com o Perfil de Coagulopatias de 2016 (publicado em 2018)<sup>(6)</sup> do Ministério da Saúde, a prevalência estimada da hemofilia A no Brasil é de, aproximadamente, 1 caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino. No entanto, a prevalência da hemofilia A varia entre as regiões do país, havendo uma correlação positiva entre o número de pacientes hemofílicos e a renda familiar mensal *per capita*<sup>(2)</sup>.

Entre os indivíduos com hemofilia A no Brasil, em 2016, 98,39% eram do gênero masculino e 1,61% do gênero feminino <sup>(6)</sup>. A Figura 1 mostra a distribuição etária de pacientes com hemofilia A, no Brasil. Observa-se que 85,52% dos pacientes são maiores de 10 anos. Além disso, a Figura 2 mostra a quantidade de pacientes com hemofilia A distribuídos de acordo com a gravidade da doença, sendo que 39,5% dos pacientes apresentam

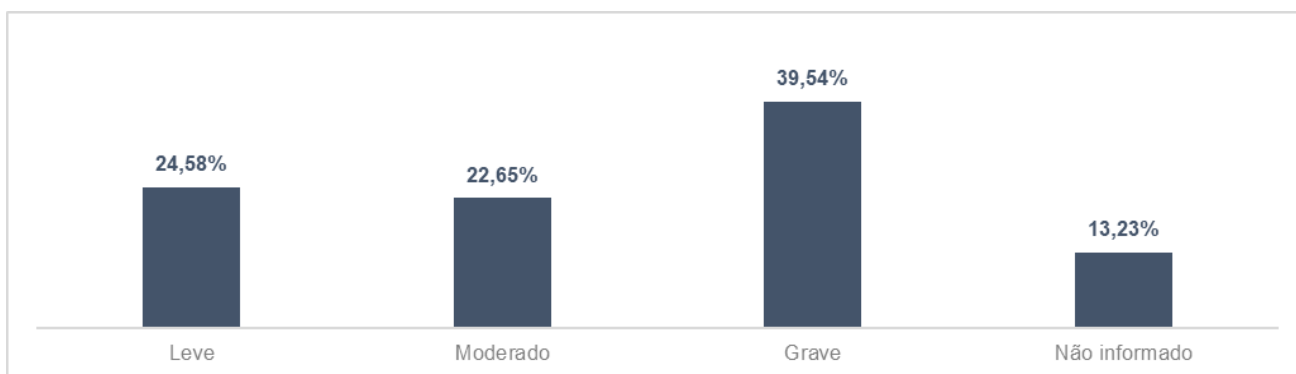


a forma mais grave. Portanto, no Brasil, grande parte dos pacientes diagnosticados com hemofilia A têm a forma grave da doença e constituem a parcela economicamente ativa da população.



**Figura 1. Gráfico de distribuição da prevalência de pacientes com hemofilia A por faixa etária.**

Adaptado de Ministério da Saúde, 2016 <sup>(6)</sup>.



**Figura 2. Proporção dos pacientes com hemofilia A por gravidade.**

Adaptado de Ministério da Saúde, 2016 <sup>(6)</sup>.

### 2.3 Fisiopatologia

O FVIII de coagulação é uma proteína com 2.351 aminoácidos sintetizada, principalmente, pelos hepatócitos e possui meia-vida de, aproximadamente, 12 horas em adultos, sendo menor em crianças <sup>(1)</sup>. O FVIII interage com diversas outras proteínas, incluindo o fator de von Willebrand que protege o FVIII de uma degradação proteolítica prematura e o concentra em locais onde houve perda da integridade vascular <sup>(1)</sup>.

Juntamente com o fator IX de coagulação, o FVIII é essencial para a geração adequada de trombina no processo de coagulação sanguínea. Na ausência de um desses fatores, embora os eventos iniciais do processo ocorram normalmente e haja formação do tampão plaquetário, a estabilização do tampão fica comprometida

porque quantidades inadequadas de trombina são geradas <sup>(1)</sup>. Quando o coágulo é formado sem a quantidade ideal de trombina, não ocorre um controle de sangramento eficiente.

Existem diversas mutações associadas à hemofilia A, sendo que a principal delas é uma grande inversão e translocação dos exons 1-22 (junto com os introns) para longe dos exons 23-26 (associada ao fenótipo grave). Outra inversão associada ao fenótipo grave corresponde à que envolve o intron 1 e aparece em, aproximadamente, 5% dos pacientes <sup>(1)</sup>.

## 2.4 Diagnóstico

Embora o histórico familiar seja frequente, o antecedente familiar é ausente em cerca de 30% dos casos. Desta forma, o diagnóstico deve ser considerado sempre que há histórico de sangramento espontâneo ou após pequenos traumas, como hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, sangramento muscular ou em articulações em indivíduos do gênero masculino ou em casos de sangramentos exacerbados após procedimentos cirúrgicos ou odontológicos <sup>(3)</sup>. O coagulograma típico demonstra tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) aumentado e tempo de protrombina (TP) normal. O diagnóstico confirmatório é realizado pela dosagem da atividade do FVIII <sup>(3)</sup>. Para o diagnóstico de hemofilia A, é importante excluir a doença de von Willebrand, além de deficiências combinadas de FVIII e fator V ou deficiências de vitamina K <sup>(3)</sup>.

No Brasil, o diagnóstico de hemofilia A está bem estabelecido pelo SUS, com as definições apresentadas no Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias <sup>(3)</sup>, que descreve os procedimentos e técnicas para controle de qualidade dos testes, determinação de fatores de coagulação, quantificação de inibidor específico, testes de atividade do fator de von Willebrand e avaliação da função plaquetária. O diagnóstico acontece em idade muito jovem. O diagnóstico deve ser considerado sempre que há história de sangramento após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária <sup>(3)</sup>. Com base nos dados do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, a idade média no diagnóstico é de 36 meses para pessoas com hemofilia leve, oito meses para indivíduos com hemofilia moderada e um mês para aquelas com hemofilia grave <sup>(7)</sup>.

## 2.5 Manifestações da doença

A dimensão das manifestações clínicas da hemofilia A é dependente da gravidade da doença, ou seja, do grau de deficiência do FVIII <sup>(8)</sup>. Em pacientes graves, os primeiros sangramentos iniciam-se nos primeiros anos de vida, principalmente sob a forma de hematomas e hemartroses (sangramento dentro de uma articulação). Além disso, as hemorragias podem ocorrer sob forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese e sangramentos internos para a cavidade abdominal, torácica e retroperitoneal, além de hemorragia intracraniana. As hemartroses são a forma mais típica de manifestação da doença e afetam frequentemente joelhos, cotovelos e tornozelos <sup>(8)</sup>.

Na forma mais grave da doença, a primeira hemartrose surge entre o primeiro e o segundo ano de vida. Além disso, a ocorrência destes sangramentos nem sempre está diretamente relacionada a algum trauma evidente, ou seja, os sangramentos ocorrem espontaneamente. Em alguns casos, os pacientes podem apresentar um episódio hemorrágico pelo simples fato de mudarem de posição durante o sono ou alteração na marcha <sup>(8)</sup>.

Dependendo do tempo de evolução, as hemartroses podem ser classificadas como agudas ou crônicas <sup>(8)</sup>. As agudas são definidas como sangramentos intra-articulares recentes com causa traumática ou espontânea. Já as hemartroses crônicas são caracterizadas por hemorragias intra-articulares que ocorrem antes que a articulação se recupere do sangramento prévio, mantendo assim o espaço intra-articular cheio de sangue <sup>(8)</sup>.

Quando ocorrem repetidamente e se não tratados adequadamente, os sangramentos articulares podem levar à artropatia hemofílica, caracterizada pela degeneração articular, que pode resultar em deformidades nas articulações, dor e disfunção grave <sup>(8)</sup>. Os primeiros sintomas que indicam progressão da artropatia são hipotrofia muscular e perda da mobilidade articular, que se manifestam antes da dor mecânica e deformidade articular. Nas articulações do joelho e cotovelo nota-se limitação da extensão total dos membros. Além disso, a dor é um sintoma importante da artropatia crônica, ou seja, o impacto na qualidade de vida (QdV) de pacientes não tratados é extremamente relevante <sup>(8)</sup>. A frequência em que cada uma dessas manifestações ocorre está descrita na Tabela 1.

**Tabela 1. Frequência das diferentes manifestações clínicas da hemofilia A no Brasil.**

<b>Local do sangramento</b>	<b>Frequência aproximada (%)</b>
<b>Hemartrose</b>	70-80
<b>Hematomas musculares</b>	10-20
<b>Outros sangramentos maiores</b>	5-10
<b>Hemorragias intracranianas (sistema nervoso central)</b>	< 5

Adaptado de Ministério da Saúde, 2015 <sup>(3)</sup>.

A classificação da hemofilia A quanto à gravidade é feita em relação ao nível plasmático do FVIII, conforme mostra a Tabela 2:

**Tabela 2. Classificação da gravidade da hemofilia A em relação ao nível plasmático do FVIII.**

<b>Gravidade</b>	<b>FVIII</b>	<b>Manifestações hemorrágicas</b>
<b>Grave</b>	< 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).
<b>Moderado</b>	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.
<b>Leve</b>	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.

Adaptado de Ministério da Saúde, 2015 <sup>(3)</sup>; dL: decilitro; mL: mililitro; UI: Unidades internacionais.

### **2.5.1 Fenótipo de sangramento**

O fenótipo de sangramento na hemofilia é caracterizado por uma tendência de sangramento <sup>(5)</sup>. Segundo Berntorp & Andersson (2016) <sup>(9)</sup>, estudos mostram a importância de manter um nível fixo de FVIII circulante para prevenir o sangramento, sendo que este nível é individual, ou seja, um paciente com fenótipo sangrador pode diferir de outro paciente com este mesmo perfil no que diz respeito aos níveis de FVIII. Investigadores relatam ampla variação no sangramento articular em níveis semelhantes de FVIII e hemorragias foram observadas abaixo de um nível próximo a 20% <sup>(10, 11)</sup>. Consequentemente, o tratamento deve ser ajustado aos níveis exigidos pelo fenótipo de sangramento do paciente, pelos seus níveis de atividade física e suas preferências no que diz respeito à conveniência e adesão ao tratamento.

A 3ª edição das diretrizes da WFH recomenda que a profilaxia para pacientes com hemofilia A e B com fenótipo sangrador grave (pode incluir hemofilia moderada) deve ser suficiente para prevenir sangramentos em todos os momentos <sup>(5)</sup>. No entanto a profilaxia deve ser individualizada, considerando o fenótipo de sangramento do paciente, estado da articulação, farmacocinética individual, autoavaliação do paciente e preferência <sup>(5)</sup>.

Apesar de todo o avanço no tratamento dos pacientes com hemofilia, ainda existem desafios e lacunas que impedem a eliminação completa de todo sangramento articular, sendo que a deterioração articular progressiva pode continuar em alguns indivíduos ao longo da vida <sup>(12)</sup>. Alguns desses desafios podem ser resolvidos com fatores de coagulação recombinantes com meia-vida estendida (longa duração, EHL), uma vez que podem melhorar a adesão aos regimes de profilaxia por meio de esquemas de infusão mais convenientes,

enquanto mantêm os níveis plasmáticos por mais tempo quando clinicamente necessário e permitindo uma melhor adaptação ao fenótipo do paciente e sua variabilidade farmacocinética <sup>(12)</sup>.

### **2.5.2 Desenvolvimento de inibidores**

Uma complicação grave na hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores decorrente do tratamento de reposição de FVIII. Estes inibidores neutralizam os concentrados de FVIII, impedindo a sua ação <sup>(1, 4)</sup>. Em PUPs (paciente sem tratamento prévio, do inglês *previous untreated patients*) com hemofilia A, os inibidores se desenvolvem a uma taxa de 30% por paciente/ano <sup>(13)</sup>. Muitos fatores de risco mutáveis e não mutáveis podem estar relacionados ao desenvolvimento de inibidores <sup>(13-18)</sup>. Os fatores de risco estão relacionados com o número de dias de exposição (DE) ao FVIII, intensidade do tratamento ou sinais de perigo como cirurgia, trauma, sangramento ou infecções concomitantes com a infusão de FVIII <sup>(19-21)</sup>.

Estudos demonstram que inibidores raramente se desenvolvem após os primeiros 150 a 200 DE <sup>(13, 22-24)</sup>. Em referência a esta observação, a *International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc.* (ISTH) definiu os inibidores desenvolvidos após 150 DE como inibidores de pacientes previamente tratados (PTPs) <sup>(25)</sup>.

Lalezari *et al.* (2019) demonstraram no estudo de extensão do PROTECT VIII que pacientes com mais de 150 DE não desenvolveram inibidor ao longo de mais de cinco anos de tratamento com o FVIIIr peguulado de meia-vida estendida (alfadamoctocogue pegol - EHL) <sup>(26)</sup>. No estudo PROLONG-ATE, os autores demonstraram que pacientes entre 12 e 65 anos tratados com FVIIIr peguulado de meia-vida estendida (BAX 555, alfaruriococogue pegol - EHL) também não desenvolveram inibidor ao longo de todo estudo (jan/2013 a jul/2014) <sup>(27)</sup>. Adicionalmente, no estudo SPINART, realizado em pacientes com hemofilia A grave entre 12 e 50 anos e mais de 150 DE, os participantes não desenvolveram inibidores quando tratados com FVIIIr de meia-vida padrão (SHL) <sup>(28)</sup>. Portanto, conclui-se que o número de dias de exposição é um fator determinante para o desenvolvimento de inibidores.

### **2.6 Abordagem terapêutica**

O tratamento padrão para a hemofilia A consiste na reposição do fator FVIII e de outros agentes hemostáticos, sendo que esta abordagem previne sangramentos e complicações no longo prazo <sup>(5, 29-31)</sup>. A diretriz da *Medical and Scientific Advisory Council (MASAC)*, considera o concentrado de FVIII como tratamento de escolha para pacientes com hemofilia A, assim como estabelece a profilaxia como padrão ouro de tratamento <sup>(32)</sup>. A reposição pode ser definida pela periodicidade com que é feita como sob demanda (reposição episódica) ou profilática <sup>(3)</sup>. A Tabela 3 mostra a definição das modalidades terapêuticas para a reposição do FVIII.

**Tabela 3. Modalidades de tratamento para reposição do FVIII.**

<b>Modalidade de tratamento</b>	<b>Definição</b>
<b>Episódico (sob demanda)</b>	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento.
<b>Profilaxia contínua</b>	
<b>Profilaxia primária</b>	Reposição regular contínua* com início antes de evidências de alteração osteocondral** e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos.
<b>Profilaxia secundária</b>	Reposição regular contínua* com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral**.
<b>Profilaxia terciária</b>	Reposição regular contínua* com início após evidência de alteração osteocondral***.
<b>Profilaxia intermitente</b>	
<b>Periódica ou de curta duração</b>	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano.

Adaptado de Ministério da Saúde, 2015 <sup>(3)</sup>. \*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).

### **2.6.1 Tratamento em regime de profilaxia**

A profilaxia tem como objetivo manter os níveis de FVIII elevados (mesmo na ausência de hemorragias), para prevenir episódios de sangramentos e preservar a função musculoesquelética, mantendo o nível de FVIII acima do limiar de 1% <sup>(1, 33)</sup>. No entanto, o nível plasmático de FVIII isoladamente não prevê se um evento hemorrágico irá ou não ocorrer, pois alguns pacientes com fenótipo mais grave ou aqueles com artropatia e/ou praticantes de exercício físico regular, podem requerer níveis de FVIII mais elevados <sup>(29, 30, 34)</sup>. Assim, o regime deve ser individualizado tanto quanto possível com base na idade, fenótipo de sangramento e atividade física, entre outras considerações que incluem o uso racional de fator de reposição <sup>(33, 35-37)</sup>.

Até 2011, devido à baixa disponibilidade de FVIII no Brasil, o tratamento era realizado basicamente sob demanda. No entanto, o país vem conseguindo grandes conquistas neste panorama, possibilitando a implementação do tratamento profilático. O Ministério da Saúde, em novembro de 2011, implementou o protocolo de profilaxia primária, tratamento recomendado pela WFH e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das principais formas de garantir a integridade física, social e psíquica dos pacientes <sup>(3)</sup>. O Ministério da Saúde também estabeleceu algumas recomendações para o uso da profilaxia secundária (que pode ser de curta ou longa duração), para aqueles pacientes com hemofilia grave que apresentam sangramentos frequentes que causam um impacto importante na qualidade de vida do indivíduo. O Manual de

Hemofilia <sup>(3)</sup> do Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a terapia de reposição para a hemofilia A seja baseada no seguinte cálculo:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de FVIII} = \text{peso (kg)} \times \Delta / 2$$

onde  $\Delta$  = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno.

**Equação 1. Cálculo para reposição de FVIII.**

A fim de avaliar as adequações necessárias de dose e frequência de administração, deve-se considerar a gravidade do quadro clínico do paciente <sup>(3)</sup>. Evidências sugerem que manter o limiar de fator em 1%, pode não ser a melhor opção para todos os pacientes <sup>(29, 30, 34)</sup>. Conforme demonstrado na Figura 3, para pacientes que possuem uma rotina com nível de atividade mais alto, o limiar de nível plasmático de FVIII necessário é mais alto, o que pode representar um aumento de dose e/ou de frequência da administração de FVIII para manutenção do nível plasmático mínimo necessário <sup>(30, 31)</sup>.



**Figura 3. Limiar de FVIII para diferentes níveis de atividade.**

Adaptado de Iorio *et al.*, 2017 <sup>(30)</sup>.

**2.6.2 Tratamento sob demanda (para intercorrência hemorrágica)**

Na modalidade sob demanda, a reposição é feita somente após um episódio hemorrágico <sup>(3)</sup>. A eficiência do tratamento de intercorrências hemorrágicas em pacientes com hemofilia A está relacionada à rapidez com que o FVIII é repostado, resultando em um menor tempo de sangramento e menor extensão de dano tissular <sup>(3)</sup>. Portanto, o tratamento imediato depende do paciente identificar rapidamente a hemorragia, do acesso ao FVIII e de sua administração.

Vale ressaltar que, para tratamento sob demanda para intercorrências hemorrágicas com produtos de meia-vida estendida (EHL), sugere-se a necessidade de apenas uma ou duas infusões para determinadas

atividades de reposição de FVIII, de acordo com diretriz para manejo de EHLs na rotina da prática clínica, publicado em 2016 pelo UKHCDO (do inglês *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*) <sup>(38)</sup>.

## 2.7 Classificação dos fatores de reposição VIII

Atualmente, no Brasil, existem dois tipos de FVIII: o plasmático e o recombinante. Os produtos plasmáticos são originados por meio do fracionamento do plasma humano, chamados de hemoderivados. Já os fatores recombinantes são aqueles desenvolvidos por meio de tecnologia biomolecular, sendo altamente purificados, como fatores de longa duração e/ou mais potentes, e/ou menos imunogênicos <sup>(3)</sup>.

Os fatores recombinantes oferecem chances mais baixas de infecção viral <sup>(39)</sup>, incluindo infecção pelo HIV e hepatite C (HCV), e podem ser classificados em duas categorias: produtos com meia-vida padrão (SHL) e aqueles com meia-vida estendida (EHL). Os FVIIIr SHL classificam-se conforme a Tabela 4.

**Tabela 4. Classificação dos FVIII recombinantes com meia-vida padrão (SHLs).**

Geração	Descrição
<b>1ª geração</b>	Há adição de albumina humana para estabilização do produto.
<b>2ª geração</b>	Não contêm albumina e são estabilizados com sucrose ou outro tipo de glicose, portanto não possuem proteína humana em sua formulação final, mas podem conter componentes biológicos (animal ou humano).
<b>3ª geração</b>	Esse produto é isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais.

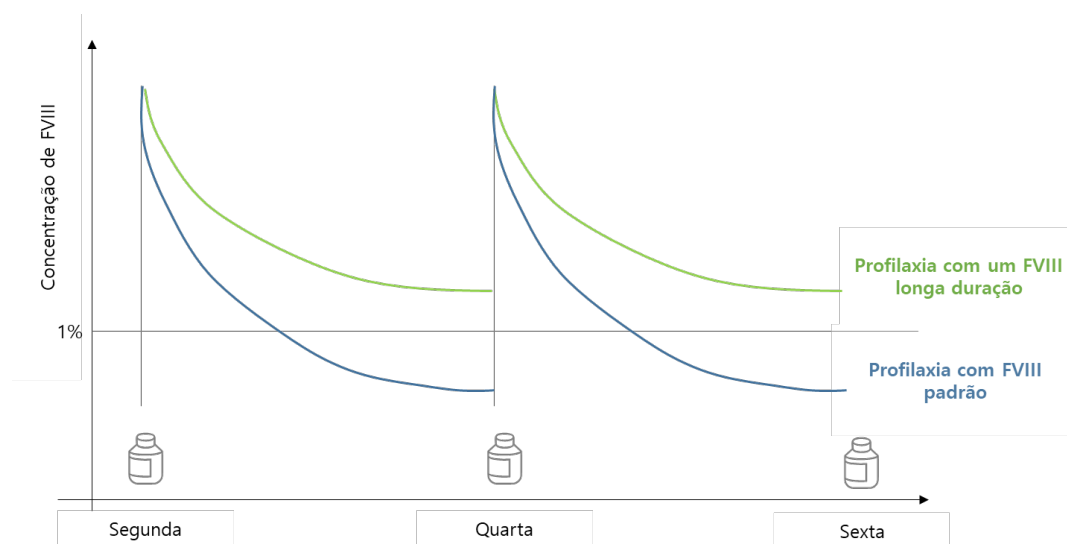
Adaptado de Ministério da Saúde, 2015 <sup>(3)</sup>.

Os FVIIIr EHLs são produtos livres de proteína humana e animal <sup>(40-42)</sup> e podem proporcionar um intervalo maior entre as infusões por serem outra molécula (polietilenoglicol [PEG] ou o fragmento Fc da imunoglobulina G [IgG]), oferecendo um tempo maior de rFVIII na circulação sanguínea <sup>(43)</sup>.

Os medicamentos EHLs foram desenvolvidos para suprir a maior necessidade médica não atendida do tratamento com FVIII meia-vida padrão (SHL): a exigência de infusões frequentes (três a quatro vezes por semana) devido ao curto tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) dos SHLs (no caso do alfaoctocogúe,  $t_{1/2} = 12h$ ) <sup>(41)</sup>. Além disso, os FVIIIr com meia-vida estendida (EHL) possuem uma maior AUC e mantêm níveis plasmáticos de FVIII acima de 1% durante um maior período de tempo, o que confere melhor proteção contra sangramentos e resulta em menor número de infusões para o paciente <sup>(38, 43-45)</sup>.

A Figura 4 ilustra de maneira hipotética a concentração de FVIII em um tratamento profilático com medicamento EHL e com um medicamento SHL na mesma frequência de infusão, demonstrando que o nível plasmático se mantém mais alto no tratamento com FVIII de meia-vida estendida (EHL), proporcionando maior proteção contra sangramentos.





**Figura 4. Comparação de concentração de FVIII entre fatores de longa duração versus duração padrão.**

Adaptado de IHE, 2016 <sup>(45)</sup>.

Desta forma, um tratamento profilático com FVIII de meia-vida estendida pode resultar em diversos benefícios para o paciente, tanto na sua QdV devido ao menor número de infusões (o que possibilita maior adesão ao tratamento), quanto em profilaxia mais efetiva, devido aos níveis mais altos de FVIII, prevenindo sangramentos. Um resumo de todos os benefícios potenciais de um FVIIIr com meia-vida estendida é demonstrado na Tabela 5.

**Tabela 5. Benefícios potenciais do FVIII recombinante de meia-vida estendida (EHL).**

**Menor frequência de infusão**

- Menos visitas ao hemocentro ao iniciar a profilaxia;
- Menor necessidade de acesso venoso central, resultando em economia de custos e redução da morbidade;
- Permite dias e horários de infusão mais convenientes, o que pode melhorar a adesão ao tratamento;
- Menor relevância da administração matinal do FVIII;
- Pode permitir tratamento em dias fora do trabalho ou fora da escola;
- Trazer pacientes que atualmente estão em tratamento sob demanda para a profilaxia - levando a uma melhor proteção contra sangramentos.

**Limiar de FVIIIr mais alto**

- Profilaxia mais eficaz - maior nível de proteção de episódios hemorrágicos;
- Poderia permitir estilos de vida mais ativos com praticamente nenhum risco de sangramento.

Fonte: Carcao *et al*, 2015 <sup>(29)</sup>.

## 2.8 Farmacocinética

Os fatores de risco que corroboram para sangramento e doença articular podem ser divididos entre alto e baixo risco *versus* biológico e meio ambiente. Para fatores de alto risco com envolvimento biológico destacam-se: fenótipo grave, farmacocinética desfavorável e doença articular pré-existente. Já para os fatores de alto risco com envolvimento meio ambiente, destacam-se: estilo de vida arriscado, atividade esportiva, baixa adesão e subtratamento <sup>(35)</sup>.

A dosagem de profilaxia com base na farmacocinética (PK) tem por objetivo manter um nível mínimo de FVIII pré-determinado <sup>(46, 47)</sup>. Sendo assim, o vale apropriado pode evitar o sangramento nos pacientes, de maneira individual <sup>(36, 46, 48, 49)</sup>.

Os produtos de FVIII com meia-vida estendida (EHL) possuem uma PK aprimorada, com o potencial de manter os níveis de FVIII circulantes acima do limite por períodos mais longos, o que pode resultar em melhor proteção ao sangramento <sup>(50-52)</sup>. Parâmetros de PK como recuperação incremental, meia-vida, área sob a curva (AUC; do inglês *area under the curve*) e depuração são considerados os mais importantes desfechos de eficácia para os novos produtos, de acordo com a *European Medicines Agency* <sup>(50, 53)</sup>.

O objetivo do tratamento com produtos de meia-vida estendida (EHL) é atingir um nível mínimo de FVIII para proteger contra sangramentos espontâneos e reduzir a frequência das infusões e limitações na atividade individual e no estilo de vida <sup>(54)</sup>. Um estudo de fase I investigou a diferença de PK entre um produto com meia-vida padrão *versus* meia-vida estendida, encontrando uma maior AUC e um aumento, estatisticamente significativo, na meia-vida tanto para tratamentos duas vezes por semana quanto para aqueles uma vez por semana <sup>(55)</sup>. Um outro estudo mostrou benefícios tais como redução de 33% na mediana da frequência de infusão e 17% de diminuição no consumo de FVIII quando foi realizada a troca do FVIII com meia-vida padrão pelo produto com meia-vida estendida <sup>(56)</sup>. Shah *et al.*, demonstraram em 2019 que o alfadamocogogue pegol apresenta uma meia-vida estendida, maior área sob a curva (AUC) e uma mediana de tempo para atividade de FVIII acima de 1% maior, quando comparado ao rFVIIIIFc, ambas moléculas de longa duração <sup>(56)</sup>. Recentemente, Solms *et al.* (2020) demonstraram a superioridade da PK de alfadamocogogue pegol, que foi 16h mais longa que a de alfaruriocogogue pegol (um produto com meia-vida estendida) e sem sinais de eventos adversos ou imunogenicidade <sup>(57)</sup>.

Desta forma, baseado nos estudos acima, demonstra-se que o alfadamocogogue pegol possui não só maior PK quando comparado a molécula de FVIIIr de meia-vida padrão (SHL), mas também uma superioridade em PK quando comparado as outras duas moléculas de mesma classe (EHL), com tempo de meia-vida de 18,5 horas <sup>(42)\*</sup>.

Nota: \*Somente inclui adultos e adolescentes

## 2.9 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

A WFH recomenda o tratamento profilático da hemofilia A por meio de concentrados de FVIII sem expressar, no entanto, preferência entre hemoderivados ou fatores recombinantes <sup>(5)</sup>.

A MASAC recomenda que o tratamento para hemofilia A seja, preferencialmente, realizado com FVIIIr. Uma exceção poderia ser para indivíduos recém diagnosticados que poderiam iniciar o tratamento com hemoderivados <sup>(32)</sup>.

O *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM) recomenda o tratamento profilático para a hemofilia A. O uso de concentrados EHL é recomendado e deve ser individualizado <sup>(58)</sup>.

## **2.10 Tratamento atualmente oferecido pelo Sistema Único de Saúde**

O Manual de Hemofilia <sup>(3)</sup> do Ministério da Saúde recomenda que o tratamento dos pacientes com hemofilia A (e também outras coagulopatias) seja realizado por uma equipe multiprofissional (hematologista/hemoterapeuta, ortopedista/fisiatra, enfermeiro, dentista, fisioterapeuta, psicólogo, etc.). Deve ser realizado um controle periódico, ao menos uma vez ao ano (na infância a frequência pode ser maior) e que inclua: avaliação clínica, exames laboratoriais, pesquisa de inibidores, função hepática e perfil sorológico <sup>(3)</sup>.

O Ministério da Saúde proíbe o uso de crioprecipitados como tratamento de reposição (exceto em situação de inexistência de concentrados) <sup>(3)</sup>. Nos casos em que não se observa resposta adequada com outros tratamentos, o acetato de desmopressina pode ser utilizado no tratamento de intercorrências hemorrágicas na hemofilia A leve. A reposição recomendada e garantida pelo Ministério da Saúde do Brasil, atualmente, é a reposição com FVIIIr, apesar de uma parcela dos pacientes ainda receber o FVIII plasmático <sup>(3)</sup>.

Devido à maior garantia de produção do FVIII recombinante em comparação com o FVIII plasmático (que depende de doações de sangue), o SUS consegue atender 70% da demanda mensal para o tratamento dos pacientes com hemofilia A fornecendo o FVIIIr. Os 30% restantes são atendidos com FVIII plasmático que, por motivos de planejamento, atualmente, são distribuídos para pacientes acima de 30 anos de idade <sup>(59, 60)</sup>.

Em 2013, o fator VIII de coagulação recombinante, alfaoctocogú (SHL), foi desenvolvido pela empresa Hemobrás por meio de uma parceria de desenvolvimento produtivo e disponibilizado pelo SUS para pacientes com hemofilia A. O ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013 <sup>(60)</sup> apresenta regras referentes a utilização do FVIIIr para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde:

- “2. A fim de promover melhorias no Programa de Coagulopatias, informamos que está autorizado a dispensação de Fator VIII recombinante para pacientes com idade inferior a 30 anos para o tratamento da Hemofilia A” <sup>(60)</sup>;
- “4. Reiteramos que os pacientes que iniciarem o uso do Fator VIII recombinante em suas terapias medicamentosas deverão continuar o uso prioritário deste pró-coagulante, mesmo após completarem 30 anos a partir da data deste informe. É recomendável que não seja descontinuado o uso do Fator VIII recombinante, nem haja o uso concomitante com o Fator VIII plasmático <sup>(60)</sup>”;
- “6. O uso de Fator VIII de origem recombinante no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde não está preconizado para os pacientes com idade superior a 30 anos. Qualquer excepcionalidade que justifique o uso do Fator VIII recombinante em pacientes com mais de 30

anos, somente poderá ser considerada, após avaliação da Comissão de Assessoramento Técnico às Coagulopatias (CAT-Coagulopatias) do Ministério da Saúde, quando for o caso, e autorização da CGSH. <sup>(60)</sup>”

Todos os pacientes devem ser cadastrados no registro nacional de coagulopatias hereditárias (Hemovida WebCoagulopatias) e possuem tratamento garantido pelo SUS <sup>(3)</sup> que também possui um Programa de Dose Domiciliar (PDD) <sup>(2)</sup>. O PDD foi implementado em 1999, com o objetivo de oferecer aos pacientes o concentrado de FVIII, de forma que haja rapidez no tratamento de intercorrências, proporcionando alívio da dor, redução de artropatia e maior humanização da assistência <sup>(3)</sup>. Dos pacientes cadastrados, 49,81% participam do PDD <sup>(6)</sup>.

## **2.11 Impacto da doença**

A hemofilia A pode impactar a vida do paciente de forma ampla, afetando sua saúde física, psicológica, vida escolar/profissional e social. Dor, desconforto, limitação de atividades, mobilidade reduzida, depressão e ansiedade são problemas frequentemente encontrados nos pacientes com hemofilia A <sup>(61, 62)</sup>. O absenteísmo da escola/trabalho e, conseqüentemente, a baixa produtividade, são fatores a serem notados, especialmente na hemofilia A grave <sup>(63)</sup>.

### **2.11.1 Impacto do tratamento**

A maior parte dos concentrados de FVIII com meia-vida padrão (SHL) tem administração intravenosa e são utilizados três vezes por semana (em regime de profilaxia), o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento e impacta negativamente a QdV <sup>(35, 64, 65)</sup>. Estudos mostram que a falta de tempo, horários inconvenientes para o tratamento, estresse social e psicológico, além do custo do tratamento, são fatores que influenciam na adesão <sup>(66, 67)</sup>.

São reconhecidos dois momentos na vida do paciente que podem também influenciar a falta de adesão ao tratamento: a transição do cuidado parental para o autocuidado (da infância para a adolescência, quando a adesão ao tratamento cai de 13% a 17%) <sup>(68, 69)</sup> e depois para a fase adulta <sup>(70)</sup>. Estudos mostram que os pais são mais aderentes ao tratamento que os filhos <sup>(71)</sup> e, na infância, geralmente não existem grandes problemas para a adesão <sup>(70)</sup>. No entanto, quando o paciente transita para a adolescência e depois para a fase adulta, assumindo total responsabilidade pelo seu tratamento são reportados maiores problemas relacionados à falta de adesão <sup>(70, 72)</sup>. O tratamento é percebido pelo paciente como inconveniente, consumindo tempo e interferindo nas atividades diárias <sup>(70)</sup>.

A falta de adesão ao tratamento causa um impacto significativo na vida do paciente já que os episódios de sangramento reduzem sua participação na escola, trabalho e atividades diárias, causando prejuízos relacionados à QdV, além de interferir no seu funcionamento psicossocial <sup>(70, 71, 73)</sup>. Inovações terapêuticas emergentes oferecem um potencial de mitigar os desafios relacionados ao tratamento, incluindo administração

de infusão intravenosa (IV), coordenação de esquemas de tratamento e garantia de medicamentos e suprimentos <sup>(74)</sup>. Entrevistas realizadas com pacientes com hemofilia, descritas por Wiley *et al.* (2019) <sup>(74)</sup>, mostraram que estes desafios levam a impactos psicossociais como no bem-estar, na saúde física, na vida pessoal/social e no trabalho. Modos alternativos de administração e efeitos de tratamento de longa duração foram identificados como melhorias desejadas sobre os tratamentos atuais <sup>(74)</sup>.

**Fatores de coagulação de meia vida estendida (EHL) oferecem aos pacientes maior proteção contra sangramentos com menos infusões, reduzindo toda a carga de tratamento.** No estudo HOPE <sup>(75)</sup>, os pacientes acreditavam que os FVIII com meia-vida estendida ofereceriam menos infusões e menos perturbações da vida cotidiana, deixando-os mais protegidos, com menos sangramentos e níveis de atividade de fator aumentados, bem como bem-estar e saúde mental. A maioria dos participantes experimentou a redução de frequência de tratamento, o que significou que seus estilos de vida foram menos interrompidos ou menos dominados pela hemofilia, além de menos percepção de estresse nas veias super utilizadas <sup>(75)</sup>. Portanto, **o desenvolvimento de fatores recombinantes EHL representam um ganho no tempo que o paciente deve dispende com as infusões <sup>(64)</sup> e proporcionam uma maior adesão ao tratamento, diminuindo suas chances de um episódio de sangramento e melhorando seu funcionamento psicossocial e, conseqüentemente, sua QdV <sup>(76)</sup>.**

### **2.11.2 Impacto no absenteísmo e desempenho escolar**

Nas crianças, os efeitos do absenteísmo escolar frequentemente decorrente de doenças crônicas (como a hemofilia A) podem se refletir no desempenho escolar e no desenvolvimento social <sup>(63, 77, 78)</sup>.<sup>(63, 77, 78)</sup>. Relatos na literatura documentam as altas taxas de absenteísmo escolar em crianças com hemofilia em relação a seus pares, bem como diferenças em seus potenciais e conquistas <sup>(79)</sup>. Um estudo conduzido por Woolf *et al.* (1989) <sup>(80)</sup> mostrou que crianças com hemofilia perdem, em média, 18 dias do ano acadêmico, além de mostrarem desempenho inferior ao de seus colegas.

Embora crianças com hemofilia, normalmente, não apresentem dificuldades escolares, a produtividade delas pode ser afetada devido às faltas constantes na escola para a realização do tratamento <sup>(81)</sup>. O estudo multicêntrico HGDS (*Hemophilia Growth and Development Study*) demonstrou uma associação entre hospitalizações prolongadas pela hemofilia e menor aproveitamento escolar <sup>(82)</sup>. As frequentes ausências devido às intercorrências e necessidade de tratamento geram sentimento de exclusão, tanto para a própria criança quanto pelos colegas, resultando até na prática de *bullying*, conforme demonstrado por Santos & Lopes (2017) <sup>(83)</sup>.

### **2.11.3 Impacto na saúde mental**

A literatura é rica em evidências de que conviver com uma doença crônica pode aumentar o risco de desenvolver depressão, que pode piorar e/ou ser desencadeada por sintomas associados às doenças crônicas

(84, 85). Também na hemofilia, a dor e o prejuízo funcional, a ansiedade e a depressão podem comprometer a QdV das pessoas acometidas (86).

Múltiplos fatores colocam os pacientes com hemofilia sob risco para depressão, que chega a afetar cerca de 31,3% dos adolescentes, 24,1% dos adultos jovens e 41,2% dos adultos (62, 86). A saúde pode ser comprometida em pacientes deprimidos, inclusive em razão da baixa adesão ao tratamento. Adultos com hemofilia precisam lidar com os riscos percebidos e os prejuízos funcionais, relatam ter dificuldade para gerenciar a ansiedade e/ou a depressão e que conviver com a hemofilia impacta seu bem estar psicológico (87). Pacientes com hemofilia apresentam escores de saúde geral e funcionamento social significativamente mais baixos em comparação aos controles saudáveis (88) e os problemas físicos contribuem para a depressão (87).

#### **2.11.4 Impacto nas atividades físicas**

Apesar das dificuldades relacionadas aos sangramentos ou à ansiedade com relação à realização de exercícios físicos devido à dor e ao desconforto desencadeados por episódios de sangramento agudo ou pela artropatia crônica (82), a atividade física parece ter um impacto positivo na saúde e QdV de pacientes com hemofilia (89). Mulvany *et al.* (2010) demonstraram que um programa de exercícios físicos desenhados de forma individualizada e supervisionada teve um impacto positivo, promovendo melhora significativa na movimentação e fortalecimento das juntas, sem alterações de circunferência (89). Adicionalmente, não foram reportadas lesões relacionadas aos exercícios, dores, edema ou episódios de sangramentos (89). A *National Hemophilia Foundation* recomenda a prática de atividade física para pessoas com hemofilia e outros distúrbios de sangramento como uma prática que traz benefícios para a saúde geral e das articulações, melhorando a qualidade de vida e promovendo a inclusão social (90). Uma revisão sistemática de literatura também mostrou que exercícios podem ser benéficos para pacientes com hemofilia (91).

A prática da atividade física pode trazer benefícios quando o paciente apresenta um controle adequado da doença. Um estudo recente de pacientes tratados com FVIIIr de meia-vida estendida (EHL) mostrou que mais da metade dos participantes incluídos relatou poder participar mais de atividades físicas (incluindo nadar, caminhar, subir escadas e ir à academia) (92). Os pacientes que referiram não haver mudanças na prática de atividades físicas, reportaram que era devido a condições e restrições pré-existentes e independentes do tratamento (92). A maior parte dos pacientes também considerou ser mais fácil incorporar as infusões em suas rotinas, já que gastavam menos tempo no preparo e administração (92).

Portanto, Rugbeer *et al.* (2017) (93) concluíram que a saúde mental e social pode ser beneficiada com a prática de atividades físicas regulares, sem contar com os benefícios adquiridos para a vitalidade do indivíduo (93). Vale reforçar que a prática de atividade física só é indicada a pacientes com hemofilia quando eles estiverem com uma alta adesão a um tratamento profilático individualizado e acompanhamento da equipe multiprofissional.

### 2.11.5 Impacto socioeconômico

A hemofilia é uma doença com alto custo, não apenas pelas despesas médicas elevadas, mas também pelos custos indiretos a ela relacionados. Perdas salariais por desemprego ou trabalho em período parcial são os principais responsáveis pelos custos indiretos <sup>(63)</sup>.

Um estudo conduzido por Hartl *et al.* (2008) <sup>(88)</sup> teve como objetivo obter dados sobre o *status* social de pacientes hemofílicos. Os autores compararam 53 pacientes hemofílicos com 104 indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo e coletaram dados de QdV. Os dados sócio-demográficos foram coletados por meio de questionário padronizado e os dados de QdV através do SF-36 (*Short Form Health Survey 36*). Os resultados mostraram maior porcentagem de desempregados (34% vs 9%,  $p < 0,001$ ), aposentados (23% vs 4%,  $p < 0,001$ ) e piores escores de funcionamento físico, dor corporal e saúde geral ( $p < 0,001$ ) nos hemofílicos do que nos controles. Os autores puderam demonstrar que a doença influencia consideravelmente a vida profissional dos pacientes <sup>(88)</sup>.

Ainda que a hemofilia A seja uma doença rara, ela representa um gasto econômico considerável para o SUS já que as intervenções são por toda a vida e as complicações resultantes da doença ou do tratamento também produzem gastos consideráveis, sejam eles diretos ou indiretos <sup>(94)</sup>. O tratamento profilático representa um custo financeiro significativo no curto prazo. Porém, no longo prazo, os benefícios são claros, uma vez que podem propiciar uma educação sem interrupções na infância e uma atividade física normal, sem problemas frequentes ou permanentes nas articulações, promovendo uma vida profissional produtiva, aumentando a expectativa de vida e melhorando a QdV <sup>(1)</sup>. Assim, em países onde a economia suporta o custo do tratamento profilático, o início do tratamento, já na infância, é o tratamento de preferência para a hemofilia A, especialmente em sua forma grave <sup>(39)</sup>.

**Os FVIIIr com meia-vida estendida (EHL), além de proporcionarem uma maior proteção contra sangramentos com menor frequência das infusões, possuem um potencial de redução de custos para tratamento de complicações resultantes da hemofilia A; desta forma, o uso destes produtos está associado também a uma redução do impacto econômico da doença <sup>(76)</sup>.**

### 2.12 Necessidades médicas não atendidas

Pacientes com hemofilia necessitam de tratamento seguro e efetivo, capaz de prevenir e tratar episódios de sangramentos <sup>(5)</sup>. A WFH recomenda a profilaxia como o tratamento padrão para pacientes com hemofilia moderada (nível de fator de coagulação de 1 UI/decilitro[dL] a 5 UI/dL ou 1% a 5% do normal) e grave ( $< 1$  UI/dL ou  $< 1\%$  do normal) <sup>(5)</sup> e o Protocolo de Atenção Integral às Pessoas com Hemofilia A e B, da Fundação Hemocentro de Brasília, reconhece que a profilaxia primária é a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de complicações articulares em pacientes com a forma grave da doença, sendo a administração do FVIII em regime profilático o principal tratamento <sup>(95)</sup>.

**Apesar dos benefícios obtidos com a profilaxia, um número considerável de pacientes não adere adequadamente ao tratamento, aumentando o risco de sangramentos <sup>(92)</sup>. O motivo para a falta de**

**adesão está relacionado com o fato de os regimes profiláticos serem especialmente incômodos para muitos pacientes, pois exigem administrações frequentes de FVIII (três a quatro vezes por semana).** Aspectos relacionados ao tratamento como, por exemplo, o acesso venoso, o tempo de preparo, aplicação do medicamento e fatores ligados ao estilo de vida dos pacientes também contribuem para a percepção de incômodo e podem impactar diretamente a adesão ao tratamento <sup>(92)</sup>.

**Portanto, a principal necessidade médica não atendida refere-se à alta frequência de infusão, aumentando o tempo gasto com o tratamento e à duração do efeito do tratamento de reposição do FVIII. Produtos com meia-vida estendida (EHL) permitem intervalos maiores entre as administrações, sem comprometer a eficácia e a segurança do paciente e possibilitam regimes de tratamento sob medida para as necessidades de cada indivíduo, com potencial impacto na adesão ao tratamento, menor estresse nas veias superutilizadas e, conseqüentemente, nos resultados clínicos e na QdV dos pacientes <sup>(92)</sup>.**

Compreender esta necessidade do ponto de vista do paciente é fundamental. Wells *et al.* (2019) <sup>(92)</sup> demonstraram em um estudo que a frequência de infusões e a duração da cobertura proporcionada pelo FVIIIr são importantes direcionadores da satisfação com o tratamento e da QdV relacionada à saúde em pacientes com hemofilia A. Os pacientes que participaram do estudo relataram que terapias com maior intervalo entre as infusões lhes permitiram e encorajaram a levar uma vida mais ativa.

Adicionalmente, durante a elaboração deste dossiê, foi conduzido um Painel Delphi, metodologia que busca obter um consenso sobre opiniões de um grupo de entrevistados especializados sobre um tema. Mais detalhes da metodologia e resultados são demonstrados no Anexo 3. O Painel Delphi avaliou parâmetros relacionados ao tratamento da hemofilia A na perspectiva do SUS: necessidades não atendidas, posologia e dose do tratamento atual, além do fator VIII recombinante de longa duração e como este poderia endereçar as necessidades não atendidas identificadas. Como resultado, **foram identificados perfis de pacientes que mais se beneficiariam do tratamento profilático com um FVIIIr de meia vida estendida (EHL): pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária.**

A literatura menciona que apesar de todo o avanço no tratamento dos pacientes com hemofilia, ainda existem desafios e lacunas que impedem a eliminação completa de todo sangramento articular (a depender do fenótipo sangrador de cada paciente, do tipo de tratamento escolhido e da adesão ao tratamento, por exemplo), sendo que a deterioração articular progressiva pode continuar em alguns indivíduos ao longo da vida <sup>(12)</sup>. Alguns desses desafios podem ser resolvidos com fatores de coagulação recombinantes com meia-vida estendida (longa duração), uma vez que podem melhorar a adesão aos regimes de profilaxia por meio de esquemas de infusão mais convenientes, enquanto mantêm os níveis plasmáticos por mais tempo quando clinicamente necessário e permitindo uma melhor adaptação ao fenótipo do paciente e sua variabilidade farmacocinética <sup>(12)</sup>.

A dosagem de profilaxia é baseada na individualização do tratamento, onde um dos pilares a ser avaliado é a farmacocinética (PK), que difere para cada paciente e tem por objetivo manter não só um pico de recuperação de FVIII adequado como também um vale apropriado, para evitar o sangramento nos pacientes.



(36, 46, 48, 49) Os fatores de risco que corroboram para sangramento e doença articular podem ser divididos entre alto e baixo risco *versus* biológico e meio ambiente. Para fatores de alto risco com envolvimento biológico destacam-se: fenótipo grave, farmacocinética desfavorável e doença articular pré-existente. Já para os fatores de alto risco com envolvimento meio ambiente, destacam-se: estilo de vida arriscado, atividade esportiva, baixa adesão e subtratamento (35). Os produtos de FVIII com meia-vida estendida possuem uma PK aprimorada, com o potencial de manter os níveis de FVIII circulantes acima do limite por períodos mais longos, o que pode resultar em melhor proteção ao sangramento. (50-52)

Conforme exposto anteriormente, a adesão ao tratamento é uma das principais necessidades não atendidas atualmente. A maior parte dos concentrados de FVIII com meia-vida padrão tem administração intravenosa e são utilizados três vezes por semana (em regime de profilaxia), o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento e impacta negativamente a sua QdV (35, 64, 65). Estudos mostram que a falta de tempo, horários inconvenientes para o tratamento, estresse social e psicológico, além do custo do tratamento, são fatores que influenciam na adesão (66, 67). Esta falta de adesão causa um impacto significativo na vida do paciente já que os episódios de sangramento reduzem sua participação na escola, trabalho e atividades diárias, causando prejuízos relacionados à QdV, além de interferir no seu funcionamento psicossocial (70, 71, 73). Fatores de coagulação EHL oferecem aos pacientes maior proteção contra sangramentos com menos infusões, reduzindo assim toda a carga de tratamento do paciente hemofílico A.

Adicionalmente, considerando que a atividade física tem um impacto positivo na QdV, um estudo recente de pacientes tratados com FVIIIr de meia-vida estendida mostrou que mais da metade dos participantes incluídos relatou poder participar mais de atividades físicas (incluindo nadar, caminhar, subir escadas e ir à academia), desta forma, impactando positivamente a QdV destes pacientes hemofílicos. (92).

Desta forma, foi considerado que estes perfis seriam prioritários para migração do tratamento com FVIIIr alfaoctocogue (SHL) para alfadamococogue pegol (EHL).

### 3. Descrição da tecnologia proposta

Alfadamoctocogue pegol é uma variante do FVIIIr com deleção do domínio-B (BDD, do inglês *B-Domain Deleted*) que é conjugada especificamente no domínio A3 com polietilenoglicol (PEG) ramificado de 60 kDa (dois PEG de 30 kDa). O peso molecular da proteína é de aproximadamente 234 kDa baseado no peso molecular médio calculado da variante BDD-FVIIIr de 165 kDa, mais a glicosilação (~ 4 kDa), e o peso molecular médio da única fração do PEG ramificado de 60 kDa derivada de maleimida <sup>(42)</sup>.

A proteína ativa (ou molécula de partida), antes da conjugação, é uma variante do FVIIIr com deleção do domínio-B (BDD FVIIIr) com mutação K1804C produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de rim de filhote de hamster (BHK, do inglês *Baby Hamster Kidney*) e a proteína conjugada é preparada sem a adição de qualquer proteína humana ou animal no processo de cultura celular, purificação, peguilação ou formulação final. O aminoácido 910 para o alfadamoctocogue pegol corresponde ao aminoácido 1804 na sequência de aminoácidos do FVIII de comprimento total <sup>(42)</sup>.

A potência (UI) é determinada usando o ensaio cromogênico. A atividade específica de alfadamoctocogue pegol é de, aproximadamente, 10.000 UI/mg de proteína. A potência deste produto não deve ser comparada a outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica <sup>(42)</sup>.

#### 3.1 Composição

Princípio ativo: alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup>.

Excipientes: sacarose, histidina, glicina, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80 e ácido acético glacial <sup>(42)</sup>.

Diluyente: água para injetáveis. <sup>(42)</sup>.

#### 3.2 Apresentação

Cada frasco-ampola contém 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de FVIII de coagulação humano recombinante peguilado com deleção do domínio-B (PEGBDD-FVIIIr) (alfadamoctocogue pegol), apresentado como concentrado seco, estéril, estável e purificado <sup>(42)</sup>.

Cada seringa preenchida com diluyente contém: 2,5 mL de água para injetáveis. Após reconstituição com água para injetáveis, cada mL da solução contém aproximadamente <sup>(42)</sup>:

- Alfadamoctocogue pegol 500 UI: 200 UI (500 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.
- Alfadamoctocogue pegol 1000 UI: 400 UI (1000 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.
- Alfadamoctocogue pegol 2000 UI: 800 UI (2000 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.
- Alfadamoctocogue pegol 3000 UI: 1200 UI (3000 UI/2,5mL) de alfadamoctocogue pegol.

### 3.3 Indicação

Alfadamococogue pegol é indicado para tratamento sob demanda, manejo de sangramento perioperativo e profilaxia de sangramento em pacientes previamente tratados e com  $\geq 12$  anos de idade <sup>(42)</sup>.

Alfadamococogue pegol não é indicado para o tratamento de doença de von Willebrand <sup>(42)</sup>.

Alfadamococogue pegol não é indicado para uso em PUPs <sup>(42)</sup>.

### 3.4 Modo de administração

Via intravenosa <sup>(42)</sup>.

### 3.5 Posologia

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de hemofilia <sup>(42)</sup>.

A dose e a duração da terapia de substituição para obtenção da hemostasia devem ser individualizadas de acordo com a necessidade do paciente (peso, gravidade do distúrbio da função hemostática, o local e a extensão/gravidade do sangramento e o nível de FVIII desejado) <sup>(42)</sup>.

O número de unidades de FVIII administrado é expresso em UI, de acordo com o padrão de concentração vigente da OMS para produtos de FVIII. A atividade plasmática de FVIII é expressa tanto em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) quanto em UI (relativa ao Padrão Internacional para FVIII plasmático) <sup>(42)</sup>.

Uma UI de atividade de FVIII é equivalente a essa quantidade de FVIII em 1 mL de plasma humano normal. O cálculo da dose requerida de FVIII é baseado na constatação empírica de que 1 UI de FVIII por quilograma (kg) de peso corpóreo aumenta a atividade plasmática do FVIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal <sup>(42)</sup>.

O efeito clínico do FVIII é o elemento mais importante na avaliação da eficácia do tratamento. Pode ser necessário administrar mais alfadamococogue pegol do que se estimava a fim de atingir resultados clínicos satisfatórios. Se a dose calculada não atingir os níveis esperados de FVIII ou se o sangramento não for controlado após a administração da dose calculada, deve-se suspeitar da presença de inibidores ou anticorpos anti-PEG circulantes no paciente <sup>(42)</sup>.

#### Taxa de administração:

Infundir alfadamococogue pegol por via IV por um período de 1 a 15 minutos, dependendo do volume total. Adapte a taxa de administração à resposta individual de cada paciente (taxa máxima de infusão 2,5 mL/min) <sup>(42)</sup>.

Cada frasco de alfadamococogue pegol é marcado com a potência real do FVIII expressa em UI. A potência marcada é baseada no ensaio cromogênico <sup>(42)</sup>.

A dose total máxima recomendada por perfusão é de, aproximadamente, 6000 UI (arredondada para o tamanho do frasco) <sup>(42)</sup>.

#### ***Tratamento sob demanda***

A dose requerida de alfadamotocogue pegol é determinada usando a seguinte fórmula <sup>(42)</sup>:

Dose requerida (UI) = peso corpóreo (kg) x aumento desejado do FVIII (% do normal ou UI/ dL) x recíproco da recuperação observada/esperada (por exemplo, 0,5 para recuperação de 2 UI/dL por UI/kg).

A dose necessária para alcançar a hemostasia depende do tipo e da gravidade do episódio de sangramento <sup>(42)</sup>.

No caso de eventos hemorrágicos, a atividade do FVIII não deve cair abaixo de determinado nível de atividade plasmática (em [% do normal][UI/dL]) no período correspondente <sup>(42)</sup>.

#### ***Manejo perioperatório***

Deve ser dada consideração para manutenção da atividade do FVIII igual ou acima do intervalo alvo <sup>(42)</sup>.

#### ***Tratamento de profilaxia***

Todas as decisões de tratamento para identificar regimes de tratamentos de profilaxia apropriados devem ser orientadas pelo julgamento clínico com base nas características individuais do paciente e na resposta ao tratamento <sup>(42)</sup>.

Para profilaxia o regime é <sup>(42)</sup>:

- 45 - 60 UI/kg a cada cinco dias.

Com base nas características clínicas dos pacientes, o regime de profilaxia também pode ser:

- 60 UI/kg a cada sete dias ou
- 30 - 40 UI/kg duas vezes por semana.

### **3.6 Mecanismo de ação**

Alfadamotocogue pegol, uma forma PEGuilada do fator anti-hemofílico recombinante, substitui temporariamente o FVIII de coagulação ausente necessário para hemostasia efetiva em pacientes com hemofilia A congênita. Alfadamotocogue pegol apresenta uma meia-vida terminal estendida ( $t_{1/2}$ ) e um aumento da AUC com a peguilação comparado ao alfaotocogue (Kogenate<sup>®</sup>, FVIIIr - SHL). A peguilação no domínio A3 reduz o *clearance* do FVIII enquanto mantém as funções normais da molécula de FVIIIr com deleção no domínio B <sup>(42)</sup>.

### 3.7 Farmacocinética

Em um estudo clínico Fase I multicêntrico, não randomizado, aberto e de grupo paralelo, a farmacocinética (PK) de alfadamoctocogue pegol foi avaliada e comparada com alfaoctocogue (Kogenate<sup>®</sup>, FVIIIr - SHL) seguindo administração de dose única ou multidose em 2 coortes de indivíduos tratados previamente com 18 anos de idade ou mais velhos com hemofilia A grave. Foram utilizadas doses únicas de alfadamoctocogue pegol 25 UI/kg e 60 UI/kg e alfaoctocogue (Kogenate<sup>®</sup>, FVIIIr - SHL) 25 UI/kg e 50 UI/kg. A PK também foi avaliada após a dosagem de 25 UI/kg duas vezes por semana e 60 UI/kg uma vez por semana durante oito semanas. Os parâmetros de PK basearam-se na atividade plasmática do FVIII medida pelo ensaio cromogênico e método de coagulação de um estágio <sup>(42)</sup>.

**Os dados de PK baseados no ensaio cromogênico indicaram que alfadamoctocogue pegol tem uma redução na *clearance* que resulta em um aumento na meia-vida terminal ( $t_{1/2}$ ) de ~1,4 vezes (18,5 h para alfadamoctocogue pegol na dose de 60 UI/kg comparado com 13 horas para alfaoctocogue (Kogenate<sup>®</sup>, FVIIIr - SHL) na dose de 50 UI/kg) e aumento na AUC normalizada ( $AUC_{norm}$ ) de ~1,4 vezes (72,1 kg\*h/dL para alfadamoctocogue pegol versus 50,2 kg\*h/dL para (Kogenate<sup>®</sup>, FVIIIr - SHL)).** O perfil de PK obtido na semana oito, após doses repetidas, foi comparável ao perfil de PK obtido após a primeira dose. Foram observados aumentos proporcionais de dose entre as doses de 25 UI/kg e 60 UI/kg. Em um estudo de fase II/III, a farmacocinética de alfadamoctocogue pegol foi investigada em 22 PTPs (> 12 anos de idade) com hemofilia A grave seguindo administração de dose única de 60 UI/kg de alfadamoctocogue pegol antes do início do tratamento de profilaxia e em 16 indivíduos após seis meses de tratamento de profilaxia com alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup>.

O perfil farmacocinético obtido em 16 pacientes, após doses repetidas, foi comparável ao perfil farmacocinético após a primeira dose. Em geral, com base nos dados dos estudos fase I e fase II/III em indivíduos com idade entre 12 e 65 anos que receberam 60 UI/kg, a média de  $t_{1/2}$  de alfadamoctocogue pegol é de 17,4 horas (método de um estágio) e 17,6 horas (ensaio cromogênico). Um modelo farmacocinético populacional foi desenvolvido com base em medições (de amostragem farmacocinética densa e todas as amostras de recuperação) ao longo dos três estudos clínicos (n=206) <sup>(42)</sup>.

As simulações de tempo para o limiar com base no modelo farmacocinético populacional indicam que a mediana do tempo para o limiar de 1% em indivíduos com idade  $\geq$  12 anos seguindo uma dose de 60 UI/kg foi de 5,3 dias ou 127,2 horas (3,4 dias ou 81,5 horas – 5<sup>o</sup> percentil e oito dias ou 192,3 horas – 95<sup>o</sup> percentil). Para, aproximadamente, 50% dos indivíduos, espera-se uma manutenção do nível do FVIII acima de 1 UI/dL por aproximadamente cinco dias, enquanto para ~20% dos pacientes, o nível de FVIII acima de 1 UI/dL também pode ser esperado por mais de sete dias. A mediana dos valores globais de recuperação do FVIII foi de 2,6 kg/dL (intervalo: 1,3 a 4,5 kg/dL) utilizando ensaio cromogênico e 2,8 kg/dL (intervalo: 1,2 a 4,9 kg/dL) utilizando método de um estágio <sup>(42)</sup>.

### ***Toxicidade sistêmica (toxicidade de dose repetida)***

Os estudos não-clínicos de toxicidade sistêmica em ratos e coelhos não identificaram quaisquer preocupações para seres humanos com base em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida. Estudos em animais juvenis (ratos) não identificaram efeitos específicos da idade. A fração PEG, quando testada isoladamente, não apresentou qualquer toxicidade, após administração aguda ou repetida, em doses elevadas ao longo de quatro semanas <sup>(42)</sup>.

### ***Embriotoxicidade/Teratogenicidade***

O desenvolvimento embrio-fetal não foi avaliado em animais uma vez que a população de pacientes é principalmente masculina <sup>(42)</sup>.

### ***Toxicidade reprodutiva***

Os órgãos reprodutivos foram avaliados por histologia nos estudos de toxicidade sistêmica. Nenhum efeito nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos foi observado em estudos de toxicidade por administração repetida <sup>(42)</sup>.

### ***Genotoxicidade e carcinogenicidade***

Não foram conduzidos estudos de genotoxicidade com alfadamocogogue pegol. Foi conduzido um conjunto padrão de estudos de genotoxicidade com a fração PEG utilizada no alfadamocogogue pegol e não foram observadas indicações de efeitos genotóxicos <sup>(42)</sup>.

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade. Devido ao seu mecanismo de ação limitado à cascata de coagulação, não se espera que alfadamocogogue pegol tenha quaisquer efeitos proliferativos ou imunomoduladores. As moléculas PEG não são reativas e nem alfadamocogogue pegol nem PEG isolados mostraram quaisquer alterações teciduais nos estudos de toxicidade sistêmica. Em geral, as moléculas PEG de vários tamanhos e os produtos de FVIII não são genotóxicos, e têm sido utilizados em pacientes por muitos anos sem mostrar qualquer indicação de um potencial carcinogênico <sup>(42)</sup>.

### ***Segurança farmacológica***

Alfadamocogogue pegol não afeta o SNC ou periférico, ou funções renais <sup>(42)</sup>.

### ***Tolerância local***

Não foi observada qualquer indicação de intolerância nos locais de injeção IV em ratos e coelhos <sup>(42)</sup>.

### **Toxicidade de dose repetida**

Doses várias vezes superiores à dose clínica recomendada não demonstraram qualquer toxicidade em estudos de dose única e multidoses em ratos e coelhos. Estudos adicionais foram conduzidos com a fração PEG isolada e não demonstraram qualquer toxicidade em estudos de dose única e multidoses em ratos e coelhos <sup>(42)</sup>.

### **3.8 Tempo de meia-vida, clearance e área sob a curva**

Além de meia-vida, os parâmetros de AUC, *clearance* e tempo acima de nível de vale são importantes contribuidores para a proteção contra sangramento. Em pacientes com hemofilia A grave, quanto maior o tempo com níveis de FVIII em baixas concentrações, maior o risco de sangramentos espontâneos articulares, conforme citado por Solms, *et al.*, (2020) <sup>(57)</sup>.

Por definição, entende-se que tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) é o período necessário para o decaimento de 50% da concentração plasmática da droga circulante. *Clearance* é caracterizado pela eliminação da droga através do organismo, sendo calculado através da dose/AUC. E por fim, AUC é definida através da área sob concentração plasmática vs curva de tempo com extrapolação do infinito. É uma medida da extensão de biodisponibilidade do medicamento e é calculada através da soma das concentrações da droga vezes a diferença dos tempos dividido por 2 <sup>(96)</sup>.

Sendo assim, quanto maior for o valor de meia-vida, mais tempo a droga ficará circulante até reduzir sua concentração em 50%, assim como quanto menor for o *clearance*, mais lenta será a depuração (eliminação) da droga pelo organismo e maior o tempo circulante. A AUC irá refletir no total de cobertura que o paciente terá frente a concentração *versus* tempo do fator FVIII circulante, ou seja, quanto maior for a área, mais proteção o paciente terá.

A Tabela 6 mostra o tempo de meia vida, o *clearance* e a AUC dos FVIIIr SHL e EHL.

**Tabela 6. Tempo de meia vida, clearance e AUC dos FVIIIr SHL e EHL.**

FVIIIr	Tempo de meia vida (horas)	Clearance (mL/h/kg)	AUC (IU·h/dL per UI/kg)
alfaococogúe (Kogenate® - SHL) <sup>(97)</sup>	14	---	#
alfaococogúe (Advate® - SHL) <sup>(41)</sup>	12 e 13*	4,21 e 3,56*	#
alfaefmooococogúe (Eloctate® - EHL) <sup>(98)</sup>	19	1,95	51,2
alfarurioococogúe pegol (Adynovate® - EHL) <sup>(27)</sup>	14.3	0,0276	#
alfadamooococogúe pegol (Jivi® - EHL) <sup>(55)</sup>	18,5	0,012	81,4

\*pacientes distribuídos de acordo com faixas etárias (12 - <16 anos) e ≥ 16 anos, respectivamente.

# unidade de medida distinta dos demais, portanto não foram avaliados na Tabela.

Segundo Lalezari *et al.*, 2019 <sup>(26)</sup>, o alfadamoctogue pegol apresentou um intervalo médio de infusões de 5,2 dias *versus* 3,5 dias para o alfaruriotocogue pegol e alfaefmorotocogue. Isto demonstra que o alfadamoctocogue pegol é o único produto da classe de EHL que proporciona um número maior de intervalos entre as infusões. Ainda, entre estudos *head-to-head*, Solms, *et al.*, (2020) juntamente à Shah, *et al.*, (2019), demonstraram uma melhora significativamente consistente de farmacocinética para o alfadamoctocogue pegol *versus* os comparadores alfaruriotocogue pegol e alfaefmorotocogue, respectivamente. As melhoras observadas estão relacionadas aos parâmetros de AUC e *clearance*, prolongando o tempo para atingir o vale, além da discreta diferença significativa para a meia-vida. <sup>(57, 101)</sup> Assim, os pesquisadores demonstraram que o tempo médio para chegar a 1% de FVIII foi um incremento de 16h para o alfadamoctogue pegol *versus* alfaruriotocogue pegol, além do perfil de farmacocinética superior, sugerindo que esses pacientes podem se beneficiar de níveis mais altos de FVIII, levando mais tempo para atingir o vale, com infusões menos frequentes de alfadamoctocogue pegol <sup>(57)</sup>.

### 3.9 Preço proposto para a incorporação

**O custo por unidade internacional (UI) de alfadamoctocogue pegol proposto para incorporação é de R\$ 0,98 (sem impostos).** Atualmente, alfadamoctocogue pegol não possui isenção de impostos, porém ressalta-se que, **sendo incorporado ao SUS, faz-se necessária a desoneração dos impostos do alfadamoctocogue pegol**, semelhante a atual tecnologia disponível, bem como os demais fatores de coagulação adquiridos pelo Ministério da Saúde através de licitação ou contratos de exclusividade internacional, ou incidir os impostos sobre o preço ora proposto para incorporação, uma vez que toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos de R\$ 0,98 por UI.

### 3.10 Descrição das tecnologias alternativas

O alfaotocogue, registrado no Brasil com o nome de Hemo-8r ou Advate<sup>®</sup>, é um concentrado de FVIII coagulação de 3<sup>a</sup> geração e com meia-vida de 12 horas <sup>(3, 41)</sup>, preparado por tecnologia de DNA recombinante, utilizando células ovarianas de hamster chinês. O concentrado contém o FVIIIr na forma de pó liofilizado, isento de albumina e de outras proteínas derivadas de plasma humano e possui **meia-vida padrão (SHL)**. O alfaotocogue é indicado na prevenção e controle de episódios hemorrágicos de pacientes com hemofilia A e deve ser administrado via IV <sup>(41, 99)</sup>.



## 4. Revisão sistemática de literatura

### 4.1 Revisão Sistemática de Literatura - Metodologia

#### 4.1.1 Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO (do inglês *Patient, Intervention, Comparator and Outcome*), indicado na Tabela 7, descreve a pergunta de estudo utilizada na identificação das evidências relevantes aos objetivos desta Revisão Sistemática de Literatura (RSL).

**Tabela 7. Estratégia PICO para RSL sobre o valor clínico (eficácia e segurança) de alfadamoctocogue pegol.**

<b>P</b>	Pacientes com idade ≥ 12 anos diagnosticados com hemofilia A e previamente tratados
<b>I</b>	alfadamoctocogue pegol
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento com FVIII (inclui alfaoctocogue, Hemo-8r/ Advate®)</li><li>• Placebo</li></ul>
<b>O</b>	<p><u>Eficácia</u>: desfecho primário – taxa anual de sangramento; desfechos secundários – número de infusões para profilaxia, sob demanda e perioperatório, dor crônica, adesão ao tratamento e comodidade.</p> <p><u>Segurança</u>: incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</p>
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos não-randomizados (estudos Fase II ou III), RSLs, estudos observacionais.

RLS: Revisão sistemática de literatura.

#### 4.1.2 Bases de dados

Com o objetivo de maximizar os resultados de busca encontrados, foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE (via PUBMED): Biblioteca Nacional de Medicina dos USA e Banco de Dados Médicos dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed -<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>;
- LILACS (via BVS): Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe - <http://lilacs.bvsalud.org/>;
- CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados - <https://www.cochranelibrary.com/>;

- Google Scholar. Ferramenta de pesquisa do Google que permite pesquisar em trabalhos acadêmicos, literatura escolar e artigos variados publicados ou não. Pode identificar literatura cinzenta. Busca por meio da triagem das 10 primeiras páginas. <https://scholar.google.com.br/>.

#### 4.1.3 Termos de busca propostos

A Tabela 8 mostra os termos de busca que foram utilizados. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados utilizada.

**Tabela 8. Estratégia de busca - Valor clínico (eficácia e segurança) de alfadamoctocogeu pegol.**

<i>Bases de dados</i>		<i>Estratégia de busca</i>	<i>Resultados (títulos)</i>
<b>PUBMED</b>	População #1	<pre> ((((((((((((((((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR (((("haemophilia as"[All Fields] OR "Hemophilia A"[MeSH Terms]) OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR "hemophilia"[All Fields]) OR "hemophilia as"[All Fields])) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("hemophilia"[All Fields] AND "classic"[All Fields])) OR "hemophilia classic"[All Fields])) OR (((("haemophilia"[All Fields] OR "Hemophilia A"[MeSH Terms]) OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR "hemophilia"[All Fields]) OR "haemophilias"[All Fields]) OR "hemophilias"[All Fields])) OR ((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR "hemophilia a congenital"[All Fields])) OR ((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR "congenital hemophilia a"[All Fields])) OR ((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("congenital"[All Fields] AND "hemophilia"[All Fields])) )) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("hemophilia"[All Fields] AND "congenital"[All Fields])) )) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("classic"[All Fields] AND "hemophilia"[All Fields])) OR "classic hemophilia"[All Fields])) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("classic"[All Fields] AND "hemophilias"[All Fields])) )) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("hemophilias"[All Fields] AND "classic"[All Fields])) )) OR (((("haemophilia"[All Fields] OR "Hemophilia A"[MeSH Terms]) OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR "hemophilia"[All Fields]) OR "haemophilias"[All Fields]) OR "hemophilias"[All Fields])) OR ((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR "autosomal hemophilia a"[All Fields])) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("autosomal"[All Fields] AND "hemophilia"[All Fields])) )) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR </pre>	<b>30.385</b>

		"Hemophilia A"[All Fields] OR ("autosomal"[All Fields] AND "hemophilia"[All Fields]) ) OR (("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) ) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("hemophilia"[All Fields] AND "autosomal"[All Fields]) ) ) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR (("factor"[All Fields] AND "viii"[All Fields]) AND "deficiency"[All Fields]) OR "factor viii deficiency"[All Fields]) OR ((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) ) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR (((("factor"[All Fields] AND "viii"[All Fields]) AND "deficiency"[All Fields]) AND "congenital"[All Fields]) ) ) OR (((("Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "Hemophilia A"[All Fields]) OR ("deficiency"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) AND "viii"[All Fields]) OR "deficiency factor viii"[All Fields])	
	Intervenção #2	Search (((((PEGylated[All Fields] OR PEG[All Fields] OR ("polyethene glycol"[All Fields] OR "polyethylene glycols"[MeSH Terms] OR ("polyethylene"[All Fields] AND "glycols"[All Fields]) OR "polyethylene glycols"[All Fields] OR ("polyethylene"[All Fields] AND "glycol"[All Fields]) OR "polyethylene glycol"[All Fields])) AND ((recombinant[All Fields] AND ("factor viii"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "viii"[All Fields]) OR "factor viii"[All Fields])) OR FVIIIr[All Fields])) OR 94-9027[All Fields]) OR damoctocog[All Fields]) OR JIVI[All Fields]) Sort by: Best Match	<b>124</b>
	Filtro de tipo de estudo #3	Clinical Trial Phase II, Clinical Trial, Phase III, Observational Study, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial.	
	<b>#1 AND #2 AND #3</b>		<b>100</b>
<b>LILACS</b>	População #4	Hemophilia A	<b>28.089</b>
	Intervenção #5	BAY94 9027 OR JIVI OR Damoctocog alfa pegol	<b>1</b>
	<b>#4 AND #5</b>		<b>1</b>
<b>CENTRAL</b>	População #6	Hemophilia A	<b>1.467</b>
	Intervenção #7	BAY94 9027 OR JIVI OR Damoctocog alfa pegol	<b>8</b>
	<b>#6 AND #7</b>		<b>8</b>
<b>CENTRAL</b>	População #8	Hemophilia A	

Intervenção #9	BAY94 9027 OR JIVI OR Damoctocog alfa pegol	
#8 AND #9	Obs. 10 primeiras páginas (100 artigos)	100
<b>Total de estudos</b>		<b>209</b>

#### 4.1.4 Critérios de elegibilidade

##### Critérios de Inclusão:

- Estudos que avaliaram pacientes com idade  $\geq 12$  anos, diagnosticados com hemofilia A e previamente tratados;
- Estudos clínicos fase II e III, ensaios clínicos randomizados (ECRs), RSLs e estudos observacionais;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol.

##### Critérios de Exclusão:

- Estudos que não incluíram pacientes com hemofilia A;
- Estudos que não incluíram o medicamento de intervenção;
- Estudos de revisão narrativa da literatura, resumos de congresso e opiniões de especialistas;
- Estudos observacionais incluindo menos de 10 pacientes;
- Estudos observacionais com tempo de seguimento menor que 24 semanas.

#### 4.1.5 Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada em abril de 2020. Os estudos foram identificados e, em seguida, as duplicatas foram removidas. Foi feita uma triagem da literatura por título e resumo para posterior seleção das publicações a serem incluídas na RSL. As publicações identificadas foram então avaliadas em sua íntegra em relação à sua elegibilidade, com base nos critérios de inclusão/exclusão. Os estudos foram incluídos por um revisor e verificados por outro. Em caso de discordância, a opinião de um terceiro revisor foi solicitada.

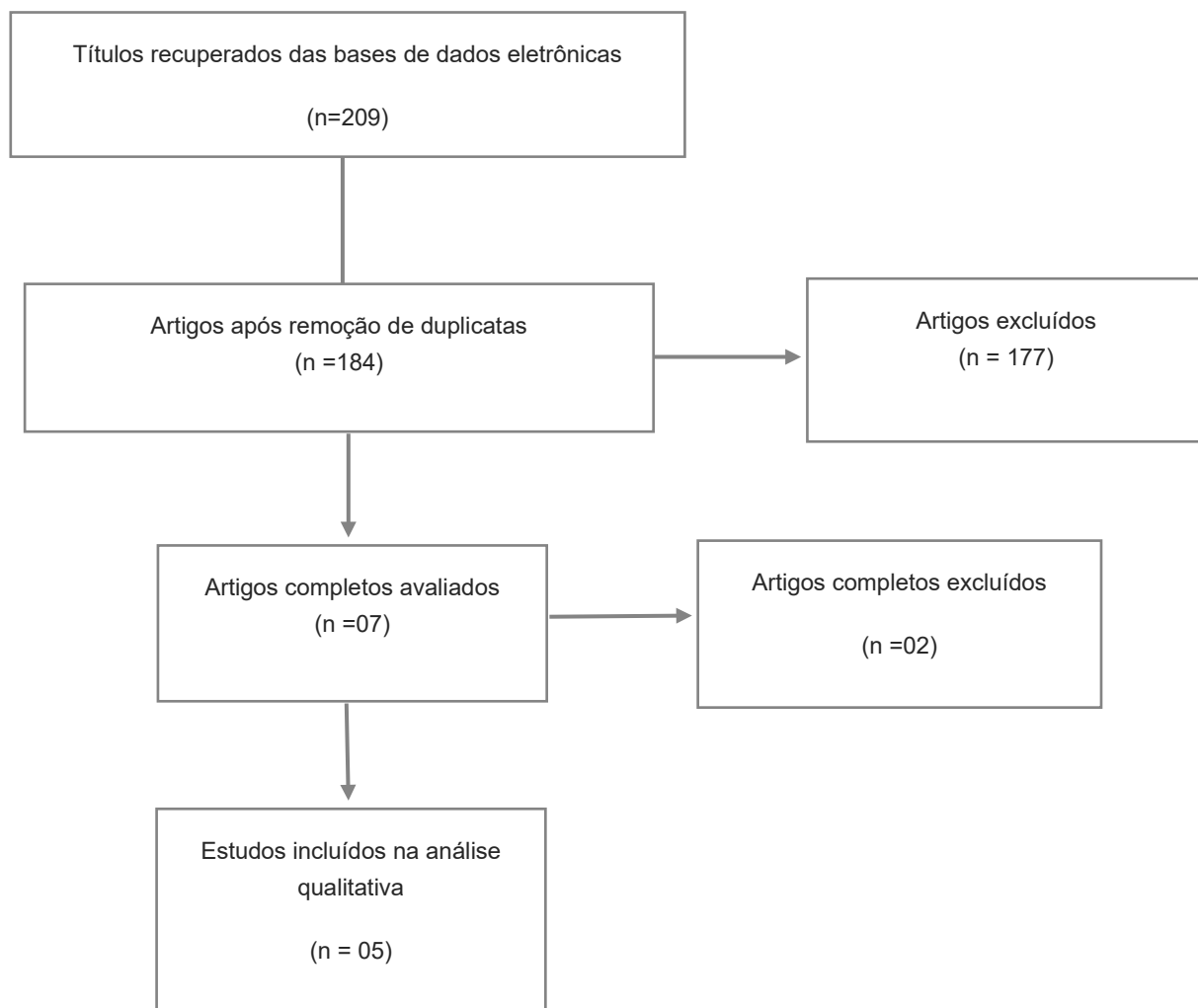
#### 4.1.6 Recuperação e descrição dos estudos

Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão e que não preencheram critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, ou base de dados apropriada. Os dados foram extraídos e descritos por um revisor e checados pelo outro.

#### 4.1.7 Resultados da busca

No total, 209 estudos foram inicialmente identificados nas bases de dados eletrônicas e outras fontes. Destes, 25 estudos foram excluídos por se tratar de duplicatas. Após a leitura dos resumos, dos 184 artigos

rastreados, 177 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Sete artigos foram avaliados em sua íntegra, sendo dois excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Assim, cinco artigos foram selecionados para esta RSL. A Figura 5 ilustra o fluxograma de identificação dos estudos.



**Figura 5. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).**

## 4.2 Descrição dos estudos selecionados

Os cinco estudos incluídos na RSL são descritos abaixo:

### **Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII**

#### *Objetivos do estudo*

Estudar a eficácia e segurança de alfadamocogogue pegol (BAY 94-9027) na profilaxia e tratamento sob demanda de episódios de sangramentos em pacientes com hemofilia A grave.

#### *Desenho do estudo e Metodologia*

Estudo multicêntrico, fase II/III, parcialmente randomizado, aberto, com duração de 36 semanas em homens entre 12 e 65 anos com hemofilia A grave. Pacientes em regime de profilaxia no momento da inclusão no estudo foram elegíveis somente para tratamento profilático. Pacientes em regime sob demanda foram elegíveis para este mesmo regime ou o profilático. Pacientes no esquema profilático foram tratados inicialmente com 25 UI kg<sup>-1</sup> duas vezes por semana, durante um período de *run-in* de 10 semanas para identificação dos pacientes com maior propensão a sangramentos. Pacientes que tiveram  $\geq 1$  sangramentos sem trauma relacionado durante o período de *run-in* foram considerados com alta tendência a sangramentos e, portanto, não foram randomizados. Nestes pacientes, a dose foi modificada para 30-40 UI kg<sup>-1</sup> para alcançar níveis mais altos de FVIII; eles permaneceram no regime de duas doses semanais até o fim do estudo. Pacientes com bom controle de sangramentos ( $\leq 1$  episódio) durante o *run-in* foram randomizados para receber BAY 94-9027 (alfadamocogogue pegol) a cada cinco dias (começando em 45 UI kg<sup>-1</sup>) ou a cada sete dias (dose fixa de 60 UI kg<sup>-1</sup>) por 26 semanas. Alguns pacientes (n=11) com bom controle de sangramento ( $\leq 1$  episódio) durante o *run-in* continuaram com infusões duas vezes por semana até o fim do estudo. Pacientes no esquema de infusão a cada cinco dias poderiam aumentar a dose até 60 UI kg<sup>-1</sup>, caso necessário. Após o aumento da dose, foi permitido uma mudança para o esquema de duas vezes por semana, caso o controle dos sangramentos permanecesse inadequado. Aos pacientes no regime a cada sete dias não foi permitido o aumento de dose, mas eles poderiam aumentar a frequência para uma dose a cada cinco dias. A Figura 6 demonstra o desenho do estudo.

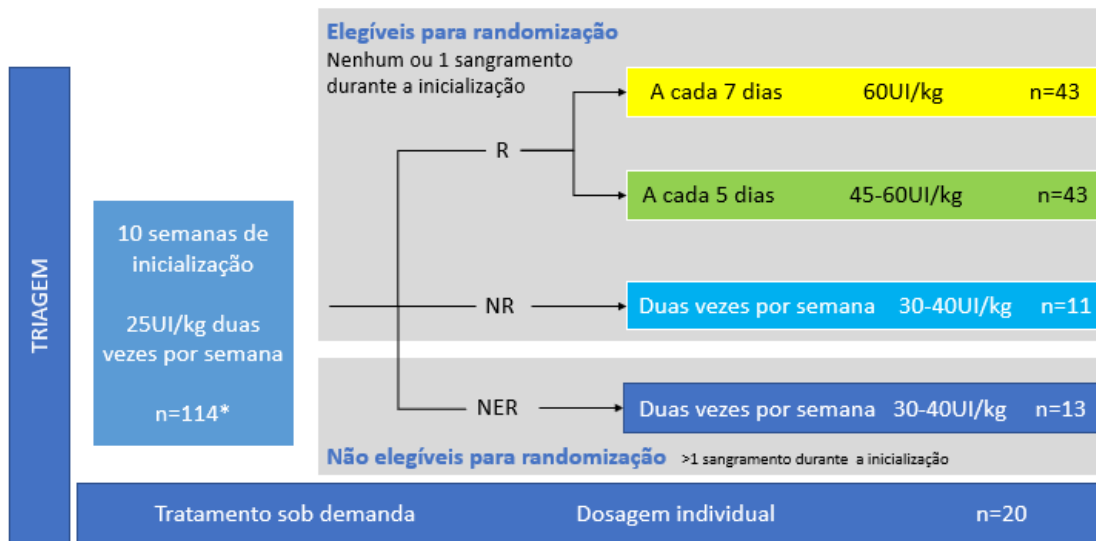


Figura 6. Desenho do estudo PROTECT VIII. Adaptado de Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup>.

### Desfechos

O desfecho primário foi a taxa anual de sangramento (ABR). Desfechos secundários foram o número de infusões para tratar episódios de sangramento e resposta ao tratamento (excelente, boa, moderada ou ruim). A avaliação de segurança incluiu a incidência e gravidade de eventos adversos (EAs) e eventos adversos sérios (EASs). O desenvolvimento de inibidores na linha de base e nas semanas 2, 6, 10, 20 e 36 foi monitorado por meio do método Nijmegen (Bethesda modificado). A presença de anticorpos anti-BAY 94-9027 (alfadamococogue pegol) contra PEG e FVIII foi avaliada na linha de base e nas semanas 2, 6, 10, 20 e 36. Amostras positivas foram analisadas para possível atividade neutralizante contra BAY 94-9027 (alfadamococogue pegol).

### Resultados

Foram incluídos 134 pacientes, no entanto, 2 pacientes no braço de profilaxia foram descontinuados após a primeira dose (retirou consentimento [n=1] e evento adverso [n=1]). No entanto, estes pacientes foram incluídos na avaliação de segurança. Assim, foram incluídos 132 pacientes (n=112 para profilaxia e n=20 sob demanda). Dois outros pacientes do grupo em profilaxia retiraram consentimento durante o período de *run-in*. A duração média  $\pm$  SD (desvio padrão) do estudo foi de 246,7  $\pm$  41,3 dias.

Durante o estudo, ocorreu um total de 702 sangramentos em ambos os grupos de tratamento. A dose média para tratar os sangramentos foi de 33,7  $\pm$  10,4 UI/kg<sup>-1</sup> por infusão e a maior parte dos sangramentos (90,6%) foi tratada com  $\leq$  2 infusões. A média de tempo entre as infusões para tratar os sangramentos foi de 2,1 dias. A maior parte dos pacientes (72,4%) reportou resposta boa ou ótima no tratamento dos sangramentos.

O número mediano de sangramentos espontâneos de articulações e músculos sem traumas relacionados nas primeiras 10 semanas (período de *run-in*) foi similar para os pacientes tratados nos regimes de infusão a cada cinco ou sete dias (0,0 [0,0] sangramentos). Pacientes no regime de infusões duas vezes por semana, mas não randomizados tiveram uma mediana de número de sangramentos 0 [0,0;1,0]. Em contraste, o número de sangramentos nos pacientes tratados duas vezes por semana não elegíveis para a randomização foi de 3,0 (2,0;4,0), nas primeiras dez semanas.

A ABR mediana (quartil [Q1;Q3]) para pacientes tratados duas vezes por semana não elegíveis à randomização (n=13) apresentou melhora após aumento da dose e foi de 17,4 (14,3; 26,0) para 4,1 (2,0; 10,6). A ABR mediana para pacientes randomizados no esquema a cada cinco dias (n=43) foi de 1,9 (0; 4,2), similar aos pacientes elegíveis para randomização, mas que continuaram o tratamento duas vezes por semana (n=11). A ABR mediana para os 32 pacientes (74%) que continuaram o tratamento profilático a cada sete dias até o final do estudo foi de 0,96% (0,0; 4,3).

### *Segurança*

Não foram identificados inibidores de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) durante o estudo. Um paciente testou positivo para um anticorpo não-neutralizante (ANN) de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) na linha de base, mas os anticorpos diminuíram durante o estudo e o paciente testou negativo ao final. Cinco pacientes que testaram negativo para ANN na linha de base, testaram positivo durante o estudo (em diferentes visitas). Nenhum paciente testou positivo por duas visitas consecutivas e todos os pacientes testaram negativo ao final do estudo. O ANN nestes cinco pacientes foi direcionado à PEG e não ao FVIII. Nenhum EA, efeito de dose ou episódio de sangramento foi associado ao ANN nestes pacientes.

Dos pacientes tratados, 74,6% reportaram um ou mais EAs durante o tratamento. Esses EAs foram considerados representativos da população hemofílica em geral. Os EAs mais comuns ( $\geq 5\%$ ) foram: nasofaringite (17,9%), cefaleia (11,9%), artralgia (7,5%), dor nas costas (6%), tosse (6%) e epistaxe (6%). Dois pacientes descontinuaram o estudo por reportarem reações sistêmicas de hipersensibilidade após exposição ao BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol).

### *Conclusão*

Os autores concluíram que BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi eficaz na prevenção de episódios de sangramentos nos três regimes de tratamento e foi efetivo no tratamento de sangramentos. O tratamento foi bem tolerado e nenhum paciente desenvolveu inibidores.

## **Santagostino et al., 2019 <sup>(100)</sup>**

### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) no cenário cirúrgico, em pacientes participando do estudo PROTECT VIII.



### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a Metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Pacientes participando do estudo PROTECT VIII ou que necessitaram de algum tipo de cirurgia de grande porte foram elegíveis para inclusão nesta análise. Cirurgia de grande porte foi definida como: necessidade de anestesia geral, risco de sangramento excessivo, penetração ou exposição de uma grande cavidade, potencial risco de prejuízo físico ou de funções fisiológicas.

Os pacientes foram tratados de acordo com a recomendação padrão para a manutenção dos níveis de FVIII. BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi o único fator recebido desde a cirurgia até a alta hospitalar. Todos os pacientes passaram por avaliação de PK durante as 24 horas anteriores à cirurgia e a decisão em relação às doses e frequência de administração de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi feita com base nestes resultados. Avaliações de PK foram feitas durante a cirurgia e durante as 24 horas posteriores ao procedimento.

### *Desfechos*

A avaliação do cirurgião em relação à hemostasia durante a cirurgia (excelente, boa, moderada ou ruim) foi o desfecho principal. Além disso, foram avaliados: necessidade de transfusão no perioperatório, volume de sangue perdido durante o procedimento e complicações devido a sangramentos secundários. Para dados de segurança, foram avaliados EA, inibidor de FVIII, anti-BAY 94-9027 e anti-PEG.

### *Resultados*

Foram analisados os dados de 26 procedimentos cirúrgicos (procedimentos ortopédicos n=21 e n=5 procedimentos odontológicos) em 20 pacientes com idade entre 13 e 61 anos. A mediana do tempo entre a infusão perioperatória e a primeira infusão de *follow up* foi de 12,3 horas (3,6 - 49,9). Três pacientes, dois submetidos a artroplastia total do joelho e um a sinovectomia e procedimento de Judet, precisaram de transfusão de sangue durante ou imediatamente após a cirurgia. Medicamentos antifibrinolíticos foram utilizados em 12 cirurgias independente de risco de sangramentos e como parte de tratamento padrão. Os níveis de FVIII medidos antes da cirurgia foram consistentes com os níveis previstos pelas medidas de PK pré-operatórias e não houve diferença no perfil de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) durante a cirurgia comparado ao estado de não sangramento. A dose média  $\pm$  desvio padrão (SD) de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) administrada no pré-operatório foi de  $53,2 \pm 5,8$ , mediana 52,9 UI/kg (variação entre 41 UI/kg - 64 UI/kg). Os níveis de FVIII de 6h a 8h pós infusão pré-operatória estiveram dentro dos padrões considerados normais. A dose administrada no dia do procedimento foi  $76,8 \pm 25,4$  UI/kg. A mediana de tempo (variação) entre a infusão pré-operatória e a primeira infusão de *follow up* foi de 12,3 (3,6 - 49,9) horas. Um paciente recebeu a primeira infusão de *follow up* após a conclusão da cirurgia e no período de recuperação; outro paciente foi tratado no período intra-operatório, 3,6 horas após a primeira infusão e 90 minutos após a infusão.

### *Segurança*

Foram reportados 19 EAs sendo, em sua maioria, não relacionados ao tratamento com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol). Três pacientes tiveram EASs, de acordo com o julgamento dos investigadores: um paciente apresentou hematoma subcutâneo no local da cirurgia que foi tratado com uma dose adicional de BAY 94-9027; dois pacientes apresentaram baixa titulação para anticorpos anti-BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol), sendo que um deles já apresentava histórico antes da cirurgia e o outro não se confirmou após a cirurgia. Não ocorreram complicações intraoperatórias e não foram desenvolvidos inibidores após nenhuma das cirurgias. Nenhum evento trombótico foi reportado e nenhum paciente desenvolveu anticorpos anti-BAY 94-9027 ou anti-PEG.

### *Conclusão*

Os resultados do estudo mostraram que o uso de BAY-94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi eficaz e bem tolerado no tratamento de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. Os autores concluíram que BAY-94-9027 (alfadamoctocogue pegol) ofereceu vantagens que facilitaram o manejo dos pacientes durante cirurgias de grande porte como, por exemplo, infusões menos frequentes e redução do consumo de FVIII.

## **Lalezari et al., 2019** <sup>(26)</sup>

### *Objetivos do estudo*

O estudo teve por objetivo descrever a eficácia e segurança da profilaxia com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) durante os 5 anos do estudo de extensão do estudo PROTECT VIII.

### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Pacientes entre 12 e 65 anos com hemofilia A grave e que participaram do estudo PROTECT VIII foram elegíveis para participar no estudo de extensão, recebendo tratamento sob demanda ou de profilaxia nos seguintes regimes: 30 UI/kg a 40 UI/kg duas vezes por semana, 45 UI/kg a 60 UI/kg a cada cinco dias ou 60 UI/kg a cada sete dias. Foi permitida a troca de regime conforme necessidade. As avaliações foram documentadas em prontuário eletrônico e incluíram número e doses de infusão, adesão ao tratamento, episódios de sangramento, características do sangramento, resposta ao tratamento (avaliada pelo investigador como excelente, boa, moderada ou ruim).

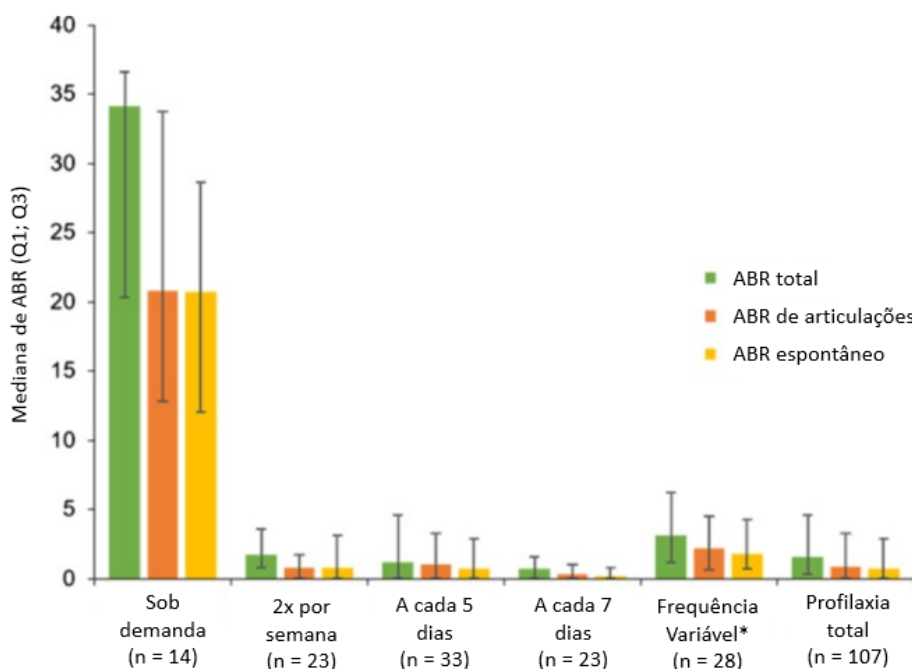
### *Desfechos*

O desfecho primário foi a ABR. Os pacientes foram monitorados a cada seis meses para a ocorrência de EAs, incluindo o desenvolvimento de inibidores.

## Resultados

Foram incluídos 121 pacientes que participaram do estudo PROTECT VIII, sendo 14 para tratamento sob demanda e 107 para profilaxia. A ABR mediana (Q1; Q3) foi de 1,6 (0,3; 4,6) para pacientes recebendo profilaxia e 34,1 (20,3; 36,6) para pacientes em tratamento sob demanda. A ABR para tratamento duas vezes por semana, uma vez a cada cinco dias, uma vez a cada sete dias e frequência variável foi de 1,7 (n=23), 1,2 (n=33), 0,7 (n=23) e 3,1 (n=28), respectivamente. Em relação ao tempo total do estudo, a proporção de pacientes sem sangramentos e sem sangramentos em articulações foi mais alta nos últimos 12 meses do estudo de extensão para o total do grupo em profilaxia (40% e 48,2%, respectivamente) e em todos os regimes de profilaxia, incluindo o tratamento a cada sete dias (64% e 70,6%, respectivamente). Considerando todos os pacientes em profilaxia, 60,4% não apresentaram nenhum episódio de sangramento nos seis meses do estudo.

Dos 1.850 episódios de sangramento reportados durante o estudo de extensão, 94% foram controlados com até duas infusões e 84,8% com apenas uma infusão. A resposta ao tratamento de episódios de sangramento foi semelhante, independente do regime de tratamento: para os pacientes em tratamento sob demanda e em profilaxia 81,1% e 84,6% das respostas de hemostasia, respectivamente, foram avaliadas como excelente ou boa. Ao final desta análise, 34 pacientes estavam em regime de tratamento 2 vezes por semana, 45 pacientes a cada 5 dias e 28 pacientes a cada 7 dias <sup>(26)</sup>. A Figura 7 mostra a taxa de sangramento anual (ABR) em cada braço de regime de tratamento.



**Figura 7. taxa de sangramento anual (ABR) em cada braço de regime de tratamento.**

Fonte: Lalezari *et al.*, 2019 <sup>(26)</sup>.

Regime de frequência variável - Pacientes que mudaram de regime durante o estudo (mudaram para uma frequência mais alta, n = 20; mudaram para uma frequência mais baixa, n = 4; mudaram duas vezes e estavam recebendo sua frequência original na análise interina, n = 4).

### *Segurança*

Durante o período de extensão, nove pacientes (7,4%) apresentaram EAs considerados potencialmente relacionados ao tratamento com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol). Em quatro pacientes, os EAs foram considerados leves (trombocitopenia, calor no local da injeção, aumento de alanina aminotransferase em pacientes com hepatite C, aumento de  $\beta_2$  microglobulina na urina, artralgia e prurido). Em outros quatro pacientes, os EAs foram considerados moderados (edema de medula óssea originalmente reportado como sangramento no joelho, esteatose hepática, função hepática elevada, degeneração do menisco, osteoartrite, eritema multiforme). Um EAS (dor nas costas requerendo hospitalização) foi reportado para um paciente. Três EASs relacionados ao tratamento foram reportados em dois pacientes (1,7%), ambos recebendo tratamento duas vezes por semana: função hepática elevada em um paciente com doença hepática concomitante e um paciente com dois episódios de dor nas costas. Ambos os pacientes foram descontinuados do estudo. Nenhum paciente desenvolveu inibidores contra FVIII.

### *Conclusão*

Os autores concluíram que o tratamento de profilaxia com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi eficaz e seguro em todos os regimes de tratamento.

### **Wells et al., 2019** <sup>(92)</sup>

#### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve por objetivo investigar a importância da frequência das infusões e o potencial benefício de infusões menos frequentes entre os pacientes recebendo tratamento profilático com FVIII de meia-vida estendida (BAY 94-9027).

#### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Pacientes participando no estudo de extensão PROTECT VIII foram convidados a participar deste estudo e descrever suas experiências com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol). Foram realizadas entrevistas semiestruturadas com duração aproximada de 30 minutos e conduzidas por telefone por um investigador treinado e na língua local. Os pacientes foram recrutados em Israel, Holanda e EUA. Os resultados reportados nos questionários foram transcritos para a língua inglesa. A conversa inicial com o participante foi aberta a fim de estabelecer *rapport* e facilitar a resposta espontânea da experiência do paciente com o tratamento para hemofilia A.

### *Desfechos*

Foram avaliadas as respostas dos participantes em relação aos fatores/atributos que influenciavam a satisfação com o tratamento, a perspectiva do participante em relação à meia-vida estendida e redução da frequência de infusões com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol), o impacto da frequência das infusões no gerenciamento da hemofilia A (atividades físicas, saúde no local da infusão, escala e tempo de administração, atividade profissional, saúde emocional e adesão ao tratamento).

### *Resultados*

Foram incluídos 16 pacientes com idade entre 29 e 68 anos, fazendo uso de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol): dois pacientes recebendo tratamento duas vezes por semana; 11 pacientes recebendo uma infusão a cada cinco dias; três pacientes recebendo uma infusão a cada sete dias. Doze pacientes reportaram que a frequência das infusões (além da eficácia) era o atributo que mais influenciava a satisfação com a terapia. A maior parte dos pacientes (n=14) reportou a importância da duração dos efeitos de BAY 94-9027 no organismo quando comparado a outros produtos para reposição de FVIII. Com exceção de um paciente (n=15), todos reportaram que pelo fato de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) possuir duração mais longa, a necessidade de infusões foi menor em comparação com outros tratamentos.

Além da frequência das infusões, a maior parte dos pacientes (n=14) reportou episódios de sangramento menos frequentes com o uso de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) em relação a outros tratamentos. Seis pacientes reportaram razões para não adesão ao tratamento: esquecimento (n=2), não possuir FVIII suficiente (n=1), intencional (n=2) e falta de tempo durante o dia (n=1). A falta de adesão foi associada a doses mais frequentes por um dos pacientes e por ser algo que não era desejado, por outro.

Dois pacientes (no regime de tratamento a cada sete dias) reportaram que não houve mudança na frequência dos episódios de sangramento. Outros atributos reportados foram segurança (n=6), modo de administração (n=6), conveniência no preparo (n=4) e quantidade necessária do produto (n=2).

Os benefícios da redução da frequência de infusão e da duração mais longa dos efeitos do FVIII reportados pelos pacientes incluíram: participação em atividades físicas, menos problemas no local da infusão, menos tempo dedicado às infusões, redução do impacto sobre atividades profissionais e melhora da saúde emocional.

### *Conclusão*

Os autores concluíram que o estudo mostrou uma avaliação positiva por parte dos pacientes em relação às suas experiências com um produto de meia-vida estendida (BAY 94-9027, alfadamoctocogue pegol) e a importância da redução na frequência das infusões para a satisfação dos pacientes em relação ao tratamento e melhor QdV.

**Shah et al., 2019** <sup>(101)</sup>

#### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve como objetivo comparar o perfil farmacocinético de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) ao do FVIII de coagulação recombinante Fc efmoroctocog alfa (FVIIIrFc).

#### *Desenho do estudo e Metodologia*

Estudo com um único centro, randomizado, aberto, dose única e com *cross-over*. Após um período de *wash-out* ( $\geq 3$  dias ou  $\geq 5$  dias para meia-vida padrão (SHL) ou meia-vida estendida (EHL), respectivamente), os pacientes foram randomizados no esquema 1:1 para receberem uma infusão única de 60 UI/kg de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) ou 60 UI/kg de FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa). Em seguida foi feito o *cross-over* para uma infusão única do outro tratamento, com sete dias de *wash-out* entre as doses. A segurança foi avaliada por avaliações clínicas, exames laboratoriais e registro de EAs.

#### *Desfechos*

O desfecho primário foi o perfil farmacocinético. Desfechos de segurança também foram avaliados.

#### *Resultados*

Foram incluídos 18 pacientes entre 18 e 65 anos (média 36 anos) e nenhum deles havia recebido fator VIII EHL previamente. Com exceção dos dados de um paciente considerado como *outlier*, a média geométrica (coeficiente de variação [CV], 95% intervalo de confiança [IC]) da AUC da hora zero à última medida ( $AUC_{last}$ ) foi significativamente mais alta para BAY 94-9027 vs FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa) (2940 [37,8, 2440 - 3550] IU h/dL versus 2360 [31,8, 2010 - 2770] IU h/dL,  $p = 0,0001$ ). Um modelo farmacocinético foi desenvolvido para simular o tempo para alcançar o valor limiar do FVIII. O tempo mediano para 1UI/dL foi aproximadamente 13 horas mais longo para BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) versus FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa) após uma única infusão de 60 IU/kg. Não foi reportado nenhum EA durante o estudo.

#### *Conclusão*

BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) apresentou um perfil farmacocinético superior ao de FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa) e nenhum EA foi reportado durante o estudo.

### **4.3 Avaliação da qualidade metodológica**

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta *Risk of Bias* (ROB) da Cochrane para ensaios clínicos randomizados <sup>(102)</sup>. A maioria dos estudos aqui apresentados derivaram de alguma forma do estudo principal <sup>(46)</sup>, desta forma a análise foi realizada considerando o desfecho primário de cada estudo e os grupos expostos ao medicamento que foram efetivamente randomizados (cinco vs sete dias).

#### **Estudos randomizados (Tabela 9 e Tabela 10)**

- Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> - Desfecho considerado – ABR.
- Shah *et al.*, 2019 <sup>(101)</sup> - Desfecho considerado – parâmetros de PK, incluindo AUC.
- Lalezari *et al.*, 2019 <sup>(26)</sup> - Desfecho considerado – ABR.

Para estudos os estudos não-randomizados foi utilizada a ferramenta New-Castle Ottawa (103).

#### **Estudos não-randomizados (Tabela 11 e Tabela 12)**

- Santagostino *et al.*, 2019 <sup>(100)</sup>
- Wells *et al.*, 2019 <sup>(92)</sup>

**Tabela 9. Caracterização do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane.**

<b>ROB Cochrane</b>	<b>Reding <i>et al.</i>, 2017 <sup>(46)</sup></b>	<b>Shah <i>et al.</i>, 2019 <sup>(101)</sup></b>	<b>Lalezari <i>et al.</i>, 2019 <sup>(26)</sup></b>
<b>Risco de viés de ensaios clínicos randomizados</b>			
<b>Geração da sequência aleatória</b>	O processo de randomização não foi completamente descrito, mencionou que o processo foi realizado em sistema do patrocinador “ <i>sponsor’s randomization management system</i> ”. Características basais do grupo randomizado pareciam balanceadas.	O processo de randomização não estava claramente descrito. Características basais pouco informativas sobre balanceamento entre os grupos.	Pacientes selecionados no estudo Reding <i>et al.</i> , 2017 <sup>(46)</sup> . Desta forma as limitações mencionadas anteriormente se aplicam a este artigo em relação aos domínios avaliados.
<b>Sigilo de alocação</b>	Estudo aberto e não há maiores detalhes sobre o sigilo de alocação.	Estudo aberto e não há maiores detalhes sobre o sigilo de alocação.	Estudo aberto e não há maiores detalhes sobre o sigilo de alocação.
<b>Cegamento de participantes/equipe</b>	Estudo aberto. Eventos de sangramento que compõem o desfecho principal envolvem uma análise do paciente (dispositivo eletrônico) que pode ser inadequada/influenciada.	Estudo aberto.	Estudo aberto. Eventos de sangramento que compõem o desfecho principal envolvem uma análise do paciente (dispositivo eletrônico) que pode ser inadequada/influenciada.
<b>Cegamento do avaliador dos desfechos</b>	Estudo aberto.	Estudo aberto.	Estudo aberto.
<b>Dados incompletos de desfecho</b>	Análise por ITT, adequada após a randomização.	Apesar de não haver maiores dados sobre a randomização, não parece haver dados incompletos que viessem os resultados.	Análise por ITT, adequada após a randomização.



<b>Relato seletivo dos desfechos</b>	É pouco provável que os resultados tenham sido selecionados intencionalmente e de acordo com o protocolo NCT01580293.	É pouco provável que os resultados tenham sido selecionados intencionalmente e de acordo com o protocolo NCT03364998.	É pouco provável que os resultados tenham sido selecionados intencionalmente e de acordo com o protocolo NCT01580293.
<b>Outras fontes de viés</b>	Estudo parcialmente randomizado. Pacientes que receberam tratamento no grupo cinco dias poderiam aumentar a dose, enquanto o que o grupo sete dias, não.	Cross over descrito.	Estudo parcialmente randomizado. Pacientes que receberam tratamento no grupo cinco dias poderiam aumentar a dose, enquanto o que o grupo sete dias, não.

Classificação: Alto risco de viés; Baixo risco de viés; Algumas Preocupações. ITT: Intenção de tratar.

**Tabela 10. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane.**

Estudo	Geração da sequência aleatória	Sigilo de alocação	Cegamento de participante/equipe	Cegamento do avaliador dos desfechos	Dados incompletos de desfecho	Relato seletivo dos desfechos	Outras fontes de viés
Reding <i>et al.</i> , 2017 <sup>(46)</sup>	-	?	+	+	-	-	?
Shah <i>et al.</i> , 2019 <sup>(101)</sup>	?	?	+	+	-	-	?
Lalezari <i>et al.</i> , 2019 <sup>(26)</sup>	-	?	+	+	-	-	?

Alto risco de viés: +; Baixo risco de viés: -; Risco de viés incerto: ?.

Com exceção de um estudo incluído na RSL (Shah *et al.*, 2019) <sup>(101)</sup> e outro incluído como evidências adicionais (Solms *et al.*, 2020) <sup>(57)</sup>, não foram encontrados estudos randomizados comparando o alfadamocogogue pegol a outros FVIII. No entanto, desenhos de estudo para doenças raras, incluindo a hemofilia A, podem requerer abordagens diferentes e podem sofrer adaptações, considerando as particularidades da doença <sup>(15)</sup>. Assim, desenhos específicos ou análises de amostras pequenas nos estudos de hemofilia são esperados e não constituem um fator de limitação relevante <sup>(15)</sup>. **O fato de que a maior parte dos estudos incluídos na RSL não são randomizados é inerente às limitações metodológicas decorrentes dos aspectos epidemiológicos da doença, tendo em vista que são estudos de braço único (single arm) e com uma população pequena. Além disso, sendo estudos de braço único, o cegamento não se aplica. Ainda, os desfechos investigados na hemofilia são objetivos (sangramento), o que minimiza o viés da falta de cegamento.**

**Tabela 11. Caracterização do risco de viés dos ensaios clínicos não-randomizados incluídos, utilizando a ferramenta NewCastle-Ottawa.**

NEW-CASTLE OTTAWA	Santagostino <i>et al.</i> , 2019 <sup>(100)</sup>	Wells <i>et al.</i> , 2019 <sup>(92)</sup>
<b>Risco de viés de estudo de coorte (adaptado se estudo não comparado)</b>		
<b>Domínio 1: SELEÇÃO</b>	Coorte de pacientes submetidos a cirurgia que poderiam ou não estar no estudo multicêntrico PROTECT VIII. Paciente estava em uso profilático do tratamento em questão, por isso desfecho não antecede a exposição. Critério adequado para caracterizar a doença (FVIII:C < 1%).	Coorte de pacientes do estudo multicêntrico PROTECT VIII com o objetivo de avaliar por meio de entrevistas o impacto na frequência de infusões. Não estava claro se todos os pacientes de Israel, Holanda e EUA foram recrutados. Pacientes com diagnóstico de hemofilia grave e em uso profilático do medicamento.
<b>Domínio 2: COMPARABILIDADE</b>	Para o desfecho mediana do tempo entre infusões, não houve qualquer tipo de ajuste, apesar de diversos fatores que podem influenciar na medida final (ex: tipo de cirurgia, transfusão ou anemia antes da cirurgia, etc).	Desfecho com relato dos dados de forma qualitativa, este domínio não se aplica.
<b>Domínio 3: DESFECHO</b>	Desfecho avaliado por tempo correto e não houve perdas, porém foi aberto.	Desfecho avaliado de forma acurada. Não parece ter havido perdas e o cegamento não se aplica neste caso.

Tabela 12. Descrição da avaliação do risco de viés para cada domínio, pela ferramenta NewCastle-Ottawa.

NEW-CASTLE OTTAWA	Santagostino <i>et al.</i> , 2019 <sup>(100)</sup>	Wells <i>et al.</i> , 2019 <sup>(92)</sup>
<b>Risco de viés de estudo de coorte</b> (adaptado se estudo não comparado)		
<b>Domínio 1: SELEÇÃO (****)</b>	***	**
- Representatividade dos casos	(75%)	(50%)
- Seleção dos não expostos		
- Determinação da exposição		
<b>Domínio 2: COMPARABILIDADE (**)</b>	0	NA
- Comparabilidade da coorte com base no design e análise (ajuste confundidores)	(0%)	
<b>Domínio 3: DESFECHO (***)</b>	**	**
- Determinação do desfecho	(67%)	(67%)
- Seguimento suficiente		
- Adequação de acompanhamento da coortes		
<b>Avaliação qualidade global do estudo</b> (adaptação)	5/9 (56%)	4/7 (57%)
<b>PONTUAÇÃO MÁXIMA = 9 ESTRELAS</b>		

#### 4.4 Evidências adicionais

Dentre os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão na RSL e, portanto foram excluídos, cinco foram considerados como evidências adicionais e são descritos abaixo, sendo todos eles estudos de extensão do estudo PROTECT VIII <sup>(46)</sup>. Outras evidências consideradas relevantes e publicadas após a data de pesquisa da presente revisão sistemática também foram incluídos como evidências adicionais para análise.

#### Lalezari *et al.*, 2018 <sup>(104)</sup>

##### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve por objetivo avaliar a QdV de pacientes com hemofilia A antes e após o tratamento sob demanda ou em profilaxia com BAY 94-9027.

##### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Neste estudo foi avaliada a QdV na linha de base e na semana 36 por meio do *Hemophilia Quality of Life Measure for Adults* (Haemo-QdV-A) e pelo *Health Utility Index Mark 2* (HUI2). Para ambas as ferramentas, as pontuações mais altas significam melhor QdV.

### *Desfechos*

A QdV foi avaliada por meio das ferramentas Haemo-QdV-A e HUI2 e incluiu domínios como funcionamento físico, funções, preocupações, consequências dos sangramentos, impacto emocional, inquietações em relação ao tratamento.

### *Resultados*

Foram incluídos 117 participantes do estudo PROTECT VIII com idade mediana de 35 anos (12 a 62 anos). As pontuações no Haemo-QdV-A foram mais baixas para os pacientes previamente tratados sob demanda comparados aos pacientes tratados em regime de profilaxia. Na semana 36, foi observada uma melhora significativa na QdV de pacientes em regime de profilaxia, independente do regime de tratamento anterior. Não foi observada melhora na QdV dos pacientes tratados em regime sob demanda. A mediana da pontuação total foi mais alta na semana 36 comparada à linha de base em todos os regimes de profilaxia (duas vezes por semana, a cada cinco ou sete dias). A melhora mais significativa foi observada nos pacientes que mudaram do tratamento sob demanda para o regime em profilaxia a cada sete dias.

Não houve diferença significativa nas pontuações do HUI2 na linha de base em relação ao tratamento sob demanda ou o regime em profilaxia. A diferença mínima significativa (MID) foi excedida em pacientes tratados previamente sob demanda e que receberam o regime em profilaxia a cada sete dias.

### *Conclusão*

Os autores concluíram que a QdV dos pacientes com hemofilia A melhorou durante o tratamento em regime de profilaxia com BAY 94-9027. A melhora mais significativa ocorreu no grupo de pacientes recebendo profilaxia a cada sete dias e que havia sido previamente tratado sob demanda. Os desfechos reportados pelos pacientes demonstraram que o uso de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) em regime de profilaxia e com menor frequência de infusões está associado a benefícios reais para o paciente.

## **Miesbach *et al.*, 2019 <sup>(105)</sup>**

### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve por objetivo avaliar as taxas de sangramento (eficácia) e a segurança do tratamento profilático com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) no estudo PROTECT VIII e extensão, com base na presença ou ausência de comorbidades de interesse.

### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Foram elegíveis para inclusão neste estudo, pacientes que participaram do estudo PROTECT VIII e sua extensão, com ou sem comorbidades. As comorbidades de interesse foram:

infecção pelo HIV, infecção por hepatite B (HBV) ou HCV, fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia).

#### *Desfechos*

Foi avaliada a ABR e a segurança de BAY 94-9027.

#### *Resultados*

Um total de 104 pacientes recebendo BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) em regime de profilaxia durante o estudo principal e extensão (*cut-off* janeiro de 2018) foi incluído nesta análise. A idade média dos pacientes foi de 34,3 anos ( $\pm$  13) e a mediana de episódios de sangramento nos 12 meses anteriores à inclusão foi sete (2;15), sendo que a maior parte dos pacientes (72,1%) teve sangramento nas articulações na linha de base. Antes do estudo, 22 pacientes (21,2%) estavam recebendo tratamento sob demanda e 82 estavam em regime regular profilático.

A maior parte dos pacientes (n=66, 63,5%) apresentava pelo menos uma comorbidade de interesse: infecção crônica por HCV (60,6%), infecção aguda por HCV (39,4%), infecção por HBV (30,3%), hipertensão (25,8%), hiperlipidemia (10,6%), infecção por HIV (7,6%) e hipertrigliceridemia (3%). Os pacientes com comorbidades de interesse eram mais velhos e possuíam mediana de ABR em articulações (JABR) mais alta nos últimos 12 meses anteriores ao estudo. A ABR mediana pré-estudo era de seis e sete nos pacientes com e sem comorbidades, respectivamente, e decresceu para 2,9 e 1,5, respectivamente, durante o estudo principal e ainda mais no estudo de extensão (1,8 e 1,2, respectivamente). Em todos os pacientes com comorbidades de interesse, uma melhora significativa na ABR mediana foi observada durante o estudo e foi mantida ou melhorou no estudo de extensão.

#### *Segurança*

Pacientes com comorbidades de interesse tiveram um número semelhante de EAs relacionados ao tratamento em estudo (10,6% vs 23,7%). EASs foram reportados para 39,4% de pacientes com comorbidades de interesse vs 28,9% em pacientes sem comorbidades de interesse; 1,5% dos pacientes com comorbidades de interesse e 2,6% dos pacientes sem comorbidades de interesse descontinuaram o tratamento devido a EAs durante o estudo principal e a extensão.

#### *Conclusão*

A maior parte dos pacientes (63,5%) do estudo PROTECT VIII tinha pelo menos uma comorbidade de interesse. Os resultados deste estudo *post hoc* mostraram que o uso prolongado de BAY 94-9027 como profilaxia ofereceu excelente controle de episódios de sangramento e foi bem tolerado por pacientes com hemofilia A grave com comorbidades de interesse (HIV, HBV, HCV e fatores de risco para doenças cardíacas).

**Pabinger et al., 2019** <sup>(106)</sup>

*Objetivos do estudo*

Este estudo teve por objetivo avaliar a ABR, JABR e consumo de FVIII no estudo PROTECT VIII.

*Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Este estudo calculou a ABR, a JABR e o consumo de FVIII nos últimos 12 meses do estudo de extensão do estudo PROTECT VIII.

*Desfechos*

Os desfechos de interesse deste estudo foram ABR, JABR e consumo de FVIII.

*Resultados*

O estudo principal PROTECT VIII e sua extensão incluíram, respectivamente, 110 e 107 pacientes. Os 107 pacientes incluídos no estudo principal e em sua extensão tiveram uma mediana de exposição ao tratamento de 255 dias (248; 259). Para pacientes em profilaxia, a média de ABR no estudo principal, de extensão e nos últimos 12 meses da extensão foi de 2,1, 1,6 e 1 para regimes 2 vezes por semana, a cada 5 dias e 1 vez a cada 7 dias, respectivamente. A JABR correspondente foi de 1,9, 0,9 e 1, respectivamente. O consumo de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi similar em ambos os períodos de estudo (principal e extensão). Os pacientes sob regime de tratamento de uma vez a cada sete dias tiveram mediana de ABR e JABR de 0 nos últimos 12 meses de tratamento.

*Conclusão*

Os autores concluíram que o intervalo de tratamento estendido em regime profilático com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi eficaz para manter baixas taxas de sangramento sem aumentar a dose de FVIII.

**Reding et al., 2019** <sup>(107)</sup>

*Objetivos do estudo*

Explorar resultados de eficácia e segurança de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) em pacientes que completaram  $\geq 5$  anos de tratamento no estudo PROTECT VIII.

*Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup> – Estudo PROTECT VIII. Pacientes em profilaxia que fizeram troca de regime de tratamento após os primeiros sete dias no estudo de extensão, foram analisados juntamente com os pacientes em frequência variável de tratamento.

### *Desfechos*

Foram analisados os desfechos de ABR, JABR e de segurança.

### *Resultados*

Trinta e três pacientes completaram  $\geq 5$  anos de estudo. O número mediano de infusões foi 363 (272 a 548) e a média anual de consumo do FVIII foi de 3385 (2732 a 5053) UI/kg. A ABR mediana foi de 2 (0 a 15) no período total do estudo e de 1 (0 a 12) para o ano final. A JABR correspondente foi de 1 e 0, respectivamente. EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 18,2% dos pacientes.

### *Segurança*

Nenhum paciente apresentou EAS e nenhum paciente desenvolveu inibidores.

### *Conclusão*

A eficácia de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi mantida durante o estudo de extensão. Os autores concluíram que este estudo de longa duração deu suporte ao benefício do tratamento com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) para pacientes com hemofilia A grave.

## **Batt et al., 2019** <sup>(108)</sup>

### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve por objetivo fazer uma comparação indireta ajustada por correspondência dos desfechos de eficácia e utilização semanal de UI do estudo com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) (PROTECT VIII) e outros agentes de reposição do FVIII, FVIIIr Fc (efmorocotocog alfa), BAX 855 (rurioctocog alfa pegol) e rAHF-PFM (alfaotocogue).

### *Desenho do estudo e Metodologia*

Dados de ABR, porcentagem de pacientes sem sangramentos e taxa de utilização do agente de reposição foram obtidos do estudo PROTECT VIII e comparados com os dados publicados dos agentes FVIIIr Fc (efmorocotocog alfa - EHL), BAX 855 (alfarurioctocogue - EHL) e rAHF-PFM (alfaotocogue - SHL). Para garantir a comparabilidade entre as populações dos estudos, critérios-chave de inclusão e exclusão foram aplicados à população do estudo PROTECT VIII de modo que a população deste estudo e do comparador fossem semelhantes.

Foi utilizada a metodologia de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC, do inglês *Matching-Adjusted Indirect Comparison*). O estudo seguiu as recomendações PRISMA para RSLs. Para o comparador FVIIIr Fc (efmorocotocog alfa - EHL), os dados do estudo A-LONG foram utilizados. Para o BAX 855 (alfarurioctocogue - EHL), foram utilizados os dados do braço de profilaxia do estudo PROLONG-ATE e para o

rAHF-PFM (alfaocotocog - SHL), as análises dos dois estudos publicados em 2004 e 2012. As análises foram conduzidas separadamente devido a diferenças nos cálculos de ABR.

#### *Desfechos*

Os desfechos de interesse deste estudo foram a ABR, a porcentagem de pacientes sem sangramentos e a utilização do FVIII.

#### *Resultados*

A média da taxa de utilização de BAY 94-9027 (alfadamocotocog pegol - EHL) foi significativamente mais baixa em comparação com FVIIIr Fc (efmorocotocog alfa - EHL) ( $p < 0,01$ ). A mediana da taxa de utilização de BAY 94-9027 (alfadamocotocog pegol - EHL) foi mais baixa que BAX 855 (alfaruriocotocog - EHL) (64,3 vs 87,4) e rAHF-PFM (alfaocotocog - SHL) (estudo de 2004, 64 vs 107,5 e 2012, 63,6 vs 109,9). A média de ABRs e porcentagem de pacientes sem sangramentos foi similar entre BAY 94-9027 (alfadamocotocog pegol - EHL) e comparadores, sem diferença estatisticamente significativa.

#### *Conclusão*

O alfadamocotocog pegol (BAY 94-9027 - alfadamocotocog pegol - EHL) demonstrou ABR similar à dos comparadores EHL e SHL (produtos com meia-vida padrão e meia-vida estendida) na análise MAIC, com menor taxa de utilização que todos os comparadores avaliados: FVIIIr Fc (efmorocotocog alfa - EHL), BAX 855 (alfaruriocotocog - EHL) e rAHF-PFM (alfaocotocog - SHL).

### **Solms *et al.*, 2020 <sup>(57)</sup>**

#### *Objetivos do estudo*

Este estudo teve como objetivo fazer uma comparação direta entre a PK de dois agentes peguilados de meia-vida estendida: o alfadamocotocog pegol e o alfaruriocotocog pegol.

#### *Desenho do estudo e Metodologia*

Estudo aberto, randomizado, de dose única e com *cross-over*. Foram elegíveis pacientes do sexo masculino entre 18 e 65 anos. Após um período de *wash-out*  $\geq 3$  dias para pacientes em uso de FVIII de meia-vida padrão e  $\geq 5$  dias para pacientes em uso de FVIII de meia-vida estendida, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber 50 UI/kg de alfadamocotocog pegol ou de alfaruriocotocog pegol, seguido de *cross-over* recebendo o outro produto após um período de 7 a 28 dias de *wash-out* entre as doses. Ambos os tratamentos foram infundidos via IV, em aproximadamente 10 minutos. Amostras de plasma foram coletadas pré-dose e 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a infusão de cada droga.



### *Desfechos*

Foram avaliadas a AUC da hora zero até o último ponto ( $AUC_{0-t_{last}}$ ), AUC normalizada para a dose atual por peso corporal ( $AUC_{norm}$ ), concentração máxima ( $C_{max}$ ), normalizada ( $C_{max, norm}$ ),  $t_{1/2}$ , *clearance* (CL), tempo médio de *residence* (MRT), volume de distribuição em repouso ( $V_{ss}$ ) e recuperação incremental. A segurança foi avaliada pelo registro de eventos adversos (EA) e eventos adversos sérios (EAS). Foram avaliados também o desenvolvimento de inibidores de FVIII e anticorpos anti-PEG.

### *Resultados*

Foram randomizados 18 pacientes com idade média de 33,5 anos. Devido a diferenças no lote dos medicamentos utilizados no estudo, as doses medianas reais administradas foram 54,3 UI/kg para alfadamococogue pegol e 61,4 UI/kg para alfaruriococogue pegol. Com base na dosagem real, uma média geométrica significativamente maior (coeficiente de variação [% CV]) foi observada uma AUC para alfadamococogue (43,8 h kg/dL [44,0]) *versus* alfaruriococogue pegol (36h kg/dL [40,1, P = 0,0004]). Com base na modelagem farmacocinética da PK, o tempo médio para atingir 1 UI/dL foi 16h a mais para o alfadamococogue em comparação com alfaruriococogue pegol, incluindo maior AUC, meia-vida estendida e maior mediana de tempo para alcançar 1% de FVIII.

### *Segurança*

Nenhum evento adverso ou qualquer sinal de imunogenicidade foi observado.

### *Conclusão*

O alfadamococogue apresentou uma PK superior ao alfaruriococogue pegol.

## **Oldenburg *et al.*, 2020 <sup>(109)</sup>**

### *Objetivos do estudo*

Reportar os dados finais de segurança de BAY 94-9027 (alfadamococogue pegol), incluindo EAs relacionados ao tratamento (TEAs) e marcadores de função renal e hepática em pacientes que participaram da extensão do estudo PROTECT VIII.

### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup>.

### *Desfechos*

Foram analisados os desfechos de eventos adversos emergentes ao tratamento (TEAs), marcadores laboratoriais e o desenvolvimento de inibidores.

### *Resultados*

A mediana de acompanhamento na extensão do estudo foi de 3,2 (0,1 – 6,3) anos com uma mediana de 175 (9 – 621) dias de exposição. Trinta e seis pacientes tiveram > 5 anos de tratamento com BAY 96-9027 no total. Durante a extensão, 10 pacientes (71,4%) sob demanda e 86 pacientes (80,4%) em profilaxia reportaram TEAs. Dez pacientes reportaram TEAs (tipos mais comuns: distúrbios muscoesqueléticos [n=4] e resultados laboratoriais anormais [n=3]). SAEs relacionados ao medicamento ocorreram em 2 (1,7%) pacientes (elevação da função renal e dor nas costas migratória), ambos levando a descontinuação do uso do medicamento. Na visita final do estudo os pacientes demonstraram níveis semelhantes de função renal e hepática em relação à linha de base. Nenhum paciente desenvolveu inibidor ao FVIII. Não foram reportadas nenhuma morte ou eventos trombóticos (incluindo microangiopatia trombótica).

### *Conclusão*

O estudo demonstra que BAY 94-9027 (alfadamocotocogue pegol) foi bem tolerado durante a extensão do estudo PROTECT VIII e nenhum paciente desenvolveu inibidores ao FVIII. Baixos níveis de TEAs e alterações inespecíficas de marcadores de função renal e hepática foram detectados durante os  $\geq 5$  anos de acompanhamento.

## **Holme *et al.*, 2020 <sup>(110)</sup>**

### *Objetivos do estudo*

Explorar resultados de eficácia e segurança de BAY 94-9027 (alfadamocotocogue pegol) em pacientes em profilaxia que completaram  $\geq 5$  anos de tratamento no estudo PROTECT VIII.

### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding *et al.*, 2017 <sup>(46)</sup>.

### *Desfechos*

Foram analisados os desfechos de ABR, JABR e de segurança.

### *Resultados*

Trinta e seis pacientes completaram  $\geq 5$  anos de estudo (mediana 6,2 [5,0 – 7,0]) em profilaxia com BAY-949027, com uma mediana de 428 [293 - 698] dias de exposição. A mediana anual de consumo do FVIII foi de 3.332 (3144 - 3991) UI/kg e a ABR mediana foi de 1,1 (0,4 – 2,1) no período total do estudo. A JABR correspondente foi de 0,9 (0,4 – 1,7) e os sangramentos espontâneos foram 0,5 (0,1 – 1,4).

### *Segurança*

EAs não graves relacionados ao tratamento ocorreram em 5 (13,9%) pacientes. Nenhum paciente desenvolveu inibidores. Não foram reportadas mortes ou eventos trombóticos.

### *Conclusão*

A eficácia de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi mantida durante os  $\geq 5$  anos de profilaxia usando esquemas infusionais que melhor se adequaram às necessidades dos pacientes. Os autores concluíram que o estudo suporta o perfil favorável de risco-benefício do BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) e seu uso como opção de tratamento para pacientes com hemofilia A grave.

## **Reding et al., 2020 <sup>(111)</sup>**

### *Objetivos do estudo*

Explorar resultados de eficácia da profilaxia a longo prazo de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol), particularmente em sangramentos em articulações (JABR) em pacientes com hemofilia A.

### *Desenho do estudo e Metodologia*

O desenho do estudo PROTECT VIII e a metodologia estão descritos na seção 4.1.8 - Reding et al., 2017 <sup>(46)</sup>.

### *Desfechos*

Foram analisados os desfechos de ABR e JABR.

### *Resultados*

Cento e sete pacientes foram tratados em regime profilático por uma mediana de acompanhamento de 3,2 (0,1 – 6,3) anos. A mediana de ABR total durante a extensão foi de 1,5 (0,4 – 4,8) e JABR foi de 0,9 (0,0 – 3,4). A média de ABR espontâneos durante a extensão foi de 0,8 (0,0 – 2,9). Ao longo da extensão, 20,6% dos pacientes em profilaxia apresentaram zero sangramento, onde 29,9% tiveram zero sangramento em articulações. Nos últimos seis meses de extensão (n=96), 50,0% e 58,3% dos pacientes tiveram zero sangramento total e articulares respectivamente.

### *Conclusão*

Dados deste estudo de fase 2/3 e sua extensão demonstram que a profilaxia com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) é eficaz em adultos com hemofilia A grave em intervalos de infusões de até sete dias, resultando em uma baixa incidência de sangramentos articulares com o uso a longo prazo.

## 5. Avaliação econômica de alfadamoctocogue pegol

### 5.1 Resumo da avaliação econômica

A Tabela 13 mostra o resumo do estudo de avaliação econômica de alfadamoctocogue pegol. O desenvolvimento da análise foi realizado de acordo com a Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil <sup>(112)</sup>.

**Tabela 13. Resumo da avaliação econômica.**

Questão específica	
Qual é a diferença de custos no tratamento em profilaxia secundária de pacientes com hemofilia A com idade $\geq$ 12 anos, sem inibidor e previamente tratados com alfadamoctocogue pegol <i>versus</i> alfaoctocogue, considerando o horizonte temporal até o final da vida e a perspectiva do SUS?	
Construção da questão	
População em estudo	Pacientes com hemofilia A com idade $\geq$ 12 anos, em profilaxia secundária, sem presença de inibidores e previamente tratados
Intervenção	alfadamoctocogue pegol
Comparação	alfaoctocogue
Desfecho	Diferença de custo de tratamento profilático
Perspectiva	SUS em âmbito federal (Ministério da Saúde)
Horizonte temporal	Até o final da vida
Estrutura	Análise de custo-minimização
Custos	Aquisição da droga (tratamento profilático e manejo de intercorrências hemorrágicas durante tratamento profilático), monitoramento do paciente, cirurgias e recursos hospitalares

## 5.2 Comparador

A escolha do comparador foi baseada nas Diretrizes Metodológicas De Avaliação Econômica da CONITEC. De acordo com a diretriz, “sempre que possível, recomenda-se que a estratégia de intervenção sob comparação seja a mais utilizada pelo SUS para aquela situação clínica” <sup>(112)</sup>.

Conforme exposto anteriormente, em 2013, o fator VIII de coagulação recombinante, alfaoctocogue (SHL), foi desenvolvido pela empresa Hemobrás por meio de uma parceria de desenvolvimento produtivo e disponibilizado pelo SUS para pacientes com hemofilia A. O ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013 <sup>(60)</sup> apresenta regras referentes a utilização do FVIIIr SHL para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde:

- “2. A fim de promover melhorias no Programa de Coagulopatias, informamos que está autorizado a dispensação de Fator VIII recombinante para pacientes com idade inferior a 30 anos para o tratamento da Hemofilia A” <sup>(60)</sup>;
- “4. Reiteramos que os pacientes que iniciarem o uso do Fator VIII recombinante em suas terapias medicamentosas deverão continuar o uso prioritário deste pró-coagulante, mesmo após completarem 30 anos a partir da data deste informe. É recomendável que não seja descontinuado o uso do Fator VIII recombinante, nem haja o uso concomitante com o Fator VIII plasmático” <sup>(60)</sup>;
- “6. O uso de Fator VIII de origem recombinante no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde não está preconizado para os pacientes com idade superior a 30 anos. Qualquer excepcionalidade que justifique o uso do Fator VIII recombinante em pacientes com mais de 30 anos, somente poderá ser considerada, após avaliação da Comissão de Assessoramento Técnico às Coagulopatias (CAT-Coagulopatias) do Ministério da Saúde, quando for o caso, e autorização da CGSH” <sup>(60)</sup>.

O alfadamococogue pegol (EHL) é indicado para o tratamento de pacientes com hemofilia A com idade  $\geq 12$  anos, previamente tratados <sup>(42)</sup>. Foi considerado que pacientes acima de 12 anos já são tratados com o alfaoctocogue (SHL) <sup>(60)</sup>, uma vez que, de forma geral, os pacientes são diagnosticados ainda na infância <sup>(7)</sup>. Desta forma, considerou-se que, a partir dos 12 anos, estes pacientes seriam elegíveis à migração para o tratamento com alfadamococogue pegol (EHL), ou poderiam se manter no tratamento com o alfaoctocogue (SHL).

Conforme mencionado anteriormente, estudos demonstram que inibidores raramente se desenvolvem após os primeiros 150 a 200 DE <sup>(13, 22-24)</sup> e não foram reportados desenvolvimento de inibidores no estudo de extensão do PROTECT VIII <sup>(26)</sup>. Desta forma, consideram-se apenas pacientes a partir de 12 anos e sem inibidores para esta avaliação.

Portanto, o comparador para a análise em questão foi o alfaoctocogue (SHL), produto disponível no SUS e que contempla o tratamento da população elegível à alfadamococogue pegol (EHL), pacientes com hemofilia A sem inibidores a partir de 12 anos.

### 5.3 Painel Delphi

Visando identificar necessidades não atendidas no tratamento atual dos pacientes de hemofilia A, perfis de pacientes que poderiam se beneficiar de um tratamento com fator VIII recombinante de longa ação e com o intuito de obter dados sobre a prática clínica que permitissem a elaboração de uma avaliação econômica robusta, foi conduzido um Painel Delphi com 7 especialistas no tratamento de coagulopatias dos principais centros de hematologia do Brasil.

A técnica Delphi é uma metodologia que busca obter um consenso sobre opiniões de um grupo de entrevistados especializados sobre um tema, por meio de uma série de questionários estruturados cujas respostas retornam aos entrevistados de forma resumida para que os participantes consigam visualizar quais foram as respostas do grupo e atingir um consenso <sup>(113)</sup>. O Painel Delphi foi conduzido conforme as definições das Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde <sup>(114)</sup>, bem como a diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil <sup>(115)</sup> e encontra-se descrito em mais detalhes no Anexo 3.

O Painel Delphi identificou necessidades não atendidas do tratamento atual que levaram ao apontamento de perfis prioritários que se beneficiariam do tratamento com um FVIIIr de longa ação, como **pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão e com alta atividade diária. De acordo com as especialistas, estes perfis representariam de 30 a 40% dos pacientes acima de 12 anos.**

Uma busca na literatura demonstrou que apesar de todo o avanço no tratamento dos pacientes com hemofilia, ainda existem desafios e lacunas que impedem a eliminação completa de todo sangramento articular (a depender do fenótipo sangrador de cada paciente, do tipo de tratamento escolhido e da adesão ao tratamento, por exemplo.), sendo que a deterioração articular progressiva pode continuar em alguns indivíduos ao longo da vida <sup>(12)</sup>. Alguns desses desafios podem ser resolvidos com fatores VIII recombinantes com meia-vida estendida (longa duração), uma vez que podem melhorar a adesão aos regimes de profilaxia por meio de esquemas de infusão mais convenientes, enquanto mantêm os níveis plasmáticos por mais tempo quando clinicamente necessário e permitindo uma melhor adaptação ao fenótipo do paciente e sua variabilidade farmacocinética <sup>(12)</sup>.

A dosagem de profilaxia é baseada na individualização do tratamento, onde um dos pilares a ser avaliado é a farmacocinética (PK), que difere para cada paciente e tem por objetivo manter não só um pico de recuperação de FVIII adequado como também um vale apropriado, para evitar o sangramento nos pacientes. <sup>(36, 46, 48, 49)</sup> Os fatores de risco que corroboram para sangramento e doença articular podem ser divididos entre alto e baixo risco *versus* biológico e meio ambiente. Para fatores de alto risco com envolvimento biológico destacam-se: fenótipo grave, farmacocinética desfavorável e doença articular pré-existente. Já para os fatores

de alto risco com envolvimento meio ambiente, destacam-se: estilo de vida arriscado, atividade esportiva, baixa adesão e subtratamento <sup>(35)</sup>. Os produtos de FVIII com meia-vida estendida possuem uma PK aprimorada, com o potencial de manter os níveis de FVIII circulantes acima do limite por períodos mais longos, o que pode resultar em melhor proteção ao sangramento. <sup>(50-52)</sup>

Conforme exposto anteriormente, a adesão ao tratamento é uma das principais necessidades não atendidas atualmente. A maior parte dos concentrados de FVIII com meia-vida padrão tem administração intravenosa e são utilizados três vezes por semana (em regime de profilaxia), o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento e impacta negativamente a sua QdV <sup>(35, 64, 65)</sup>. Estudos mostram que a falta de tempo, horários inconvenientes para o tratamento, estresse social e psicológico, além do custo do tratamento, são fatores que influenciam na adesão <sup>(66, 67)</sup>. Esta falta de adesão causa um impacto significativo na vida do paciente já que os episódios de sangramento reduzem sua participação na escola, trabalho e atividades diárias, causando prejuízos relacionados à QdV, além de interferir no seu funcionamento psicossocial <sup>(70, 71, 73)</sup>. Fatores de coagulação EHL oferecem aos pacientes maior proteção contra sangramentos com menos infusões, reduzindo assim toda a carga de tratamento do paciente hemofílico A.

Adicionalmente, considerando que a atividade física tem um impacto positivo na QdV, um estudo recente de pacientes tratados com FVIIIr de meia-vida estendida mostrou que mais da metade dos participantes incluídos relatou poder participar mais de atividades físicas (incluindo nadar, caminhar, subir escadas e ir à academia), desta forma, impactando positivamente a QdV destes pacientes hemofílicos. <sup>(92)</sup>

Desta forma, foi considerado que estes perfis seriam prioritários para migração do tratamento com FVIIIr alfaoctocogue (SHL) para alfadamococogue pegol (EHL).

Além disso, o Painel Delphi quantificou outros parâmetros inerentes à prática clínica e realidade brasileira que foram utilizados para estimativa de uso de recursos no modelo, como dados referentes à frequência e idade de ocorrência de eventos hemorrágicos, tipos de cirurgias decorridas ao longo da vida do paciente hemofílico A, monitoramento durante o tratamento profilático, bem como dados de posologia e frequência de pacientes em cada regime de tratamento de alfaoctocogue.

#### **5.4 Tipo de análise econômica**

A revisão sistemática da literatura realizada para fundamentar esta avaliação, demonstrou que os resultados de eficácia e segurança de alfadamococogue pegol são comparáveis com o alfaoctocogue <sup>(26, 46, 107, 116, 117)</sup>. Ressalta-se o estudo de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) de Batt *et al.* (2019), <sup>(108)</sup> que analisou desfechos como a taxa de sangramento anual e a utilização semanal de UI entre alfadamococogue pegol e alfaoctocogue, onde alfadamococogue pegol (BAY 94-9027) apresentou taxas anuais de sangramento de 4,28 (BAY 94-9027 - alfadamococogue pegol - EHL) vs 6,30 (rAHF-PFM (alfaoctocogue - SHL), 2004) <sup>(117)</sup> e 1,87 (BAY 94-9027 - alfadamococogue pegol - EHL) vs 1,80 (rAHF-PFM (alfaoctocogue - SHL), 2012) <sup>(116)</sup>, em comparação a alfaoctocogue. Estas diferenças não

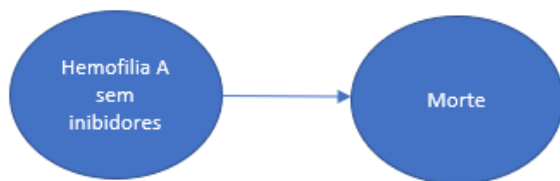
apresentaram significância estatística, isto é, o estudo concluiu que a eficácia de ambos os medicamentos é similar e comparável.

Além disso, alfadamoctocogue pegol apresentou menor utilização de UIs que os demais comparadores, com utilização semanal mediana, após correspondência, de 64,0 (BAY 94-9027 - alfadamoctocogue pegol - EHL) vs 107,5 (rAHF-PFM (alfaococogue - SHL), 2004) e 63,6 (BAY 94-9027 - alfadamoctocogue pegol - EHL) vs 109,9 (rAHF-PFM (alfaococogue - SHL), 2012) <sup>(108)</sup>. Desta forma, considerando a menor utilização de fator demonstrada por Batt *et al.* (2019), <sup>(108)</sup> ainda que as tecnologias apresentassem o mesmo custo por UI, alfadamoctocogue pegol (EHL) proporcionaria um menor custo anual de tratamento do paciente de hemofilia A em comparação à alfaococogue (SHL).

Diante dos resultados similares em ABR e menor utilização de fator em comparação à alfaococogue, uma avaliação de custo-minimização foi desenvolvida, com o objetivo de verificar a diferença de custo de tratamento profilático com alfadamoctocogue pegol e o alfaococogue.

### 5.5 Estrutura do Modelo

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel<sup>®</sup>. O curso da doença foi simulado por meio da avaliação de custo-minimização com dois estados de saúde: pacientes com hemofilia A sem inibidores e morte, como mostra a Figura 8.



**Figura 8. Estados de saúde da avaliação de custo – minimização.**

O modelo considera como padrão a idade de entrada de 33 anos, uma vez que foi a idade média dos pacientes do estudo PROTECT VIII (46). Desta forma, demonstra-se os custos de tratamento de um paciente médio ao longo da vida em tratamento com alfadamoctocogue pegol vs alfaococogue. Entretanto, conforme exposto anteriormente, o Ofício-Circular de 2013 <sup>(60)</sup> autoriza “a dispensação de Fator VIII recombinante para pacientes com idade inferior a 30 anos para o tratamento da Hemofilia A”, de forma que esta idade média do estudo não reflete a realidade brasileira. Portanto, considerando este ofício e a bula de alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup> que preconiza tratamento para pacientes com idade  $\geq 12$  anos, apresenta-se um cenário alternativo com a idade de entrada de 12 anos, visando refletir o tratamento integral do paciente com hemofilia A com fator recombinante de longa ação.



Foram considerados ciclos anuais e o risco de morte foi o mesmo da população geral, com base na tábua de mortalidade do IBGE <sup>(118)</sup> de acordo com o risco de morte em cada faixa etária e ponderado pela porcentagem de pacientes masculinos e femininos com Hemofilia A, nos dois braços de tratamento, alfadamococogue pegol ou alfaococogue <sup>(118)</sup>, uma vez que a mortalidade apresentada no Perfil de Coagulopatias <sup>(6)</sup> não apresenta discriminação por faixa etária e não foram reportadas mortes relacionadas ao alfadamococogue pegol nos estudos clínicos <sup>(26)</sup>.

## 5.6 Cenário base e cenário proposto

Com o intuito de apresentar perspectivas considerando todas as melhores evidências disponíveis, a análise de custo-minimização considerou dois cenários: cenário base e cenário proposto.

Para ambos os cenários, considerou-se a taxa de sangramento anual apresentada pelo estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup>, que, conforme citado, realizou uma comparação indireta ajustada por correspondência dos desfechos de eficácia e utilização semanal de UIs a partir do estudo com BAY 94-9027 (alfadamococogue pegol - EHL) (PROTECT VIII) e outros agentes de reposição do FVIII (FVIIIr Fc (efmorococog alfa - EHL), BAX 855 (alfaruriococogue pegol - EHL) e rAHF-PFM (alfaococogue - SHL)). Neste estudo, são reportados resultados baseados em dois estudos de alfaococogue, Tarantino *et al.* (2004) <sup>(117)</sup> e Valentino *et al.* (2012) <sup>(116)</sup>, onde alfadamococogue pegol (BAY 94-9027 - EHL) apresentou taxas anuais de sangramento de 4,28 (BAY 94-9027 - alfadamococogue pegol - EHL) vs 6,30 (rAHF-PFM (alfaococogue - SHL), 2004) <sup>(117)</sup> e 1,87 (BAY 94-9027 - alfadamococogue pegol - EHL) vs 1,80 (rAHF-PFM (alfaococogue - SHL), 2012) <sup>(116)</sup>, em comparação à alfaococogue. Embora não haja diferença estatisticamente significativa entre os resultados, decidiu-se seguir com os dados oriundos da comparação com o estudo Valentino *et al.* (2012) <sup>(116)</sup>, considerando uma abordagem conservadora que demonstra uma ligeira vantagem para o comparador quanto à utilização de recursos no tratamento de intercorrências hemorrágicas, devido a ABR.

O cenário base utilizou dados do estudo de extensão <sup>(26)</sup> e da bula dos medicamentos alfadamococogue pegol <sup>(42)</sup>, entretanto, para alfaococogue <sup>(41, 99)</sup>, estes dados foram ajustados considerando a prática clínica e realidade brasileira, derivado do consenso de tratamento de hemofilia A para frequência de infusões e utilização de UIs, resultado do Painel Delphi. Embora a posologia de bula de alfaococogue reporte doses usuais de 20 a 40 UI/kg para profilaxia de longo prazo <sup>(41, 99)</sup>, de forma conservadora, no cenário base considerou-se o limite inferior apresentado pelos especialistas no Painel Delphi, que reportaram que a posologia mais utilizada para alfaococogue é de 25-29 UIs/kg. Adicionalmente, de acordo com a diretriz da WFH, para profilaxia de dose intermediária com rFVIII de longa ação (EHL), a posologia recomendada é de 15-25 UI/kg, 3 vezes na semana. Portanto, foi considerado posologia de 25 UIs/kg para alfaococogue na análise <sup>(5)</sup>.

Não foi considerado a taxa de adesão ao tratamento, uma vez que não existem dados na literatura que mensurem a porcentagem de pacientes aderentes ao tratamento com alfaococogue e alfadamococogue pegol. Desta forma, conservadoramente, o modelo assume que 100% das infusões são realizadas.

O cenário proposto, por sua vez, considerou a utilização mediana de UIs após correspondência, descrita no estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>, que foi mais baixa para alfadamocogogue pegol (BAY 94-9027 - EHL) que para alfaoctocogogue (rAHF-PFM - SHL) (Tarantino *et al.*, 2004): 64,0 vs 107,5 <sup>(117)</sup> e Valentino *et al.*, (2012): 63,6 vs 109,9 <sup>(116)</sup>, respectivamente. Novamente, de forma conservadora, considerou-se o resultado com maior utilização de alfadamocogogue pegol e menor utilização de alfaoctocogogue, ou seja, utilização mediana semanal de 64,0 vs 107,5 UIs, respectivamente. Vale ressaltar que a única diferença entre o cenário base e proposto é esta utilização de UI, sendo que os demais dados que configuram o modelo se mantiveram no cenário proposto.

### **5.7 Horizonte de tempo**

Os pacientes com hemofilia A devem ser tratados durante toda a vida, desta forma o horizonte de tempo para a presente avaliação econômica é de acompanhamento do paciente até o final da vida.

### **5.8 Desconto**

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde <sup>(112)</sup>.

### **5.9 Mensuração de Custos**

A análise incluiu custos diretos médicos, como custos referentes ao tratamento profilático de pacientes com hemofilia A sem inibidor, custo do uso sob demanda de fator VIII somente em caso de sangramento episódico em pacientes em tratamento de profilaxia, custos com cirurgias, e custos de monitoramento. Os custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente e à morte prematura, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde <sup>(112)</sup>.

Os recursos considerados foram: aquisição da droga, exames laboratoriais e de imagem, hospitalizações, cirurgias, consultas (monitoramento) e procedimentos para manejo e cuidado do paciente com hemofilia A sem inibidores no tratamento profilático e intercorrências hemorrágicas durante a profilaxia.

Os custos com manejo de eventos adversos não foram considerados em ambos os braços. Valentino *et al.* (2012) avaliaram a segurança de alfaoctocogogue em todos os 73 indivíduos tratados. Foram reportados um total de 200 EAs em 44 indivíduos, sendo que: 186 eram eventos não graves que ocorreram em 41 indivíduos, dos quais 19 foram considerados relacionados ao tratamento. Além disso, destes 200 EAs, 14 graves foram reportados em 11 indivíduos, dos quais 1 (0,5%) foi considerado relacionado ao tratamento. No entanto, o estudo não descreve qual era este EA grave, de forma que não foi possível custear-lo para inclusão no modelo econômico. Adicionalmente, nenhum paciente desenvolveu inibidor de FVIII confirmado, assim como não houve mortes ou interrupção do estudo como resultado de EAs. <sup>(116)</sup> No estudo Tarantino *et al.* (2004), a maioria dos eventos adversos estava relacionado a trauma, intercorrência respiratória leve ou complicações da hemofilia.

Dez (1%) eventos em seis indivíduos foram graves, porém nenhum foi relacionado à alfaoctocogúe e nenhum resultou em morte ou sequelas graves. Dos 867 eventos adversos não graves, 19 reportados por 7 pacientes foram julgados pelo investigador como relacionados à alfaoctocogúe, sendo que 2 foram classificados como graves (dor de cabeça e febre), entretanto a porcentagem de pacientes que experienciaram cada um destes EAs não foi reportada, impossibilitando a sua inclusão no modelo econômico. <sup>(117)</sup>

No estudo PROTECT VIII, que avaliou alfaoctocogúe pegol, não foi identificado o desenvolvimento de inibidores. Dos 134 pacientes no estudo, 100 pacientes (74,6%) relataram 1 AE durante o tratamento. Os tipos de AEs foram representativos de eventos que ocorrem na população geral de hemofilia, ou seja, eventos adversos comuns, que ocorrem em quaisquer pacientes hemofílicos. Os EAs mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) foram nasofaringite (n = 24 [17,9%]), dor de cabeça (n = 16 [11,9%]), artralgia (n = 10 [7,5%]), dor nas costas (n = 8 [6,0%]), tosse (n = 8 [6,0%]) e epistaxe (n = 8 [6,0%]). Os EAs julgados pelo investigador como relacionados à alfaoctocogúe pegol ocorreram em 12 pacientes (9%) <sup>(46)</sup>. Adicionalmente, no estudo de extensão de Lalezari *et al.* (2019) <sup>(26)</sup>, 9 pacientes (7,4% em tratamento profilático) experienciaram EAs que foram considerados como potencialmente relacionados à alfaoctocogúe pegol. Foram reportados 3 EAs graves em 2 pacientes (1,7% dos pacientes), sendo eles: elevação da função hepática (em paciente com comorbidade hepática) e 2 episódios de dor nas costas. Entretanto não foi especificada a porcentagem da incidência de cada EAs, impossibilitando sua inclusão na análise econômica. Ainda, Reding *et al.*, (2019) <sup>(107)</sup>, no estudo de eficácia e segurança em 5 anos com 33 pacientes (PROTECT Extensão) relataram que 6 pacientes experienciaram eventos adversos, sendo que nenhum foi classificado como sério. Não houve interrupção do estudo devido a EAs e nenhum paciente desenvolveu inibidor confirmado.

Em vista do exposto acima e considerando que: nenhum paciente desenvolveu inibidor de FVIII; não houve mortes como resultado de EAs e os EAs relatados foram considerados, em sua maioria, como representativos de eventos que ocorrem na população geral de hemofilia e quando reportados EAs graves não foram descritos a frequência em que ocorreram, os custos com manejo de EAs foram desconsiderados na análise de custo-minimização para ambos os braços <sup>(26, 46, 107, 116, 117)</sup>.

Os recursos necessários para o tratamento da hemofilia A no âmbito do SUS foram retirados do Manual de Hemofilia <sup>(3)</sup> e do Perfil das Coagulopatias Hereditárias, ambos do Ministério da Saúde <sup>(6)</sup>, com algumas porcentagens de utilização ou frequência de uso dos recursos validadas por meio de um Painel Delphi com sete especialistas no tratamento da hemofilia A no SUS, descrito no Anexo 3.

As referências de custos utilizadas foram o DATASUS, Banco de Preços em Saúde, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) ou a lista de preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos <sup>(119-121)</sup>.

### **5.9.1 Custo de Monitoramento**

Os recursos necessários para o monitoramento do paciente com hemofilia A foram baseados no Manual de Hemofilia, Ministério da Saúde <sup>(3)</sup> e os valores foram coletados SIGTAP <sup>(121)</sup>. Conservadoramente, considerou-

se que todos os pacientes realizariam os exames anuais recomendados para monitoramento. Considerando que alfadamococogue pegol é indicado para pacientes com idade de pelo menos 12 anos previamente tratados <sup>(42)</sup>, não foram considerados custos relacionados ao diagnóstico. Os recursos considerados para monitoramento do paciente e o custo total encontram-se descritos no Anexo 4.

### 5.9.2 Preço Proposto

Na lista oficial publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), <sup>(120)</sup> o preço médio por UI de todas as apresentações de alfadamococogue pegol, considerando o Preço Fábrica (PF) sem impostos (atualização de outubro de 2020) é R\$ 1,92 e de R\$ 1,53, considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem imposto. A Tabela 14 mostra os preços para cada uma das apresentações de alfadamococogue pegol.

**Tabela 14. Preços por apresentação CMED.**

Medicamento	Apresentação	PF sem imposto (R\$)	PMVG sem imposto (R\$)
Alfadamococogue pegol	500 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	930,35	743,44
Alfadamococogue pegol	1000 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	1.888,92	1.509,44
Alfadamococogue pegol	2000 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	3.920,68	3.133,02
Alfadamococogue pegol	3000 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	5.881,01	4.699,52

Entretanto, com o intuito de fornecer acesso a um tratamento com benefícios relevantes, com menor frequência de infusões, menor consumo anual de UI e, conseqüentemente, um menor impacto socioeconômico em comparação à alfaococogue, a Bayer SA propõe um desconto de 36% em comparação com o PMVG sem imposto, resultando em um preço proposto de R\$ 0,98 por UI (sem impostos) de alfadamococogue pegol.

Atualmente, alfadamococogue pegol não possui isenção de impostos, porém ressalta-se que, sendo incorporado ao SUS, faz-se necessária a desoneração dos impostos do alfadamococogue pegol, semelhante a atual tecnologia disponível, bem como os demais fatores de coagulação adquiridos pelo Ministério da Saúde <sup>(122, 123)</sup> através de licitação ou contratos de exclusividade internacional, ou incidir os impostos sobre o preço ora proposto para incorporação, uma vez que toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos de R\$ 0,98 por UI.

Para alfaoctocogue, considerou-se o valor de R\$ 1,086 por UI (preço sem impostos) <sup>(122, 123)</sup>, com base no último contrato de fornecimento entre Hemobrás e o Ministério da Saúde encontrado por meio do site do Portal da Transparência da Controladoria – Geral da União, termo de contrato Nº 205/2019 <sup>(124)</sup>, que dispõe sobre, por intermédio do departamento de logística em saúde DLOG da Secretaria Executiva - SE do Ministério Da Saúde – MS e a empresa brasileira de hemoderivados e biotecnologia - Hemobrás.

Os preços considerados na presente avaliação econômica podem ser encontrados na Tabela 15.

**Tabela 15. Preço dos medicamentos.**

Medicamentos	Preço Proposto (R\$)
Alfadamoctocogue pegol (alfadamactocogue pegol)	0,98/UI*
alfaoctocogue (alfaocotocogue)	1,086/UI

\* Nota: Atualmente, alfadamoctocogue pegol não possui isenção de impostos, porém ressalta-se que, sendo incorporado ao SUS, faz-se necessária a desoneração dos impostos do alfadamoctocogue pegol ou incidir os impostos sobre o preço ora proposto para incorporação, uma vez que **toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos.**

### 5.9.3 Tratamento sob Profilaxia

Para tratamento em profilaxia no cenário base, a dose média foi calculada com base na posologia de bula de alfadamoctocogue pegol e de acordo com a prática clínica refletida pelo Painel Delphi para alfaoctocogue, como descrito Tabela 16. A dose média foi calculada para cada faixa etária com base no peso médio da população fornecido pelo IBGE <sup>(125)</sup>, ponderado pela porcentagem de pacientes do sexo masculino (98,39%) e feminino (1,61%), com base nos dados do Perfil de Coagulopatias <sup>(6)</sup>. Além disso, durante o Painel Delphi foi constatado que não existe desperdício no cálculo de consumo de medicamento, ou seja, a dose é ajustada conforme apresentações disponíveis e prática clínica, portanto foi realizado um arredondamento considerando a quantidade de UI na apresentação disponível de cada medicamento.

Para alfadamoctocogue pegol, a bula preconiza 60 UI/kg a cada 7 dias e uma variação de 45-60 UI/kg a cada 5 dias e de 30-40 UI/kg 2 vezes na semana <sup>(42)</sup>, desta forma, utilizou-se uma dose média de 50 UI/kg e 35 UI/kg em cada regime, respectivamente. Conforme mencionado, embora a posologia de bula de alfaoctocogue reporte doses usuais de 20 a 40 UI/kg para profilaxia de longo prazo <sup>(41)</sup>, de forma conservadora, no cenário base considerou-se o limite inferior apresentado pelos especialistas no Painel Delphi, que reportaram que a posologia mais utilizada para alfaoctocogue é de 25-29 UIs/kg, assim como foi considerado a recomendação da diretriz da WHF de 2020 para profilaxia de dose intermediária com EHL, preconizando 15-25 UI/ kg, 3 vezes na semana, conforme citado anteriormente <sup>(5)</sup>. Portanto, foi considerada a posologia de 25 UIs/kg para alfaoctocogue na análise (Tabela 16).

**Tabela 16. Posologia do tratamento sob profilaxia para cenário base**

Regime	alfadamoctocogue pegol (UI/ kg)	alfaococogue (UI/ kg)	Referência
A cada 7 dias	60	-	Bula do Profissional Alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup>
A cada 5 dias	50	-	
2 vezes por semana	35	-	
3 vezes por semana	-	25	Painel Delphi, 2020
Dias alternados	-	25	

Com relação à frequência de utilização, para alfadamoctocogue pegol, segundo bula <sup>(42)</sup>, considera-se 1 vez a cada 7 dias na semana, 1 vez a cada 5 dias ou 2 vezes na semana. Para alfaococogue, de acordo com a prática clínica refletida pelo Painel Delphi (Anexo 3) e consulta à especialistas de hemocentros brasileiros (Anexo 5), considera-se 3 vezes na semana ou dias alternados. Adicionalmente, conforme mencionado, a diretriz do WFH (2020) <sup>(5)</sup> recomenda para profilaxia de dose intermediária à frequência de 3 vezes na semana.

A distribuição de pacientes por regime de tratamento para alfadamoctocogue pegol e alfaococogue foi baseada no estudo clínico Lalezari *et al.* 2019 <sup>(26)</sup> e nos resultados do Painel Delphi, respectivamente, conforme Tabela 17.

**Tabela 17. Distribuição de pacientes por regimes de tratamento.**

Regime	Distribuição de % de uso com alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup>	Distribuição de % de uso com alfaococogue (Painel Delphi)	Nº de administrações no ano (calculado)
A cada 7 dias	26	-	52
A cada 5 dias	42	-	73
2 vezes por semana	32	-	104
3 vezes por semana	-	60	156
Dias alternados	-	40	183

A comparação indireta com ajuste por correspondência das características basais da população realizado por Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>, mostra que a utilização semanal de fator com alfadamoctocogue pegol é menor que alfaococogue, levando a um menor custo anual de tratamento com alfadamoctocogue pegol, ao passo que demonstra eficácia similar entre os medicamentos. Desta forma, com o objetivo de demonstrar um resultado considerando um estudo de comparação entre ambos medicamentos, o cenário proposto, considera

a utilização mediana de UIs semanal após correspondência do tratamento sob profilaxia, segundo o estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>, conforme descrito na tabela Tabela 18.

**Tabela 18. Posologia para análise de cenário proposto, segundo o estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>.**

Medicamento	UI/ kg/ semana
alfadamococogue pegol	64,0
alfaococogue	107,5

#### **5.9.4 Tratamento de eventos hemorrágicos durante a profilaxia**

Os custos para tratamento de eventos hemorrágicos durante a profilaxia foram calculados com base no Manual da Hemofilia <sup>(3)</sup> e na opinião especialistas em hematologia. Foram considerados consumo de fator VIII recombinante, bem como medicamentos e recursos hospitalares para manejo dos eventos hemorrágicos. As fontes utilizadas para valorar os recursos utilizados foram SIGTAP <sup>(121)</sup> e Banco de Preços em Saúde <sup>(119)</sup>, para procedimentos e medicamentos, respectivamente.

#### **5.9.5 Taxa anual de sangramentos**

Análises de custo-minimização assumem mesma eficácia entre as tecnologias comparadas <sup>(112)</sup>. O estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup> demonstrou eficácia comparável entre alfadamococogue pegol e alfaococogue, pois não houve diferença estatística significativa entre os resultados das taxas sangramentos anual (ABR).

Conforme descrito anteriormente, Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup> apresenta comparações indiretas ajustadas por correspondência entre alfadamococogue pegol e alfaococogue considerando as comparações entre os estudos PROTECT VIII <sup>(46)</sup> para alfadamococogue pegol, e Tarantino *et al.* (2004) <sup>(117)</sup> e Valentino *et al.* (2012) <sup>(116)</sup> de alfaococogue, sendo que, de forma conservadora, escolheu-se utilizar o dado referente ao estudo rAHF-PFM (alfaococogue), 2012 <sup>(116)</sup>. No entanto, vale ressaltar que serão apresentadas análises de cenário refletindo o impacto da variação deste parâmetro.

Os diferentes tipos de sangramento que podem ocorrer ao longo da vida do paciente foram adaptados do Manual de Hemofilia <sup>(3)</sup> e suas frequências foram validadas durante o Painel Delphi. Foram considerados os seguintes tipos de sangramentos: hemartrose em cerca de 75% dos casos de sangramento, 15% hemorragia intramuscular (hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica), 5% hemorragia gastrointestinal e 5% hemorragia intracraniana confirmada.

#### **Administração do Fator VIII para tratamento de eventos hemorrágicos episódicos durante profilaxia**

A posologia para o tratamento de episódios hemorrágicos é apresentada na Tabela 19 e foi calculada com base no Manual da Hemofilia do Ministério da Saúde <sup>(3)</sup>, uma vez que o mesmo contém as informações de dose, frequência de utilização e duração do tratamento, as quais são necessárias para fins de custeio do tratamento no modelo econômico e nem sempre estão contempladas nas bulas dos medicamentos <sup>(41, 42)</sup>, de

forma completa. Vale ressaltar que este Manual foi desenhado considerando somente a disponibilidade de FVIIIr de meia-vida padrão (SHL) no sistema brasileiro, isto é, desconsidera os FVIIIr de meia-vida estendida (EHL), como alfadamocogogue pegol, sendo que, para tratamento sob demanda para intercorrências hemorrágicas com produtos de meia-vida estendida (EHL), sugere-se a necessidade de apenas uma ou duas infusões para determinadas atividades de reposição de FVIII, de acordo com diretriz para manejo de EHLs na rotina da prática clínica, publicado em 2016 pelo UKHCDO, <sup>(38)</sup> demonstrando um menor número de infusões quando comparado ao apresentado no Manual de Hemofilia <sup>(3)</sup>. No entanto, de forma conservadora, assume-se a mesma posologia para ambos os tratamentos, alfadamocogogue pegol (EHL) e alfaoctocogue (SHL).

**Tabela 19. Posologia para o tratamento de episódios hemorrágicos durante tratamento profilático.**

Tipo de sangramento	Posologia
<b>Hemartrose</b>	25 UI/Kg por 3 dias
<b>Hemorragia intramuscular (hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica)</b>	40 UI/kg por 2 dias + manutenção de 30 UI/kg por 5 dias
<b>Hemorragia gastrointestinal</b>	50 UI/Kg por 7 dias + manutenção de 25 UI/Kg por 14 dias
<b>Hemorragia intracraniana confirmada</b>	50 UI/Kg por 7 dias + manutenção de 25 UI/Kg por 21 dias

UI: Unidade internacional; Kg: Quilograma.  
 Fonte: Adaptado de Manual de Hemofilia <sup>(3)</sup>.

### Recursos Hospitalares para o tratamento de eventos hemorrágicos durante profilaxia

Os recursos hospitalares necessários para o tratamento eventos hemorrágicos: hemartrose, hemorragia intramuscular (hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica), hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana confirmada foram calculados de acordo com opinião de especialistas, utilizando bases públicas para preço e custo de procedimento <sup>(119-121)</sup> e estão descritos no Anexo 4.

#### **5.9.6 Cirurgia**

Segundo o Manual da Hemofilia <sup>(3)</sup>, o paciente com hemofilia A está sujeito a sangramentos como: hemartrose, hemorragia intramuscular, gastrointestinal e hemorragia intracraniana. Adicionalmente na diretriz do WFH <sup>(5)</sup>, pacientes com hemofilia estão sujeitos a sangramento durante procedimentos invasivos, extração dentária e cirurgias de todos os portes (pequeno, médio e grande). Esta análise pressupõe que pacientes com hemofilia A estão sujeitos a cirurgias ao longo da vida, cujas idades e frequência de ocorrências foram baseadas na opinião de médico hematologista e Painel Delphi. A posologia se baseou no Manual da Hemofilia <sup>(3)</sup>, com cálculo de acordo com a Equação 1 apresentada anteriormente.



O consumo de UI pré e pós operatório foi ajustado para porte de cada cirurgia e também foi calculado conforme Manual da Hemofilia <sup>(3)</sup>.

A Tabela 20 mostra as cirurgias consideradas na análise, custo por procedimento, consumo de fator VIII recombinante no pré e pós operatório e idade de ocorrência do evento. Da mesma forma que descrito anteriormente, as posologias pré e pós operatórias foram baseadas no Manual de Hemofilia <sup>(3)</sup> para ambos os braços, considerando que no mesmo constam informações sobre a dose, frequência de uso e duração do tratamento, as quais são necessárias para fins de custeio. Reforça-se que este Manual<sup>(3)</sup> desconsidera os FVIIIr de meia-vida estendida (EHL), como alfadamoctocogue pegol. No entanto, a nova diretriz da WHF<sup>(5)</sup>, que considera o EHL como opção de tratamento de eventos hemorrágicos episódicos, juntamente com o grupo UKHCDO<sup>(38)</sup>, que sugere um menor número de infusões para o tratamento com EHL, conclui-se, então, que poderia ser necessário um menor número de infusões de EHL do que o apresentado no Manual de Hemofilia. Adicionalmente, com base em opinião de especialistas da área, foi considerado que artroplastia e sinovectomia são cirurgias de grande porte e as videoartroscopias são cirurgias de médio porte.

**Tabela 20. Parâmetros das cirurgias consideradas na análise.**

Tipo de cirurgia	Idade	Custo do procedimento (R\$) <sup>(121)</sup>	UI total Posologia - Pré operatório <sup>(3)</sup>	UI total Posologia - Pós operatório <sup>(3)</sup>
Artroplastia de quadril (não convencional)	60	1.635,27	3649	43785
Artroplastia total de joelho - revisão / reconstrução	50	1.541,34	3722	44668
Artroplastia de joelho (não convencional)	35	1.602,18	3721	44656
Videoartroscopia	30	300,00	3700	26271
Videoartroscopia	40	300,00	3721	26421
Exploração articular c/ ou s/ sinovectomia de médias / grandes articulações	30	283,66	3700	44402

#### 5.10 Resultados da Análise de custo-minimização – Cenário Base

Conforme descrito anteriormente, a análise de custo-minimização para o cenário base, considerou idade de entrada no modelo de 33 anos e consumo de fator VIII recombinante com base na bula e Painel Delphi para alfadamoctocogue pegol e alfaoctocogue, respectivamente. **Conforme esperado, a menor utilização de UIs e menor frequência de infusão com alfadamoctocogue pegol, além do menor preço proposto, proporcionam uma redução do custo de tratamento, com uma economia de R\$ 1.284.938,79 nos custos para cuidado do paciente com hemofilia A até o final da vida, conforme Tabela 21.**

**Tabela 21. Custo por tipo de recurso e tratamento com idade de entrada de 33 anos – Cenário Base.**

Recurso	Alfadamoctocogue pegol (R\$)	Alfaoctocogue (R\$)
Monitoramento	4.910,52	4.910,52
Cuidado dos sangramentos (sob demanda)	474.533,00	498.837,29
Cuidado cirúrgico	40.489,21	44.751,37
Profilaxia	4.347.025,30	5.603.397,63
<b>Total</b>	<b>4.886.958,02</b>	<b>6.151.896,81</b>

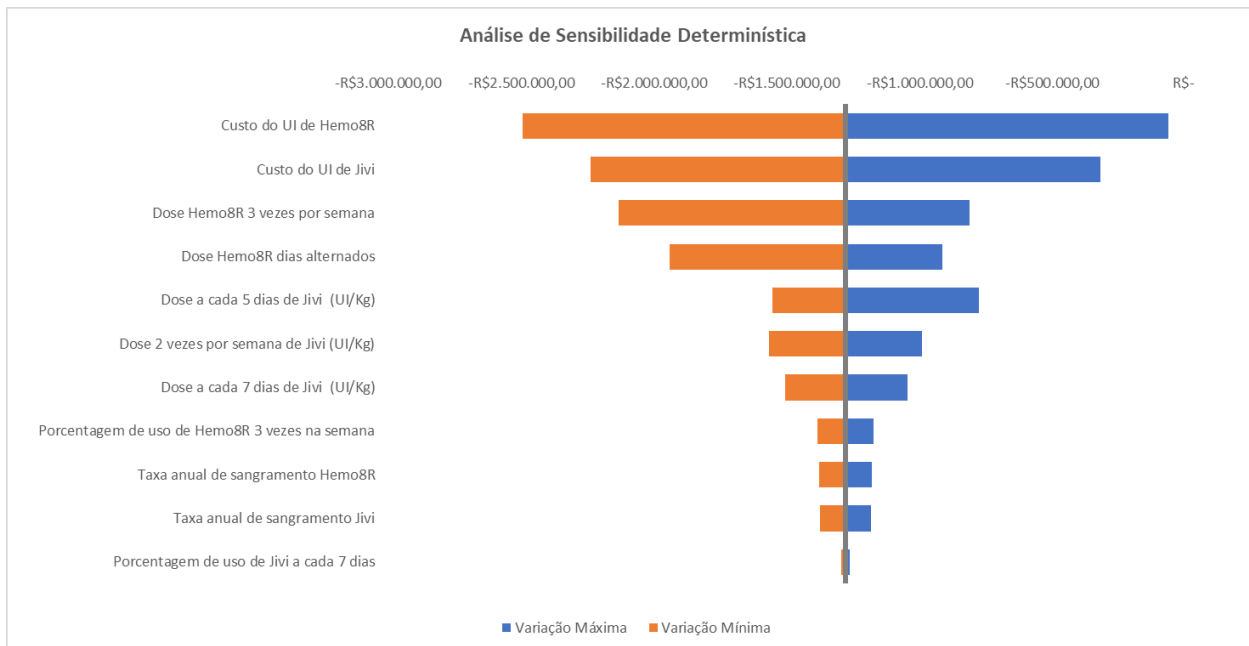
### 5.10.1 Análise de sensibilidade determinística – Cenário Base

Com o intuito de avaliar as incertezas do modelo e identificar os parâmetros que influenciam a análise de custo-minimização, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada. Foi utilizada a variação de  $\pm 20\%$  para os parâmetros considerados. A Tabela 22 mostra os parâmetros variados e os intervalos mínimo e máximo utilizados.

**Tabela 22. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística – Cenário Base.**

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Variação (%)
Custo por UI de alfadamoctocogue pegol	R\$ 0,78	R\$ 0,98	R\$ 1,18	20
Custo por UI de alfaoctocogue	R\$ 0,87	R\$ 1,086	R\$ 1,30	20
Taxa anual de sangramento alfadamoctocogue pegol	1,496	1,87	2,244	20
Taxa anual de sangramento alfaoctocogue	1,44	1,8	2,16	20
Porcentagem de uso de alfadamoctocogue pegol a cada 7 dias	21%	26%	31%	20
Porcentagem de uso de alfaoctocogue 3x/semana	48%	60%	72%	20
Dose a cada 7 dias de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	48	60	72	20
Dose a cada 5 dias de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	40	50	60	20
Dose 2 vezes por semana de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	28	35	42	20
Dose alfaoctocogue 3 vezes por semana	20	25	30	20
Dose alfaoctocogue dias alternados	20	25	30	20

O resultado da análise de sensibilidade determinística univariada é apresentado na Figura 9. O gráfico de tornado mostra que o custo dos medicamentos são as variáveis de maior impacto no resultado de custo minimização. **Adicionalmente, esta análise de sensibilidade permite concluir que a redução de uso de recursos com alfadamocetocog pegol se mantém em todas as variações realizadas.**



**Figura 9. Análise de sensibilidade determinística uni variada – gráfico de tornado cenário base.**

Legenda: Hemo8R – alfaoctocog; Jivi – alfadamocetocog pegol

Conforme descrito anteriormente, para avaliar o impacto da taxa anual de sangramento, com base nos resultados do estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup>, a Tabela 23 mostra os resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, na qual é possível observar que ainda há redução no custo de tratamento em todos os casos.

**Tabela 23. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 33 anos – Cenário base.**

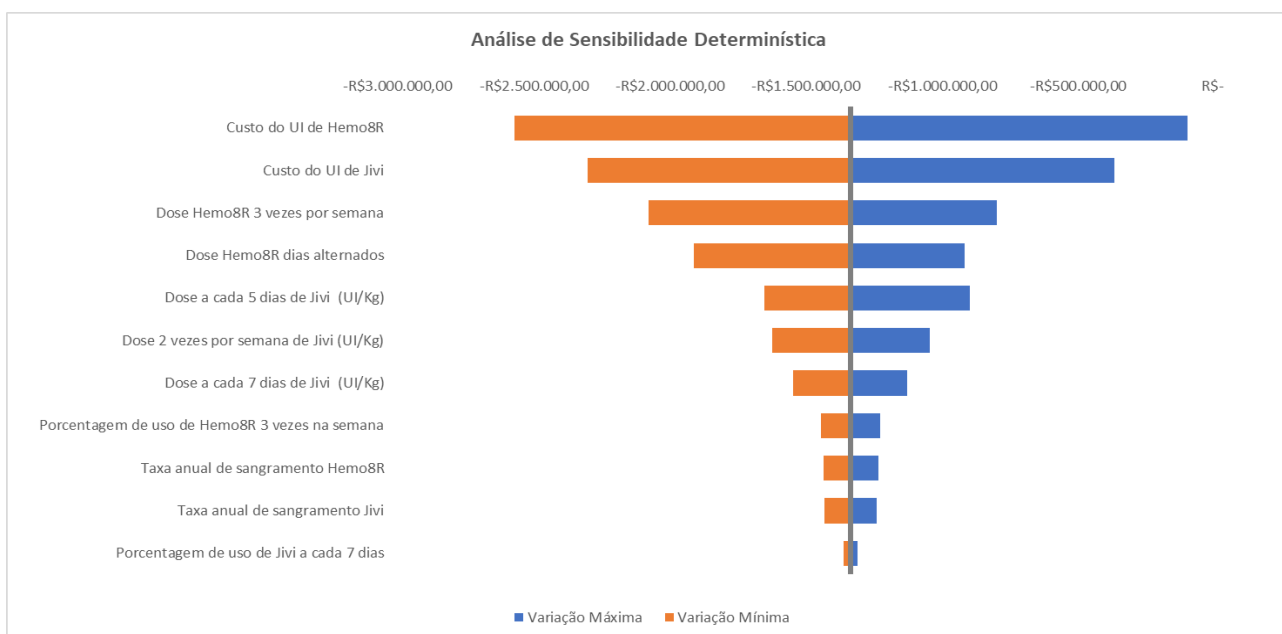
Taxa anual de sangramento		Idade inicial	Resultado custo-minimização (R\$)
alfadamoctocogue pegol	alfaotocogue		
1,87	1,80	33 anos	- 1.284.938,79
1,87	1,87		- 1.304.338,02
1,80	1,80		- 1.302.702,06
4,28	6,30		- 1.920.468,09
4,28	4,28		- 1.360.661,80
6,30	6,30		- 1.407.870,95

Adicionalmente, uma análise de sensibilidade por cenário foi realizada considerando a idade de 12 anos para entrada no modelo, conforme descrito anteriormente. **O resultado da análise de custo-minimização com esta idade de entrada mostra uma redução de R\$ 1.342.233,18 nos custos para cuidado do paciente com hemofilia A.** A Tabela 24 mostra os custos de tratamento para alfadamoctocogue pegol e alfaotocogue com idade de entrada de 12 anos.

**Tabela 24. Resultado da análise de custo-minimização para cenário com idade de entrada de 12 anos – Cenário Base.**

Recurso	Alfadamoctocogue pegol (R\$)	Alfaotocogue (R\$)
Monitoramento	5.393,01	5.393,01
Cuidado dos sangramentos (sob demanda)	478.554,62	502.406,05
Cuidado cirúrgico	29.486,47	15.444,20
Profilaxia	4.405.616,55	5.738.040,58
<b>Total</b>	<b>4.919.050,66</b>	<b>6.261.283,84</b>

O resultado da análise de sensibilidade determinística univariada é apresentado na Figura 10. O gráfico de tornado mostra que o custo dos medicamentos são as variáveis de maior impacto no resultado de custo minimização. **Adicionalmente, esta análise de sensibilidade permite concluir que a redução de uso de recursos com alfadamoctocogue pegol se mantém em todas as variações realizadas.**



**Figura 10. Análise de sensibilidade determinística uni variada – gráfico de tornado cenário base com idade de entrada de 12 anos.**

Legenda: Hemo8R – alfaoctocogue; Jivi – alfadamococogue pegol

Da mesma forma que mencionado no cenário de entrada de 33 anos, com o intuito de avaliar o impacto da taxa anual de sangramento, conforme os resultados do estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup>, a Tabela 25 mostra os resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, com redução de custos em todos os casos avaliados.

**Tabela 25. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 12 anos – Cenário Base.**

Taxa anual de sangramento		Idade inicial	Resultado custo-minimização (R\$)
alfadamococogue pegol	alfaococogue		
1,87	1,80	12 anos	- 1.342.233,18
1,87	1,87		- 1.361.771,19
1,80	1,80		- 1.360.146,99
4,28	6,30		- 1.981.501,45
4,28	4,28		- 1.417.690,21
6,30	6,30		- 1.464.560,09

### 5.11 Resultados da Análise de custo-minimização – Cenário Proposto

O cenário proposto considera o uso de fator VIII recombinante por peso conforme descrito no estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>, considerando 64,0 UI/kg/semana para alfadamoctocogue pegol e 107,5 UI/kg/semana para alfaoctocogue.

**O resultado da análise de custo-minimização para cenário proposto mostra uma redução de R\$ 3.571.729,00 nos custos para cuidado do paciente com hemofilia A (Tabela 26).**

**Tabela 26. Custo por tipo de recurso e tratamento com idade de entrada de 33 anos – Cenário Proposto.**

Recurso	alfadamoctocogue pegol (R\$)	alfaoctocogue (R\$)
Monitoramento	4.910,52	4.910,52
Cuidado dos sangramentos (sob demanda)	474.533,00	498.837,29
Cuidado cirúrgico	40.489,21	44.751,37
Profilaxia	4.344.396,87	7.887.559,41
<b>Total</b>	<b>4.864.329,59</b>	<b>8.436.058,59</b>

#### 5.11.1 Análise de sensibilidade determinística – Cenário Proposto

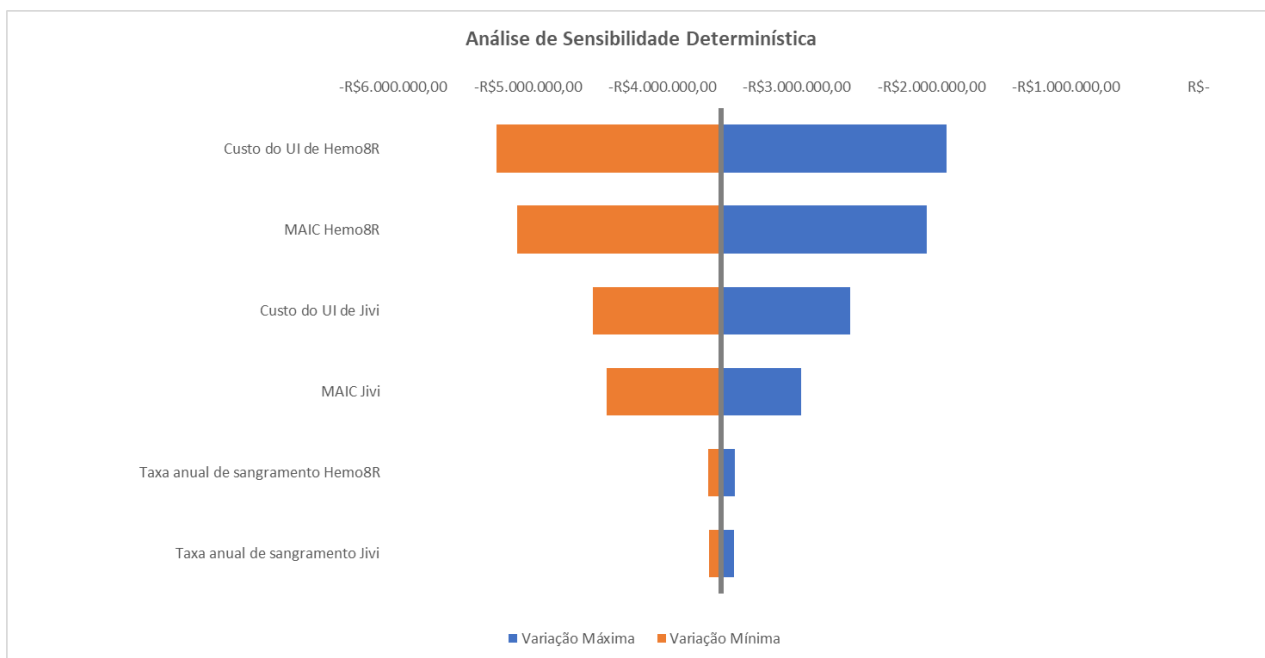
Com o intuito de avaliar as incertezas do modelo e identificar os parâmetros que influenciam a análise de custo-minimização foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada com variação de  $\pm$  20% para os parâmetros considerados.

Para o cenário proposto, que apresenta utilização mediana semanal apresentada pelo do estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup> de cada fator de coagulação, os parâmetros de dose média e frequência de uso de cada FVIIIr utilizados no cenário base não são mais necessários. A Tabela 27 mostra os parâmetros variados e os intervalos mínimo e máximo utilizados.

**Tabela 27. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística – Cenário Proposto.**

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Varição (%)
Custo por UI de alfadamoctocogue pegol	R\$ 0,78	R\$ 0,98	R\$ 1,18	20
Custo por UI de alfaoctocogue	R\$ 0,87	R\$ 1,086	R\$ 1,30	20
Taxa anual de sangramento alfadamoctocogue pegol	1,496	1,87	2,244	20
Taxa anual de sangramento alfaoctocogue	1,44	1,80	2,16	20
Utilização semanal alfaoctocogue (Batt <i>et al.</i> (2019))	86,00	107,5	129,00	20
Utilização semanal alfadamoctocogue pegol (Batt <i>et al.</i> (2019))	51,20	64,0	76,80	20

O resultado da análise de sensibilidade determinística univariada é apresentado na Figura 11. O gráfico de tornado mostra que a redução de uso de recursos com alfadamoctocogue pegol se mantém em todas as variações realizadas.



**Figura 11. Análise de sensibilidade determinística univariada – Gráfico de Tornado Cenário Proposto.**

Legenda: Hemo8R – alfaoctocogue; Jivi – alfadamoctocogue pegol

Adicionalmente, para avaliar o impacto da taxa anual de sangramento, conforme os resultados do estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup>, a Tabela 28 mostra os resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, mantendo a redução de custos em todos os casos avaliados.

**Tabela 28. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 33 anos – Cenário Proposto.**

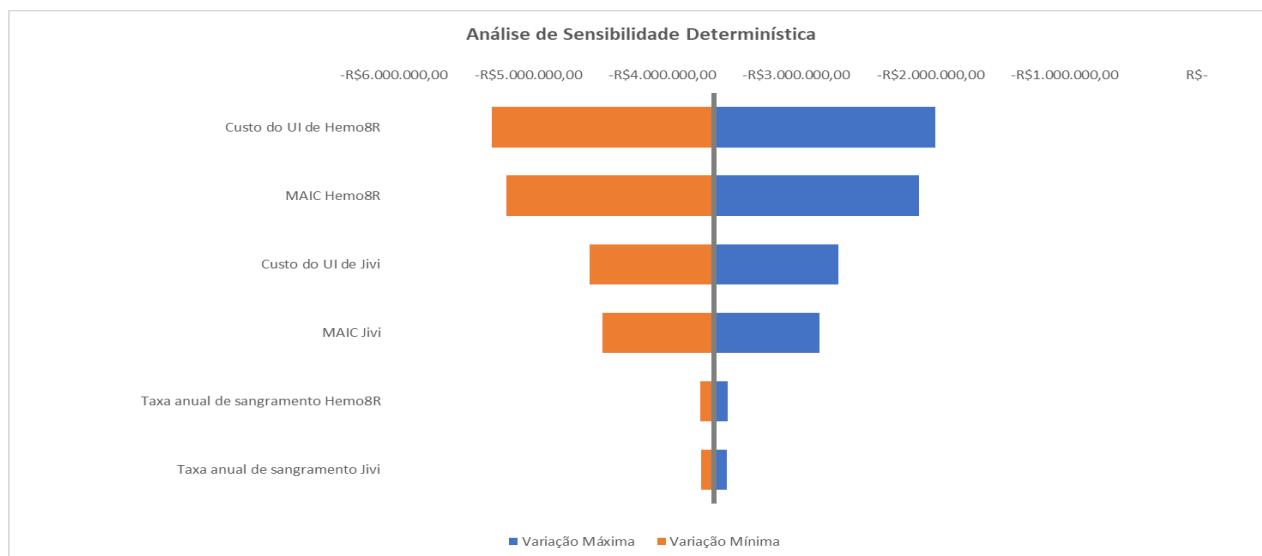
Taxa anual de sangramento		Idade inicial	Resultado custo-minimização (R\$)
alfadamoctocogue pegol	alfaoctocogue		
1,87	1,80	33 anos	- 3.571.729,00
1,87	1,87		- 3.591.128,22
1,80	1,80		- 3.589.492,26
4,28	6,30		- 4.207.258,30
4,28	4,28		- 3.647.452,01
6,30	6,30		- 3.694.661,16

Adicionalmente, uma análise de sensibilidade por cenário foi realizada considerando a idade de 12 anos para entrada no modelo. **O resultado da análise de custo-minimização para esta idade de entrada mostra uma redução de R\$ 3.625.885,71 nos custos para cuidado do paciente com hemofilia A ao longo da vida, conforme demonstrado na Tabela 29.**

**Tabela 29. Resultado da análise de custo-minimização para cenário com idade de entrada de 12 anos – Cenário Proposto.**

Recurso	Alfadamoctocogue pegol (R\$)	Alfaoctocogue (R\$)
Monitoramento	5.393,01	5.393,01
Cuidado dos sangramentos (sob demanda)	478.554,62	502.406,05
Cuidado cirúrgico	29.486,47	15.444,20
Profilaxia	4.208.561,03	7.824.637,59
<b>Total</b>	<b>4.721.995,13</b>	<b>8.347.880,85</b>

O resultado da análise de sensibilidade determinística univariada é apresentado na Figura 12. O gráfico de tornado mostra novamente que a redução de uso de recursos com alfadamoctocogue pegol se mantém em todas as variações realizadas.



**Figura 12. Análise de sensibilidade determinística univariada – gráfico de tornado cenário proposto com idade de entrada de 12 anos.**

Legenda: Hemo8R – alfaoctocogue; Jivi – alfadamoctocogue pegol



Conforme descrito anteriormente, para avaliar o impacto da taxa anual de sangramento, conforme os resultados do estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup>, a Tabela 30 mostra os resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, mantendo a redução de custos em todos os casos avaliados.

**Tabela 30. Resultados de custo-minimização para variações de taxa de sangramento anual, idade de entrada 12 anos – Cenário Proposto.**

Taxa anual de sangramento		Idade inicial	Resultado custo-minimização (R\$)
alfadamoctocogue pegol	alfaotocogue		
1,87	1,80	12 anos	- 3.625.885,71
1,87	1,87		- 3.645.423,73
1,80	1,80		- 3.643.799,52
4,28	6,30		- 4.265.153,98
4,28	4,28		- 3.701.342,75
6,30	6,30		- 3.748.212,63

#### 5.12 Premissas e limitações

- Os estudos de alfadamoctocogue pegol ou alfaotocogue <sup>(26,46,107,116,117)</sup> não relataram mortes relacionados ao uso dos medicamentos. Dessa forma, utilizou-se da premissa que não ocorre morte por conta da hemofilia A em si, sendo que o risco de morte dos pacientes foi a mesma da população geral, de acordo com cada faixa etária <sup>(118)</sup> e ponderado pela proporção de pacientes femininos e masculinos <sup>(3)</sup>, nos dois braços de tratamento com alfadamoctocogue pegol ou alfaotocogue. Portanto, não foram considerados custos relacionados ao estado de saúde morte;
- Conforme mencionado, nos estudos clínicos de alfadamoctocogue e alfaotocogue não houve mortes como resultado de EAs e os EAs relatados foram considerados, em sua maioria, como representativos de eventos que ocorrem na população geral de hemofilia. Adicionalmente, quando reportados EAs graves, não foram descritas as frequências em que ocorreram, portanto, os custos com manejo de EAs foram desconsiderados na análise de custo-minimização para ambos os braços <sup>(26, 46, 107, 116, 117)</sup>;
- A análise não considerou o estado de saúde de pacientes que desenvolvem inibidores. Essa abordagem foi adotada uma vez que, no estudo de longo prazo de alfadamoctocogue pegol, não foi observado o desenvolvimento de inibidores em pacientes com mais de 150 dias de exposição <sup>(26)</sup>. Adicionalmente, no estudo pivotal de alfaotocogue foi demonstrado somente um paciente que desenvolveu inibidor (*high-trite inhibitors*) <sup>(117)</sup>. Além disso, alfadamoctocogue pegol é indicado para pacientes acima de 12 anos <sup>(42)</sup> e a maior incidência de desenvolvimento de inibidores ocorre durante os primeiros 20 dias de exposição ao fator <sup>(126)</sup>. Portanto, não foi considerado esse estado de saúde para ambos os braços alfaotocogue e alfadamoctocogue pegol;

- O estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup> realizou uma comparação indireta ajustada por correspondência dos desfechos de eficácia e utilização semanal de UI do estudo com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol - EHL) (PROTECT VIII) e outros agentes de reposição do FVIII (FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa - EHL), BAX 855 (alfaruriotocogue - EHL) e rAHF-PFM (alfaotocogue - SHL). A mediana da taxa de utilização de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol - EHL) foi significativamente mais baixa em comparação com FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa - EHL) ( $p < 0,01$ ). A mediana da taxa de utilização de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol - EHL) foi mais baixa que BAX 855 (alfaruriotocogue - EHL) (64,3 vs 87,4) e rAHF-PFM (alfaotocogue - SHL) (estudo de 2004, 64,0 vs 107,5 e estudo de 2012, 63,6 vs 109,9). A média de ABRs e porcentagem de pacientes sem sangramentos foi similar entre BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol - EHL) e comparadores, sem diferença estatisticamente significativa. Com isso, esta avaliação econômica se baseou em uma análise do tipo custo-minimização, com uso de diferentes taxas de sangramento anual 1,87 para alfadamoctocogue pegol e 1,80 alfaotocogue, considerando, portanto, ligeira vantagem para o comparador quanto a utilização de recursos;
- As frequências para cada regime de tratamento de alfaotocogue foram baseadas no consenso do Painel Delphi e na diretriz da WFH <sup>(5)</sup> buscando aproximar o modelo da prática clínica atualmente utilizada no país.

## 6. Avaliação de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para avaliar o impacto da incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL) no SUS em comparação ao alfaoctocogue (SHL). O horizonte temporal foi de 5 anos e sem aplicação da taxa de desconto de 5%, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde <sup>(115)</sup>. Os custos de aquisição da droga, cirurgias, tratamento de eventos hemorrágicos durante tratamento profilático, internações, entre outros foram considerados os mesmos da análise de custo-minimização, assim como foram desconsiderados os custos com eventos adversos, uma vez que os EAs graves reportados não tiveram suas frequências discriminadas para custeio na avaliação econômica <sup>(26, 46, 107, 116, 117)</sup>.

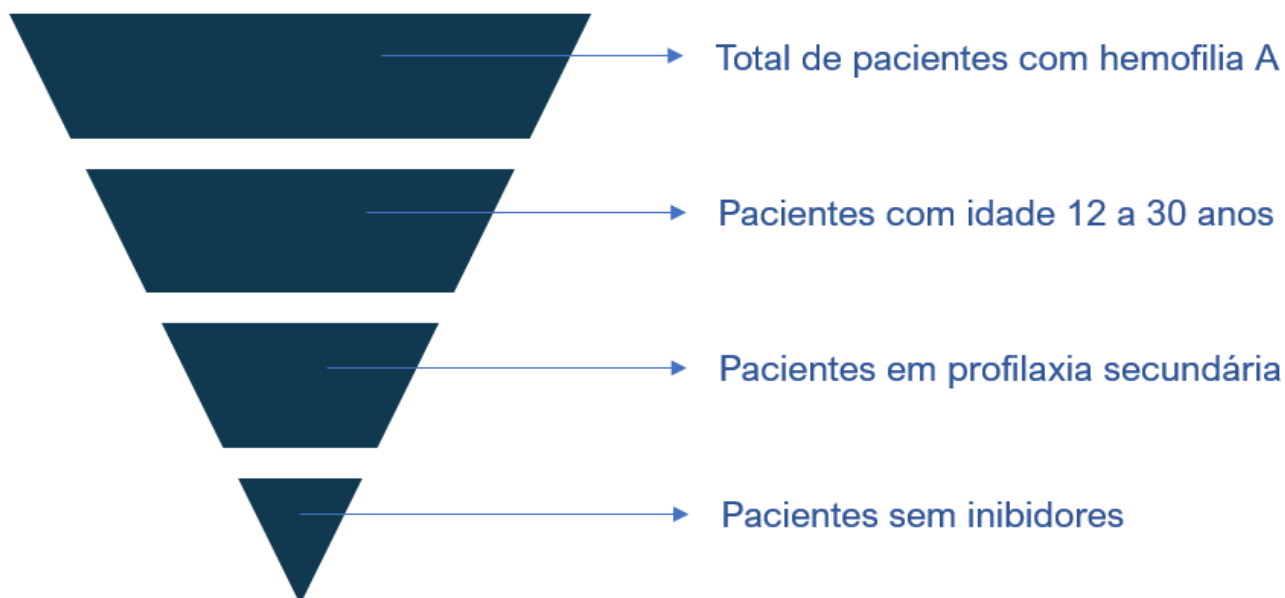
### 6.1 População Elegível

Considerando a indicação de alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup> para pacientes  $\geq 12$  anos e previamente tratados, assumiu-se que todos os pacientes já foram diagnosticados e tratados previamente. Adicionalmente, assim como na análise de custo-minimização, considerou-se de que não há desenvolvimento de inibidores em pacientes acima desta faixa etária, uma vez que, os estudos de alfadamoctocogue pegol <sup>(26, 46, 107)</sup> e alfaoctocogue não reportam desenvolvimento de inibidores, com exceção de um paciente que desenvolveu inibidor (*high-titre inhibitors*) <sup>(117)</sup> em tratamento com alfaoctocogue. Desta forma, todos os pacientes com hemofilia A, com idade a partir de 12 anos e sem inibidores seriam elegíveis ao tratamento com alfadamoctocogue pegol.

Ainda, conforme exposto anteriormente, o ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013 <sup>(60)</sup>, que apresenta regras referentes a utilização do FVIIIr (alfaoctocogue - SHL) para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde <sup>(6)</sup>, autoriza a dispensação de Fator VIII recombinante para pacientes com idade inferior a 30 anos para o tratamento da Hemofilia A.

Vale ainda ressaltar que os pacientes em profilaxia fazem uso mais frequente de fator de reposição e podem se beneficiar ainda mais da possibilidade de redução na frequência de infusões com o fator VIII recombinante de longa ação, alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup>. Sendo assim, a população alvo da presente avaliação considera os pacientes em profilaxia secundária, tendo em vista a idade a partir de 12 anos preconizada em bula e considerando que a profilaxia primária abrange pacientes com até 36 meses <sup>(3)</sup>.

**Desta forma, diante da indicação de bula de alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup> e das regras de utilização impostas pelo Ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013 <sup>(60)</sup>, a análise econômica em questão considera como elegíveis para a migração para o tratamento de fator recombinante de longa ação, alfadamoctocogue pegol, os pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, obtidos com base nos dados do Perfil de Coagulopatias de 2016 <sup>(6)</sup>, conforme descrito na Figura 13.**



**Figura 13. Funil de pacientes elegíveis.**

Fonte: Adaptado Perfil de Coagulopatias <sup>(6)</sup>

A população que teria idade entre 12 e 30 anos em 2021 foi calculada por meio da análise da série histórica da prevalência de pacientes com hemofilia A tratados no SUS, com base nos dados do Perfil de Coagulopatias Hereditárias de 2016 <sup>(6)</sup>, considerando que os pacientes que teriam  $\geq 12$  anos de idade em 2021 são aqueles  $\geq 7$  anos em 2016 e os pacientes que teriam até 30 anos em 2021 são aqueles com até 25 anos em 2016. Para cálculo da representatividade de cada idade dentro das faixas etárias, utilizou-se a distribuição de idades segundo IBGE <sup>(125)</sup>. Desta forma, o número de pacientes calculado encontra-se na Tabela 31, sendo que as idades consideradas estão destacadas em negrito (pacientes entre 7 e 25 anos).

**Tabela 31.** Estimativa da população entre 12 e 30 anos em 2021, com base no Perfil de Coagulopatias, 2016 <sup>(6)</sup>.

Faixa etária	Número de pacientes	Fonte
5 - 9 anos	874	Perfil de Coagulopatias, 2016 <sup>(6)</sup>
<b>7 - 9 anos</b>	<b>532</b>	Calculado, distribuição segundo IBGE <sup>(125)</sup> .
<b>10 - 14 anos</b>	<b>958</b>	Perfil de Coagulopatias, 2016 <sup>(6)</sup>
<b>15 - 19 anos</b>	<b>1.108</b>	Perfil de Coagulopatias, 2016 <sup>(6)</sup>
20 - 29 anos	2.247	Perfil de Coagulopatias, 2016 <sup>(6)</sup>
<b>20 - 25 anos</b>	<b>1.347</b>	Calculado, distribuição segundo IBGE <sup>(125)</sup> .
<b>Total de pacientes 12 a 30 anos</b>	<b>3.945</b>	<b>Calculado</b>

Para obtenção do número de pacientes sem inibidores, considera-se a prevalência de inibidor segundo teste de triagem em pacientes com hemofilia A, de 6,11%. Também de acordo com o Perfil de Coagulopatias de 2016, considera-se que 55,85% dos pacientes estão em profilaxia secundária. <sup>(6)</sup>

Além disso, para o número de novos pacientes a cada ano, de 2022 a 2025, considera-se apenas o envelhecimento da população de pacientes em 2016, ou seja, pacientes fazendo 12 anos de idade a cada ano. Desta forma, o número de novos pacientes em 2022 corresponde aos pacientes com idade de 6 anos em 2016, os pacientes novos em 2023 correspondem ao número de indivíduos com 5 anos em 2016, e assim sucessivamente.

Esta premissa foi baseada em dois motivos. Primeiramente, sabe-se que o diagnóstico da hemofilia acontece em idade muito jovem. O diagnóstico deve ser considerado sempre que há história de sangramento após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária <sup>(3)</sup>. Com base nos dados do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, a idade média no diagnóstico é de 36 meses para pessoas com hemofilia leve, oito meses para indivíduos com hemofilia moderada e um mês para aquelas com hemofilia grave <sup>(7)</sup>. Adicionalmente, se fosse considerada a taxa de crescimento na faixa etária em questão (12 a 30 anos) considerando a diferença entre o número de pacientes com hemofilia A reportado pelo Perfil de Coagulopatias Hereditárias de 2015 e 2016 <sup>(6, 127)</sup>, respectivamente, obter-se-ia um decréscimo populacional, de 4.147 em 2015 para 4.128 pacientes em 2016, ou seja, um crescimento negativo da população em questão. Desta forma, considerar apenas o envelhecimento populacional, isto é, os pacientes que passam a ter 12 anos de idade no ano em avaliação, é uma abordagem conservadora para estimativa populacional, uma vez que representa um crescimento positivo.

Além disso, ao longo dos anos do modelo de impacto orçamentário, considerou-se que o risco de morte foi o mesmo da população geral, com base na tábua de mortalidade do IBGE <sup>(118)</sup>, ponderado pela porcentagem de pacientes masculinos e femininos com Hemofilia A <sup>(3)</sup> e pela respectiva idade ou faixa etária, com base no Perfil de Coagulopatias de 2016 <sup>(6)</sup>. Vale ressaltar que esta abordagem foi realizada, uma vez que a mortalidade no Perfil de Coagulopatias de 2016 <sup>(6)</sup> não apresenta discriminação por faixa etária, de forma que assumir a morte da população de 0-80 anos como representativa de uma população de 12-30 anos traria uma limitação no modelo. Adicionalmente, não foram reportadas mortes relacionadas ao alfadamocotocogue pegol nos estudos clínicos <sup>(26, 46, 107)</sup>.

Adicionalmente, é de conhecimento que dados preliminares do Perfil de Coagulopatias Hereditárias de 2019 foram disponibilizados *online*, em resposta à demanda da Presidente da Federação Brasileira de Hemofilia. Entretanto, uma vez que estes dados são preliminares e, por enquanto não oficiais, isto é, não publicados pelo Ministério da Saúde como uma atualização ao Perfil de Coagulopatias de 2016, optou-se por desconsiderá-los e seguir com os dados oficiais atualmente disponíveis.

Com base no racional descrito anteriormente na Figura 13, obtém-se a população elegível ao tratamento ao longo dos cinco anos da análise de impacto orçamentário, como mostra a Tabela 32.

**Tabela 32. Estimativa da população elegível ao tratamento com alfadamoctocogue pegol**

Ano de tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
<b>1º ano de tratamento</b>	2.055	172	169	134	132
<b>2º ano de tratamento</b>		2.051	172	169	134
<b>3º ano de tratamento</b>			2.047	172	169
<b>4º ano de tratamento</b>				2.043	172
<b>5º ano de tratamento</b>					2.039
<b>Total</b>	<b>2.055</b>	<b>2.223</b>	<b>2.388</b>	<b>2.518</b>	<b>2.646</b>

## 6.2 Custo Médio Anual

Para o custo de tratamento ao longo dos anos da análise, calculou-se o custo médio anual por paciente oriundo da análise de custo-minimização (cenário base, idade inicial de 12 anos) e ponderado pelas faixas etárias contempladas na população elegível, de 12 a 30 anos. A porcentagem de pacientes em cada faixa etária foi retirada do Perfil de Coagulopatias Hereditárias de 2016 (6).

Desta forma, para o cálculo do impacto orçamentário utilizou-se o custo médio anual de tratamento por paciente ponderado pelas faixas etárias, conforme Tabela 33. Vale ressaltar que, conforme esperado, **a menor frequência de utilização de alfadamoctocogue pegol (EHL) resulta em um custo médio de tratamento 22% menor que o de alfaoctocogue (SHL).**

**Tabela 33. Custo médio anual ponderado por faixa etária.**

Faixa Etária	Representatividade de de cada faixa etária (%) <sup>(6)</sup>	Alfaoctocogue		Alfadamoctocogue pegol	
		Custo médio anual na na faixa etária (R\$)	Custo médio anual ponderado (R\$)	Custo médio anual na na faixa etária (R\$)	Custo médio anual ponderado (R\$)
<b>12 - 14 anos</b>	5,75%	R\$ 231.176,28	R\$ 13.298,92	R\$ 181.198,74	R\$ 10.423,85
<b>15 - 19 anos</b>	10,95%	R\$ 314.641,62	R\$ 34.438,70	R\$ 242.157,97	R\$ 26.505,09
<b>20 - 29 anos</b>	22,20%	R\$ 344.707,47	R\$ 76.514,64	R\$ 269.666,39	R\$ 59.857,79
<b>30 anos</b>	1,89%	R\$ 388.435,47	R\$ 7.324,28	R\$ 312.512,85	R\$ 5.892,69
<b>Total</b>	<b>40,78%</b>	-	<b>R\$ 322.644,50</b>	-	<b>R\$ 251.784,66</b>

### 6.3 Difusão da tecnologia e Participação de Mercado

Para estimar a parcela da população que realizaria a migração do tratamento atual com fator VIII recombinante de curta ação (SHL), alfaoctocogue, para o tratamento com fator VIII recombinante de longa ação (EHL), alfadamococogue pegol, considerou-se o resultado do Painel Delphi. Durante o painel, foram discutidas as necessidades não atendidas do tratamento atual e quais perfis de pacientes mais se beneficiariam do tratamento de longa ação de, formando, portanto, um grupo prioritário. **São estes: pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária.**

Conforme mencionado, apesar de todo o avanço no tratamento dos pacientes com hemofilia, ainda existem desafios e lacunas que impedem a eliminação completa de todo sangramento articular (a depender do fenótipo sangrador de cada paciente, do tipo de tratamento escolhido e da adesão ao tratamento, por exemplo.), sendo que a deterioração articular progressiva pode continuar em alguns indivíduos ao longo da vida<sup>(12)</sup>. Alguns desses desafios podem ser resolvidos com fatores de coagulação recombinantes com meia-vida estendida (longa duração), uma vez que podem melhorar a adesão aos regimes de profilaxia por meio de esquemas de infusão mais convenientes, enquanto mantêm os níveis plasmáticos por mais tempo quando clinicamente necessário e permitindo uma melhor adaptação ao fenótipo do paciente e sua variabilidade farmacocinética<sup>(12)</sup>.

A dosagem de profilaxia é baseada na individualização do tratamento, onde um dos pilares a ser avaliado é a farmacocinética (PK), que difere para cada paciente e tem por objetivo manter não só um pico de recuperação de FVIII adequado como também um vale apropriado, para evitar o sangramento nos pacientes.<sup>(36, 46, 48, 49)</sup> Os fatores de risco que corroboram para sangramento e doença articular podem ser divididos entre alto e baixo risco *versus* biológico e meio ambiente. Para fatores de alto risco com envolvimento biológico destacam-se: fenótipo grave, farmacocinética desfavorável e doença articular pré-existente. Já para os fatores de alto risco com envolvimento meio ambiente, destacam-se: estilo de vida arriscado, atividade esportiva, baixa adesão e subtratamento<sup>(35)</sup>. Os produtos de FVIII com meia-vida estendida possuem uma PK aprimorada, com o potencial de manter os níveis de FVIII circulantes acima do limite por períodos mais longos, o que pode resultar em melhor proteção ao sangramento.<sup>(50-52)</sup>

Conforme mencionado anteriormente, a adesão ao tratamento é uma das principais necessidades não atendidas atualmente. A maior parte dos concentrados de FVIII com meia-vida padrão tem administração intravenosa e são utilizados três vezes por semana (em regime de profilaxia), o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento e impacta negativamente a sua QdV<sup>(35, 64, 65)</sup>. Estudos mostram que a falta de tempo, horários inconvenientes para o tratamento, estresse social e psicológico, além do custo do tratamento, são fatores que influenciam na adesão<sup>(66, 67)</sup>. Esta falta de adesão causa um impacto significativo na vida do paciente já que os episódios de sangramento reduzem sua participação na escola, trabalho e atividades diárias, causando prejuízos relacionados à QdV, além de interferir no seu funcionamento psicossocial<sup>(70, 71, 73)</sup>. Fatores de coagulação EHL oferecem aos pacientes maior proteção contra sangramentos com menos infusões, reduzindo assim toda a carga de tratamento do paciente hemofílico A.

Adicionalmente, considerando que a atividade física tem um impacto positivo na QdV, um estudo recente de pacientes tratados com FVIIIr de meia-vida estendida mostrou que mais da metade dos participantes incluídos relatou poder participar mais de atividades físicas (incluindo nadar, caminhar, subir escadas e ir à academia), desta forma, impactando positivamente a QdV destes pacientes hemofílicos.<sup>(92)</sup>

**Considerando os perfis identificados acima, que contemplam pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária, as especialistas participantes do Painel Delphi estimaram que estes representariam entre 30% e 40% dos pacientes com hemofilia A acima de 12 anos.**

Desta forma, foi considerado que estes perfis seriam os que mais se beneficiariam da migração de FVIIIr alfaoctocogue (SHL) para alfadamoctocogue pegol (EHL), e, portanto, elegíveis ao tratamento de longa ação, o que foi refletido no modelo de impacto orçamentário como uma participação de mercado de 40% para alfadamoctocogue pegol (EHL), em todos os anos após incorporação.

Adicionalmente, vale ressaltar que uma vez que o paciente inicia o tratamento com alfadamoctocogue pegol (EHL), este continuará em uso deste fator VIII de coagulação recombinante mesmo após completar 30 anos de idade, conforme regras atuais de utilização do FVIIIr alfaoctocogue (SHL) para o tratamento da Hemofilia A, conforme ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013<sup>(60)</sup>.

O cenário atual, sem incorporação de alfadamoctocogue pegol é mostrado pela Tabela 34, enquanto o cenário proposto, com incorporação de alfadamoctocogue pegol é mostrado pela Tabela 35.

**Tabela 34. Participação de Mercado sem incorporação de alfadamoctocogue pegol.**

Tratamento	2021 (%)	2022 (%)	2023 (%)	2024 (%)	2025 (%)
alfadamoctocogue pegol	0	0	0	0	0
alfaoctocogue	100	100	100	100	100

**Tabela 35. Participação de Mercado com incorporação de alfadamoctocogue pegol.**

Tratamento	2021 (%)	2022 (%)	2023 (%)	2024 (%)	2025 (%)
alfadamoctocogue pegol	40	40	40	40	40
alfaoctocogue	60	60	60	60	60

#### **6.4 Resultados da Avaliação de Impacto Orçamentário**

Se alfadamoctocogue pegol estivesse disponível em 2021 para todos os 2.055 pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação (Tabela 32), considerando a indicação de bula de alfadamoctocogue pegol<sup>(42)</sup> e regras de utilização de FVIIIr impostas pelo Ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013<sup>(60)</sup>, a incorporação de



alfadamoctocogue pegol proporcionaria uma economia de R\$ 145 milhões em 2021 e R\$ 807 milhões acumulados em 5 anos, o que representa uma economia de 22% em relação ao custo atual de tratamento destes pacientes com alfaoctocogue (SHL), conforme Tabela 36.

**Tabela 36. Resultado da análise de impacto orçamentário, caso o tratamento com alfadamoctocogue pegol estivesse disponível para todos os pacientes elegíveis**

<b>Ano</b>	<b>Cenário sem incorporação de alfadamoctocogue pegol (R\$)</b>	<b>Cenário com incorporação de alfadamoctocogue pegol (R\$)</b>	<b>Impacto Orçamentário (R\$)</b>
<b>2021</b>	663.034.454,31	517.417.474,42	- 145.616.979,89
<b>2022</b>	696.015.246,73	543.876.763,40	- 152.138.483,33
<b>2023</b>	736.496.365,01	573.870.654,41	- 162.625.710,61
<b>2024</b>	770.139.095,35	601.277.371,77	- 168.861.723,58
<b>2025</b>	809.788.452,07	631.470.321,42	- 178.318.130,65
<b>Total</b>	<b>3.675.473.613,47</b>	<b>2.867.912.585,41</b>	<b>- 807.561.028,06</b>

No entanto, conforme identificado pelo Painel Delphi, existem perfis prioritários para o tratamento com o FVIIIr de meia-vida estendida (EHL), alfadamoctocogue pegol. São estes: pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária, sendo que estes representam 40% dos pacientes acima de 12 anos, conforme participação de mercado descrito anteriormente (Tabela 35). Desta forma, o cenário a ser considerado na presente submissão reflete a incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL) para o tratamento destes pacientes, conforme Tabela 37.

**Tabela 37. Estimativa da população elegível ao tratamento com alfadamoctocogue pegol, considerando participação de mercado**

<b>Ano de tratamento</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>
<b>1º ano de tratamento</b>	822	69	68	54	53
<b>2º ano de tratamento</b>		820	69	68	54
<b>3º ano de tratamento</b>			819	69	68
<b>4º ano de tratamento</b>				817	69
<b>5º ano de tratamento</b>					816
<b>Total</b>	<b>822</b>	<b>889</b>	<b>955</b>	<b>1.007</b>	<b>1.058</b>

Neste cenário, a incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL) proporcionaria uma economia de R\$ 58 milhões em 2021 e R\$ 323 milhões acumulados em 5 anos em relação ao tratamento atual com alfaoctocogue (SHL), como mostra a Tabela 38, o que representa uma economia de 9% a cada ano em relação ao custo atual de tratamento destes pacientes com alfaoctocogue (SHL), e uma redução de 6% na quantidade total de UIs utilizadas atualmente no tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com alfaoctocogue (SHL), conforme Tabela 39.

**Tabela 38. Resultado da análise de impacto orçamentário, considerando migração dos perfis prioritários através da aplicação da participação de mercado.**

Ano	Cenário sem incorporação de alfadamoctocogue pegol (R\$)	Cenário com incorporação de alfadamoctocogue pegol (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$)
2021	663.034.454,31	604.787.662,35	- 58.246.791,95
2022	696.015.246,73	635.159.853,40	- 60.855.393,33
2023	736.496.365,01	671.446.080,77	- 65.050.284,24
2024	770.139.095,35	702.594.405,92	- 67.544.689,43
2025	809.788.452,07	738.461.199,81	- 71.327.252,26
<b>Total</b>	<b>3.675.473.613,47</b>	<b>3.352.449.202,25</b>	<b>- 323.024.411,22</b>

**Tabela 39. Utilização total de UIs no tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados, considerando participação de mercado.**

Ano	Cenário sem incorporação de alfadamoctocogue pegol (UIs)	Cenário com incorporação de alfadamoctocogue pegol (UIs)		Diferença (UIs)
		alfaoctocogue (UIs)	alfadamoctocogue pegol (UIs)	
2021	602.712.332	361.627.399	207.600.726	-33.484.207
2022	632.444.499	379.466.700	218.107.887	-34.869.913
2023	669.094.418	401.456.651	230.062.968	-37.574.799
2024	699.580.173	419.748.104	241.023.011	-38.809.058
2025	735.604.474	441.362.685	253.123.776	-41.118.014
<b>Total</b>	<b>3.339.435.897</b>	<b>3.153.579.906</b>		<b>-185.855.991</b>

Com base neste cenário de incorporação, o custo exclusivamente com alfadamoctocogue pegol para profilaxia e manejo de intercorrências hemorrágicas durante tratamento profilático seria de R\$ 203 milhões em 2021, com uma utilização de 207 milhões de UIs, para o tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados dentro dos perfis prioritários (40%). Caso apenas alfaoctocogue (SHL) estivesse disponível para o tratamento destes pacientes, o custo com alfaoctocogue (SHL) para profilaxia e manejo de intercorrências hemorrágicas durante tratamento profilático seria de R\$ 261 milhões em 2021, com uma utilização de 241 milhões de UIs, conforme Tabela 40.

**Tabela 40. Custo exclusivamente com alfadamoctocogue pegol (EHL) ou alfaoctocogue (SHL), para profilaxia e manejo de intercorrências hemorrágicas, no tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados dentro dos perfis prioritários (40%).**

<b>Ano</b>	<b>Custo exclusivamente com alfaoctocogue (SHL)</b>	<b>Custo exclusivamente com alfadamoctocogue pegol (EHL)</b>
<b>2021</b>	R\$ 261.818.237,21	R\$ 203.448.711,18
<b>2022</b>	R\$ 274.733.890,56	R\$ 213.745.729,42
<b>2023</b>	R\$ 290.654.615,07	R\$ 225.461.708,46
<b>2024</b>	R\$ 303.897.627,15	R\$ 236.202.551,15
<b>2025</b>	R\$ 319.546.583,65	R\$ 248.061.300,07

Conforme esperado, a menor utilização de UIs e menor frequência de infusão com alfadamoctocogue pegol, além do menor preço proposto, proporcionam uma redução importante do custo de tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, de forma que a incorporação de alfadamoctocogue pegol (SHL) resulta em uma economia para o Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde, independente da população atendida.

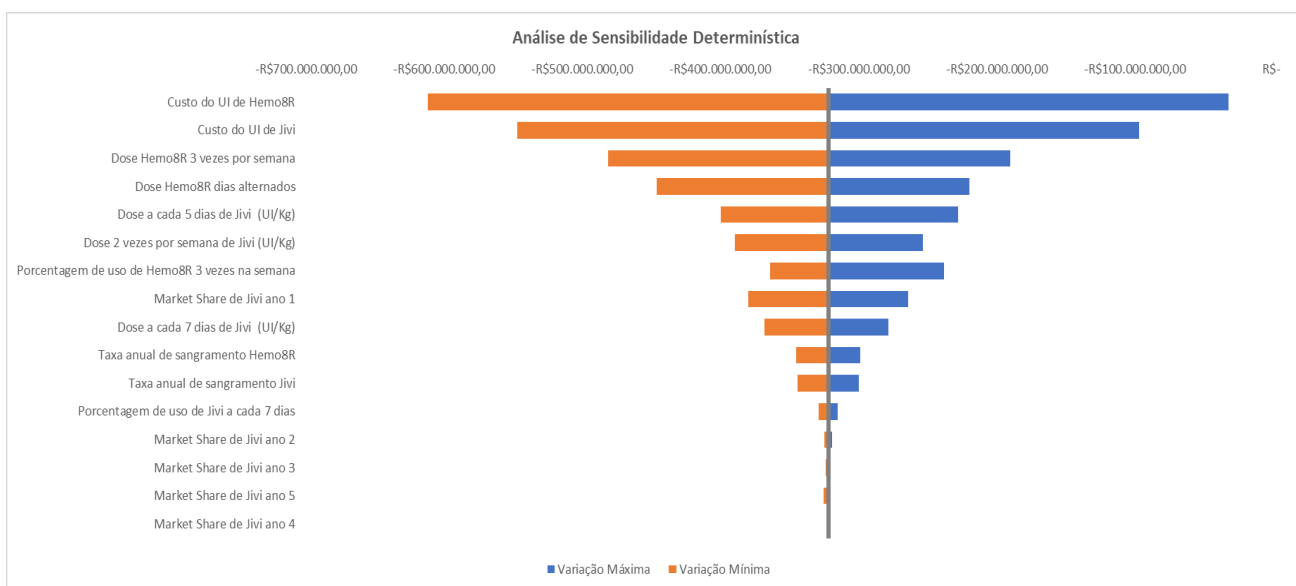
#### **6.5 Análise de Sensibilidade Determinística: Impacto Orçamentário**

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi desenvolvida para avaliar as incertezas associadas ao resultado da análise de impacto orçamentário, na qual os parâmetros foram variados em  $\pm 20\%$  do valor base. A Tabela 41 mostra os parâmetros variados e o intervalo mínimo e máximo utilizado.

**Tabela 41. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.**

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Variação
Custo por UI de alfadamoctocogue pegol	R\$0,78	R\$0,98	1,176	20%
Custo por UI de alfaoctocogue	R\$0,87	R\$1,086	1,3032	20%
Taxa anual de sangramento alfadamoctocogue pegol	1,496	1,87	2,244	20%
Taxa anual de sangramento alfaoctocogue	1,44	1,8	2,16	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 1	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 2	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 3	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 4	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 5	32%	40%	100%	20%
Porcentagem de uso de alfadamoctocogue pegol a cada 7 dias	21%	26%	31%	20%
Porcentagem de uso de alfaoctocogue 3x/semana	40%	60%	100%	Delphi, 2020
Dose a cada 7 dias de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	48	60	72	20%
Dose a cada 5 dias de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	40	50	60	20%
Dose 2 vezes por semana de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	28	35	42	20%
Dose alfaoctocogue 3 vezes por semana	20	25	30	20%
Dose alfaoctocogue dias alternados	20	25	30	20%

O resultado da análise de sensibilidade determinística univariada é apresentado na Figura 14. O gráfico de tornado mostra que o custo dos medicamentos são as variáveis de maior impacto no resultado de impacto orçamentário. **Adicionalmente, esta análise de sensibilidade permite concluir que a economia proporcionada pela incorporação de alfadamoctocogue pegol se mantém em todas as variações realizadas.**



**Figura 14. Análise de sensibilidade determinística uni variada – gráfico de tornado.**

Legenda: Hemo8R – alfaoctocogue; Jivi – alfadamococogue pegol

Adicionalmente, para avaliar o impacto da taxa anual de sangramento, conforme os resultados do estudo Batt *et al.*, (2019) <sup>(108)</sup>, a Tabela 42 mostra os resultados de impacto orçamentário acumulado em 5 anos para variações de taxa de sangramento anual, **mantendo-se a redução de custos em todos os casos avaliados.**

**Tabela 42. Resultados de impacto orçamentário para variações de taxa de sangramento anual.**

Taxa anual de sangramento		Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
alfadamococogue pegol (EHL)	alfaococogue (SHL)	
1,87	1,80	- R\$ 323.024.411,22
1,87	1,87	- R\$ 327.567.439,32
1,80	1,80	- R\$ 327.192.975,68
4,28	6,30	- R\$ 471.558.498,12
4,28	4,28	- R\$ 340.459.687,38
6,30	6,30	- R\$ 351.265.638,03

## 7. Considerações finais

O objetivo deste dossiê foi avaliar as evidências relacionadas ao perfil de eficácia, segurança e custo-minimização de alfadamococog pegol (EHL) no tratamento da hemofilia A, um transtorno genético caracterizado por sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos que podem resultar em morte por hemorragia <sup>(1, 2)</sup>. A gravidade e frequência dos sangramentos está relacionada aos níveis plasmáticos do FVIII, de forma que se faz necessária a sua reposição, que pode ser feita em regime de profilaxia (para evitar sangramentos) ou sob demanda (para controlar sangramentos) <sup>(3)</sup>.

Apesar dos benefícios obtidos com a profilaxia, um número considerável de pacientes não adere adequadamente ao tratamento, aumentando o risco de sangramentos <sup>(92)</sup>. O motivo para a falta de adesão está relacionado com o fato de os regimes profiláticos serem especialmente incômodos para muitos pacientes, pois exigem administrações frequentes de FVIII (três a quatro vezes por semana) <sup>(92)</sup>. Portanto, a principal necessidade médica não atendida refere-se à alta frequência de infusão, aumentando o tempo gasto com o tratamento e à duração do efeito do tratamento de reposição do FVIII.

Através da busca em literatura, foram obtidos 209 artigos, sendo que cinco foram incluídos na revisão sistemática de literatura. Nos estudos selecionados, o alfadamococog pegol (EHL) mostrou-se eficaz na prevenção e no controle de episódios de sangramento, em todos os regimes de tratamento (com infusões duas vezes por semana, uma vez a cada cinco dias ou uma vez a cada sete dias) <sup>(26, 46)</sup>. O alfadamococog pegol apresentou um perfil farmacocinético superior ao do FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa) (EHL), proporcionando menor frequência das infusões e redução no consumo de FVIII, além de facilitar o manejo dos pacientes durante cirurgias de grande porte <sup>(100)</sup>. Evidências adicionais também mostraram que o alfadamococog pegol (EHL) foi eficaz e bem tolerado em relação a outros fatores recombinantes EHL (alfaefmoroctocog - FVIIIr Fc e alfaruriococog pegol - BAX 855) e SHL (alfaococog, rAHF-PFM) <sup>(57, 106, 108)</sup>, incluindo em pacientes com comorbidades como HIV, HBV, HCV e fatores de risco para doenças cardíacas <sup>(105)</sup>.

O tratamento com alfadamococog pegol (EHL) também apresentou resultados positivos em relação à qualidade de vida dos pacientes <sup>(104)</sup>. Uma avaliação positiva foi feita por parte dos pacientes, em relação ao produto com meia-vida estendida (EHL) e a importância da redução na frequência das infusões para a satisfação dos pacientes em relação ao tratamento e melhor QdV <sup>(92)</sup>. Evidências adicionais também confirmaram haver melhora na QdV dos pacientes, devido à menor frequência das infusões com produto de meia-vida estendida (EHL) <sup>(104)</sup>.

Diante da principal necessidade não atendida do tratamento atual, a alta frequência de infusão, aumentando o tempo gasto com o tratamento e à duração do efeito do tratamento de reposição do FVIII, **produtos com meia-vida estendida (EHL) permitem intervalos maiores entre as administrações, sem comprometer a eficácia e a segurança do paciente, e possibilitam regimes de tratamento sob medida para as necessidades de cada indivíduo, com potencial impacto na adesão ao tratamento e, conseqüentemente, nos resultados clínicos e na QdV dos pacientes.** <sup>(92)</sup> Neste cenário, novos

**medicamentos, como o alfadamoctocogue pegol (EHL), que possui tempo de meia-vida estendida de 18,5 horas, têm mostrado efeitos benéficos, superando as limitações atuais da profilaxia, uma vez que reduz a frequência de infusão, mantendo um nível de vale mais alto para garantir um risco menor de sangramento e resulta em um tratamento significativamente menos impactante para os pacientes, consequentemente, melhorando a sua qualidade de vida** <sup>(128)</sup>.

Vale ressaltar que alguns perfis de pacientes podem apresentar necessidades não atendidas com o tratamento atual, podendo se beneficiar do tratamento com um FVIIIr de meia-vida estendida (EHL), como pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão e com alta atividade diária. Isso porque, nos casos de perfil sangrador e farmacocinética desfavoráveis, uma maior frequência de infusão é requerida para obter um melhor controle hemostático e, normalmente a baixa adesão e a alta atividade diária são afetadas por conta da quantidade intensa de infusões e do tempo dispendido para cada administração <sup>(5, 35, 62, 63, 68, 69)</sup>. Assim, o FVIIIr de meia-vida estendida vem para corroborar com a manutenção hemostática, porém com um menor número de infusões <sup>(123)</sup>. O Painel Delphi conduzido durante a elaboração deste dossiê trouxe como resultado que 30% a 40% dos pacientes com idade maior que 12 anos, representariam estes perfis prioritários.

Uma complicação grave no tratamento de reposição com FVIII na hemofilia A é o desenvolvimento de anticorpos (inibidores) que neutralizam os concentrados de FVIII. O tratamento com alfadamoctocogue pegol (EHL) mostrou-se seguro e bem tolerado <sup>(26, 46, 100)</sup> e nenhum paciente desenvolveu inibidores contra FVIII ao longo dos estudos principal e de extensão, assim como anti-BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) ou anti-PEG presentes foram transitórios e sem caráter neutralizante <sup>(26, 46)</sup>. Um estudo de extensão, incluído como evidência adicional, também demonstrou que a eficácia do alfadamoctocogue pegol (EHL) em tratamento prolongado (cinco anos) e perfil de segurança sem o desenvolvimento de inibidores se manteve <sup>(107)</sup>.

Adicionalmente, diante da ausência de estudos clínicos randomizados que comparem diretamente os FVIIIr, um método que vem sendo amplamente utilizado é a comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC, do inglês *matching-adjusted indirect comparisons*). Ainda que este método seja objeto de críticas (como viés causado por potenciais diferenças na linha de base dos pacientes estudados ou nas definições dos critérios de inclusão/exclusão, nos desfechos estudados, etc.), o MAIC é capaz de fornecer evidências confiáveis <sup>(129)</sup>. Desta forma, um estudo importante adicionado na seção de evidências adicionais é o estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>, uma comparação indireta entre o alfadamoctocogue pegol (EHL) e outros fatores EHL (alfaefmoroctocogue - FVIIIr Fc e alfaruriococogue pegol - BAX 855) e SHL (alfaococogue - rAHF-PFM) <sup>(108)</sup>. **Este estudo concluiu que o alfadamoctocogue pegol (EHL) demonstrou uma ABR similar à dos comparadores (produtos com meia-vida padrão, SHL, e meia-vida estendida, EHL), com menor taxa de utilização de UIs que todos os comparadores avaliados** EHL (alfaefmoroctocogue - FVIIIr Fc e alfaruriococogue pegol - BAX 855) e SHL (alfaococogue -na rAHF-PFM) <sup>(108)</sup>. Adicionalmente, Shah *et al.* (2019) <sup>(101)</sup> demonstraram que BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) apresentou um perfil farmacocinético superior ao de FVIIIr Fc (alfaefmoroctocogue – EHL) e nenhum EA foi reportado durante o estudo e recentemente, Solms *et al.* (2020) <sup>(57)</sup> demonstraram a

superioridade da PK de alfadamoctocogue pegol (EHL), que foi 16 horas mais longa que a de alfaruriococogue pegol (EHL) e sem sinais de eventos adversos ou imunogenicidade.

**Desta forma, o tratamento com alfadamoctocogue pegol (EHL) se apresenta como uma opção de tratamento eficaz e segura com potencial de atender as principais necessidades não atendidas dos pacientes com hemofilia A no Brasil com redução na frequência de utilização e consumo anual de UIs, além de um menor preço proposto em relação ao tratamento atual com alfaococogue (SHL).**

Para a avaliação econômica, realizou-se uma análise de custo-minimização considerando os resultados semelhantes em eficácia entre alfadamoctocogue pegol (EHL) e alfaococogue (SHL) <sup>(26, 46, 107, 116, 117)</sup>. Por se tratar de um fator recombinante de meia-vida estendida (EHL), **alfadamoctocogue pegol possibilita uma menor frequência de infusão <sup>(108)</sup>, que por sua vez resulta em uma menor utilização anual de UIs, somado a um menor preço proposto por UI, proporcionando uma redução de 22% no custo anual de tratamento em comparação à alfaococogue (SHL).**

Na análise de custo-minimização, alfadamoctocogue pegol (EHL) apresentou menor custo de tratamento por paciente que alfaococogue (SHL), com redução de R\$ 1,28 milhões no custo de tratamento até o final da vida para o cenário base, considerando estudo de extensão do PROTECT VIII <sup>(26)</sup>, prática clínica corroborada por especialistas da área (Painel Delphi) e idade média de 33 anos, e com redução de R\$ 3,57 milhões para o cenário proposto, considerando os dados de utilização semanal demonstrados no estudo Batt *et al.* (2019) <sup>(108)</sup>. Considerando a idade média de 12 anos, esta redução é de R\$ 1,34 milhões no custo de tratamento para o cenário base e de R\$ 3,62 no cenário proposto, com horizonte temporal até o final da vida.

**A análise de impacto orçamentário, por sua vez, também corrobora que a menor frequência de infusão e menor preço proposto com alfadamoctocogue pegol (EHL) proporcionam uma importante redução do custo de tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, em comparação à alfaococogue (SHL), de forma que a incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL) resulta em uma economia para o Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde, independente da população atendida.**

Caso o tratamento com o FVIIIr de meia-vida estendida (EHL), alfadamoctocogue pegol, estivesse disponível em 2021 para todos os 2.055 pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, considerando indicação de bula de alfadamoctocogue pegol <sup>(42)</sup> e regras de utilização de FVIIIr impostas pelo Ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013 <sup>(60)</sup>, a incorporação de alfadamoctocogue pegol proporcionaria uma economia de R\$ 145 milhões em 2021 e R\$ 807 milhões acumulados em 5 anos.

No entanto, a condução de um Painel Delphi, metodologia reconhecida pelas Diretrizes do Ministério da Saúde <sup>(130)</sup>, permitiu identificar necessidades não atendidas do tratamento atual dos pacientes com hemofilia A, que podem ser endereçadas pela incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL), como perfis de pacientes que se beneficiariam do tratamento de longa ação devido ao fenótipo da sua doença ou fatores de sua rotina



que impactam na adesão ao tratamento, uma vez que, por ter menor frequência de infusões, facilita a adesão ao tratamento, diminuindo intercorrências.

**Considerando que o tratamento com alfadamoctocogue pegol (EHL) estivesse disponível para estes pacientes, que representam cerca de 40% dos pacientes acima de 12 anos, a incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL) proporcionaria uma economia de R\$ 58 milhões em 2021 e R\$ 323 milhões acumulados em 5 anos em comparação à alfaoctocogue (SHL), resultando em uma economia de 9% a cada ano.**

Adicionalmente, as diversas análises de sensibilidade determinística e por cenário realizadas, tanto para a análise de custo-minimização quanto para o impacto orçamentário, continuaram demonstrando redução de custos com a incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL), evidenciando a robustez do modelo e coerência nos resultados de economia para o Ministério da Saúde.

**Diante das evidências científicas apresentadas em relação à eficácia e segurança de alfadamoctocogue pegol, bem como das avaliações econômicas conduzidas, conclui-se que alfadamoctocogue pegol (EHL) é uma alternativa que pode aprimorar o tratamento dos pacientes com hemofilia A de 12 a 30 anos de idade, em profilaxia secundária, sem inibidores e previamente tratados com fator VIII de coagulação, em comparação à alfaoctocogue (SHL), e enriquecer o robusto programa de tratamento atual, além de contribuir para uma significativa economia de recursos da União.**

Em vista dos benefícios clínicos e econômicos atrelados à incorporação de alfadamoctocogue pegol (EHL), a Bayer está empenhada em viabilizar a incorporação deste tratamento inovador para os pacientes com hemofilia A, assim como tem sido seu compromisso com o país nestes 124 anos, acreditando que o SUS é, e continuará sendo o maior sistema de saúde universal do mundo. Desta forma, reiteramos que a Bayer está disposta a discutir a viabilidade da incorporação considerando modelos de acesso inovadores e construir junto ao Ministério da Saúde, de modo transparente, um modelo de negociação que apresente controle do impacto orçamentário e previsibilidade do mesmo à União.

## Referências bibliográficas

1. Bolton-Maggs PH & Pasi KJ. Hemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801–9.
2. Ferreira A LI, Teixeira MTB, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014;5:175-84.
3. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia 2015 [Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_hemofilia\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf)].
4. Graw J BH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, & Schwaab R. . Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(6):488–501.
5. Srivastava A SE, Dougall A, et al,. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;00:1-158.
6. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias: 2016 2018 [Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil\\_coagulopatias\\_hereditarias\\_brasil\\_2016.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2016.pdf)].
7. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia*. 2009;15(6):1281-90.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de reabilitação na hemofilia 2011 [Available from: <http://www.hemofiliabrasil.org.br/wp-content/uploads/2014/04/4.-Manual-de-Reabilitacao-na-Hemofilia-2011.pdf>].
9. Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):518-25.
10. Ahnström J BE, Lindvall K, Björkman S,. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(6):689–97.
11. Collins PW BV, Fischer K, et al; rAHF-PFM Study Group,. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):413–20.
12. Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;16(1):650-6.
13. Kim JY YC. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res*. 2019;54(3):204-9.
14. Oldenburg J PA. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12:15-22.
15. Dimichele DM L-DS, Peyvandi F, Srivastava A, Rosendaal FR; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders,. Design of clinical trials for new products in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost*. 2015;13:876-9.
16. Goodeve A. The incidence of inhibitor development according to specific mutations and treatment? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:S17-21.
17. Viel KR AA, Abshire TC, et al,. Inhibitors of factor VIII in black patients with hemophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:1618-27.
18. Santagostino E MM, Rocino A, et al,. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130:422-7.
19. Peyvandi F, Garagiola I,. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:220– 7.
20. Peyvandi F CA, Garagiola I, et al,. Risk differential in inhibitor development in the first days of treatment by product class: a SIPPET analysis - Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(Suppl 1):719.
21. Peyvandi F CA, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FRA,. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. *Thromb Haemost*. 2018;16:39-43.
22. Lusher JM AS, Abildgaard CF, Schwartz RS,. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *Engl J Med*. 1993;328:453-9.
23. Rothschild C LY, Satre EP, et al,. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost*. 1998;80:779-83.

24. Yee TT WM, Hill FG, Lee CA, Pasi KJ,. Absence of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A after exposure to a single intermediate purity factor VIII product. *Thromb Haemost.* 1997;78:1027-9.
25. White GC DD, Mertens K, et al,. Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost.* 1999;81:462.
26. Lalezari S, Reding MT, Pabinger I, Holme PA, Negrier C, Chalasani P, et al. BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results. *Haemophilia.* 2019;25(6):1011-9.
27. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, 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.
28. Manco-Johnson MJ KC, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W,. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Thromb Haemost.* 2013;11(6):1119-27.
29. Carcao MD IA. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(8):864-71.
30. Iorio A IE, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al,. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia.* 2017;23(3):e170-e9.
31. Srivastava A BA, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-47.
32. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia and Other Bleeding Disorders 2020 [Available from: [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/263\\_treatment.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/263_treatment.pdf).
33. Álvarez-Román MT F-BI, de la Corte-Rodríguez H, Hernández-Moreno AL, Martín-Salces M, Butta-Coll N, Rivas-Pollmar MI, Rivas-Muñoz S, Jiménez-Yuste V,. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2017;23(1):e50-e4.
34. Castaman G LS. Pharmacokinetic drug evaluation of recombinant factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):143-51.
35. Petrini P VL, Gringeri A, et al,. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(2):237-46.
36. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2014;20:607-15.
37. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125:2038-44.
38. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia.* 2016;22(4):487-98.
39. Berntorp E SA. Modern haemophilia care. *Lancet.* 2012;379(9824):1447-56.
40. Inc. BU. Bula Adynovate 2016 [Available from: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20&%20biologics/published/Package-Insert---ADYNOVATE.pdf>.
41. (ANVISA) ANdVS. Bula ADVATE 2020 [Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp).
42. Bayer. Jivi - Bula do Profissional de Saúde. Arquivo Bayer 2020.
43. Cafuir LA KC. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(10):303-13.
44. den Uijl IE FK, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I,. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011;17(1):41-4.
45. Persson U SC, Jonsson B,. Alternative Payment Models in Haemophilia Treatment 2016 [Available from: [http://www.ihe.se/wp-content/uploads/2016/12/IHE-Report-2016\\_10\\_.pdf](http://www.ihe.se/wp-content/uploads/2016/12/IHE-Report-2016_10_.pdf).
46. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2017;15(3):411-9.

47. Barnes C. Importance of pharmacokinetics in the management of hemophilia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(Suppl 1):488-96.
48. Pavlova A OJ. Defining severity of hemophilia: more than factor levels. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:702-10.
49. Rendo P SF, Korth-Bradley JM, Sivamurthy K, Korin J,. Factors that influence the bleeding phenotype in severe hemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:683-90.
50. Shah A, Coyle T, Lalezari S, Fischer K, Kohlstaedde B, Delesen H, et al. BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies. *Haemophilia*. 2018;24(5):733-40.
51. Peyvandi F GI. Treatment of hemophilia in the near future. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:838-48.
52. Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):768-76.
53. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2016 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/02/WC500201773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201773.pdf).
54. Ragni MV CS, Morfini M, Clossen MH, Iorio A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX, and Rare Bleeding Disorders,. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1437-41.
55. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):488-96.
56. Carcao M ZL, Young NL, Dover S, Bouskill V, Hilliard P, Price VE, Blanchette VS,. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: Lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-8.
57. Solms A, Shah, A., Berntorp, E. et al,. Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol*. 2020;99:2689–98.
58. Giangrande PLF PF, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W, Mannucci PM. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. 2017;23(3):370-5.
59. TELELAB - Diagnóstico e Monitoramento. Avanços no tratamento do SUS beneficiam pacientes hemofílicos 2015 [Available from: <http://telelab.aids.gov.br/index.php/2013-11-14-17-44-09/item/183-avancos-no-tratamento-do-sus-beneficiam-pacientes-hemofilicos>.
60. Ministério da Saúde. Ofício-Circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS 2013 [Available from: <https://abrapphem.org.br/documentos/Ampliacao-da-faixa-etaria-de-uso-do-FVIII-R-Oficio-n%C2%BA-085-2013.pdf>.
61. Santagostino E LS, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. 2014;20(4):527-34.
62. Ozelo M CP, Regnault A, Busk AK. Impact of severe haemophilia A on patients' health status: results from the guardian<sup>™</sup> 1 clinical trial of turoctocog alfa (NovoEight<sup>®</sup>). *Haemophilia*. 2015;21(4):451-7.
63. Zhou ZY KM, Johnson KA, et al. . Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015;18(6):457-65.
64. Paik J, Deeks ED. Damosctocog Alfa Pegol: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(10):1147-56.
65. Bjorkman S FA, Jonsson S,. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):989-98.
66. Torres-Ortuño A. Adherence to prophylactic treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(1S Suppl 1):S19-S21.
67. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med*. 2013;4:49-56.
68. Witkop ML MJ, 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;22:e245-e50.
69. Brand B DS, Kulkarni R,. Challenges in the management of haemophilia on transition from adolescence to adulthood. *Eur J Haematol*. 2015;81:30-5.
70. Lee Mortensen G SA, Almén L,. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: A qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-72.

71. Krishnan S VJ, Furlan R, Duncan N,. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015;21:64-70.
72. Resseguier N R-DN, Beltran Anzola A, et al,. Determinants of adherence and consequences of the transition from adolescence to adulthood among young people with severe haemophilia (TRANSHEMO): study protocol for a multicentric French national observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8:e022409.
73. Oladapo AO EJ, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA,. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2015;21(5):e344–e58.
74. Wiley R, Khoury, CP, Snihur, AWK, et al,. From the voices of people with haemophilia A and their caregivers: Challenges with current treatment, their impact on quality of life and desired improvements in future therapies. *Haemophilia*. 2019;25:433- 40.
75. Khair K, Pollard, D, Harrison, C, Hook, S, O’ Driscoll, M, Holland, M,. HOw Patients view Extended half-life products: Impressions from real-world experience (The HOPE study). *Haemophilia*. 2019;25:814– 20.
76. Ar MC, Balkan, C., & Kavaklı, K,. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turkish journal of haematology*. 2019;36(3):141-54.
77. Weitzman M. School absence rates as outcome measures in studies of children with chronic illness. *J Chronic Dis*. 1986;39(10):799-808.
78. Weitzman M, Walker DK, Gortmaker S. Chronic illness, psychosocial problems, and school absences. Results of a survey of one county. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986;25(3):137-41.
79. Markova I, MacDonald K, Forbes C. Integration of haemophilic boys into normal schools. *Child Care Health Dev*. 1980;6(2):101-9.
80. Woolf A, Rappaport L, Reardon P, Ciborowski J, D’Angelo E, Bessette J. School functioning and disease severity in boys with hemophilia. *J Dev Behav Pediatr*. 1989;10(2):81-5.
81. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yarlak AS, Epstein JD, et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia*. 2011;17(3):412-21.
82. Shapiro AD, Donfield SM, Lynn HS, Cool VA, Stehbens JA, Hunsberger SL, et al. Defining the impact of hemophilia: the Academic Achievement in Children with Hemophilia Study. *Pediatrics*. 2001;108(6):E105.
83. Santos CL, F. J. . O bullying na escola em crianças com hemofilia. *Revista de Pós-Graduação Multidisciplinar*. 2017;1(1):353-60.
84. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis*. 2005;2(1):A14.
85. Kravitz RL, Ford DE. Introduction: chronic medical conditions and depression--the view from primary care. *Am J Med*. 2008;121(11 Suppl 2):S1-7.
86. Buckner TW, Batt K, Quon D, Witkop M, Recht M, Kessler C, et al. Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study. *Eur J Haematol*. 2018;100 Suppl 1:5-13.
87. Iannone M, Pennick L, Tom A, Cui H, Gilbert M, Weihs K, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(6):868-74.
88. Hartl HK, Reitter S, Eidher U, Ramschak H, Ay C, Pabinger I. The impact of severe haemophilia on the social status and quality of life among Austrian haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;14(4):703-8.
89. Mulvany R Z-LA, Jeng M, Joyce C, Tuller J, Rose JM, Dugdale M, . Effects of a 6-week, individualized, supervised exercise program for people with bleeding disorders and hemophilic arthritis. *Phys Ther*. 2010;90(4):509-26.
90. Anderson A and Forsyth A. *Playing It Safe – Bleeding Disorders, Sports and Exercise*. 2017.
91. Schafer GS, Valderramas S, Gomes AR, Budib MB, Wolff AL, Ramos AA. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016;22(3):e119-29.
92. Wells JR, Gater A, Marshall C, Tritton T, Vashi P, Kessabi S. Exploring the Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: Exit Interviews with Patients Participating in BAY 94-9027 Extension Studies (PROTECT VIII). *Patient*. 2019;12(6):611-9.
93. Nivash Rugbeer SR, Andrew Mckune, Johan van Heerden The effect of group exercise frequency on health related quality of life in institutionalized elderly. *Pan African Medical Journal*. 2017;26(35).
94. Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016;22(5 Suppl):s126-33.
95. CPPAS. Protocolo de Atencao Integral às Pessoas com Hemofilia A e B 2017 [Available from: <http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/HEMATOLOGIA-1-Protocolo de Atencao Integral as pessoas com Hemofilias A e B.pdf>].
96. Shapiro AD K-BJ, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2005;11(6):571-82.



97. Food and Drug administration F. Bula Konegate 2014 [Available from: <https://www.fda.gov/media/70484/download>].
98. Agency EM. Eloctate - summary of product characteristics 2017 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_en.pdf)].
99. (ANVISA) ANdVS. Bula Hemo-8r 2018 [Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp)].
100. Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, Ducore J, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thromb Res*. 2019;183:13-9.
101. Shah A, Solms A, Wiegmann S, Ahsman M, Berntorp E, Tiede A, et al. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol*. 2019;98(9):2035-44.
102. Sterne JAC SJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
103. Wells GA SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P,. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analyses. [Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)].
104. Lalezari S LC, Enriquez MM. BAY 94-9027 Prophylaxis Improves Quality of Life: Haemo-QoL-A Data From the PROTECT VIII Study. 2018.
105. Miesbach WA, Di Minno G, Santagostino E, Klamroth DR, Bayh I, Soto A, et al. Efficacy and safety of bay 94-9027 (damoctocog alfa pegol) prophylaxis in patients with severe hemophilia A and comorbidities: a post hoc analysis of protect VIII data. *Blood*. 2019;134.
106. Pabinger I, Oldenburg J, Huth-Kuhne A, Liu T, Enriquez Maas M. Prophylaxis with extended dosing of BAY94-9027 decreases overall and joint bleeding rates with consistent consumption for over 4 years of treatment. *Hamostaseologie*. 2019;39.
107. Reding M, Poulsen L, Liu T, Holme PA. Bay 94-9027 efficacy/safety sustained for 5 years: data from 33 patients (protect VIII extension). *Pediatric Blood & Cancer - ASPHO Abstracts*. 2019;66:S276.
108. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, 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.
109. Oldenburg J DJ, Tarango C, Simpson ML, Wang M, Maas Enriquez M, Lalezari S,. Final Safety Outcomes Following ≥5 Years' Observation of BAY 94-9027 Treatment in Patients with Hemophilia A in the PROTECT VIII Extension [abstract] 2020 [Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/final-safety-outcomes-following-%e2%89%a55-years-observation-of-bay-94-9027-treatment-in-patients-with-hemophilia-a-in-the-protect-viii-extension/>].
110. Holme PA KR, Miesbach W, Wang M, Mancuso ME, Reding MT, . Efficacy and Safety of BAY 94-9027 Prophylaxis for ≥5 Years: Outcomes in 36 Patients from the PROTECT VIII Extension Study [abstract] 2020 [Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/efficacy-and-safety-of-bay-94-9027-prophylaxis-for-%e2%89%a55-years-outcomes-in-36-patients-from-the-protect-viii-extension-study/>].
111. Reding MT SE, Poulsen LH, Kerlin BA, Wang M, Di Minno MND,. Joint Bleeding Outcomes in Patients with Hemophilia A Receiving Long-Term Prophylaxis with BAY 94-9027 in the PROTECT VIII Extension Study [abstract] 2020 [Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/joint-bleeding-outcomes-in-patients-with-hemophilia-a-receiving-long-term-prophylaxis-with-bay-94-9027-in-the-protect-viii-extension-study/>].
112. Brasil. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. . Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. ; 2014.
113. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *Journal of Advanced Nursing*. 2000;32(4):1008-15.
114. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde; 2016.
115. da Silva ea. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. . 2012;28(7):1223-38.
116. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(3):359-67.
117. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method:

- pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004;10(5):428-37.
118. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Tábua de Mortalidade - 2018 2018 [Available from: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb\\_2018.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2018.pdf)].
119. Saúde BdPe. RELATÓRIO PÚBLICO (medicamentos, materiais médico-hospitalares e gases medicinais) 2020 [Available from: <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>].
120. CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO 2020 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>].
121. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos MeOdS. Tabela Unificada 2020 [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].
122. CONFAZ MdE. Convênio ICMS 103, de 30 de setembro de 2011 2011 [Available from: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2011/CV103\\_11](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2011/CV103_11)].
123. CONFAZ MdE. Convênio ICMS 134, de 17 de dezembro de 2012 2012 [Available from: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134\\_12](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12)].
124. BRASIL. TERMO DE CONTRATO Nº 205/2019. Secretaria Executiva Departamento de Logística em Saúde Coordenação-Geral de Aquisições de Insumos Estratégicos para Saúde Coordenação de Licitações e Análise de Mercado de Insumos Estratégicos para Saúde Divisão de Análise das Aquisições de Insumos Estratégicos para Saúde 2019.
125. Estatística. IIBdGe. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 - 2009 IBGE. 2009.
126. Manuel Carcao JG. INHIBITORS IN HEMOPHILIA: A PRIMER. World Federation of Hemophilia; 2018.
127. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias: 2015 2017 [Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/perfil\\_coagulopatias\\_hereditarias\\_brasil\\_2015.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf)].
128. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia*. 2019;25(6):946-52.
129. Signorovitch JE SV, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, Betts KA, Wu EQ,. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
130. Brasil MdS. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 82 p.
131. NICE. Developing NICE guidelines: the manual 2014.

# Anexos

## Anexo 1. Declaração de potenciais conflitos de interesse

### Alfadamoctocogue pegol no tratamento de pacientes com hemofilia A

Posição:

Autor (a) principal – **Renata Romanato**

Coautor (a)

Orientador (a)/Supervisor (a)

Parecerista *Ad hoc*

Outros: \_\_\_\_\_

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

	Sim	Não
<b>1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?</b>		
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa		X
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino		X
c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais		X
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		X
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		X
f) Algum outro benefício financeiro		X
<b>2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?</b>		X
<b>3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties)?</b>		X
<b>4. Você já atuou como perito judicial?</b>		X
<b>5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?</b>		
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	X	
b) Organização governamental ou não-governamental		X



c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	X
d) Partido político	X
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	X
f) Outro grupo de interesse	X
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	X
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	X
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	X
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?	X
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	X

Posição:

Autor (a) principal - **Silvia Antonio Sfeir**

Coautor (a)

Orientador (a)/Supervisor (a)

Parecerista *Ad hoc*

Outros: \_\_\_\_\_

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

	Sim	Não
1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?		X
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa		X
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino	X	
c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais		X
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		X
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		X
f) Algum outro benefício financeiro		X
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?		X

<b>3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties)?</b>	X
<b>4. Você já atuou como perito judicial?</b>	X
<b>5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?</b>	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	X
b) Organização governamental ou não-governamental	X
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	X
d) Partido político	X
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	X
f) Outro grupo de interesse	X
<b>6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?</b>	X
<b>7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?</b>	X
<b>8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?</b>	X
<b>9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?</b>	X
<b>10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?</b>	X

**Anexo 2. Tabela de estudos excluídos da revisão sistemática de literatura e razões para a exclusão.**

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Revista</b>	<b>Publicação (ano)</b>	<b>Razão para exclusão</b>
<b>Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A.</b>	Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B.	Blood	2015	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A.</b>	Raso S, Hermans C.	Drugs Today (Barc)	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A.</b>	Tiede A.	J Thromb Haemost	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A.</b>	Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D.	Blood	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A.</b>	Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, Sharkawy M, Abbuehl BE.	Haemophilia	2017	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies.</b>	Shah A, Coyle T, Lalezari S, Fischer K, Kohlstaedde B, Delesen H, Radke S, Michaels LA.	Haemophilia	2018	tipo de outcome fora da PICOT
<b>Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: Results from an international laboratory study.</b>	Church N, Leong L, Katterle Y, Ulbrich HF, Noerenberg I, Kitchen S, Michaels LA.	Haemophilia	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Damoctocog Alfa Pegol: A Review in Haemophilia A.</b>	Paik J, Deeks ED.	Drugs	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Safety of recombinant coagulation factors in treating hemophilia.</b>	Morfini M, Rapisarda CAP.	Expert Opin Drug Saf	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Defining extended half-life FVIIIr-A critical review of the evidence.</b>	Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E.	Haemophilia	2018	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Prevention and Management of Bleeding Episodes in Children with Hemophilia.</b>	Ljung RCR.	Paediatr Drugs	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Treatment and prevention of bleeding in congenital hemophilia A patients with inhibitors.</b>	Teitel JM.	Transfus Apher Sci	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres.</b>	Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M.	Haemophilia	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A.</b>	Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES.	Haemophilia	2018	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A.</b>	Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J.	J Thromb Haemost	2014	tipo de estudo fora da PICOT
<b>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).</b>	Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, Misgav M, Nācgrier C, Wheeler A, Santagostino E, Shima M, Landorph A, TÄnder SM, Lentz SR.	Haemophilia	2019	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A.</b>	Gu JM, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, Murphy JE, Laux V, Myles T.	Haemophilia	2014	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Pharmacokinetics, excretion, distribution, and metabolism of 60-kDa polyethylene glycol used in BAY 94-9027 in rats and its value for human prediction.</b>	Baumann A, Piel I, Hucke F, Sandmann S, Hetzel T, Schwarz T.	Eur J Pharm Sci	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients.</b>	Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M, Dvorak T, Pavlova BG, Abbuehl BE.	Haemophilia	2016	tipo de intervenção fora da PICOT

<b>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.</b>	Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, Higasa S, Sato T, Sakai M, Arai M, Uchikawa H, Engl W, Abbuehl B, Konkle BA.	Int J Hematol	2017	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates.</b>	Mancuso ME, Santagostino E.	J Clin Med	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Favorable Pharmacokinetic Characteristics of Extended-Half-Life Recombinant Factor VIII BAY 94-9027 Enable Robust Individual Profiling Using a Population Pharmacokinetic Approach.</b>	Solms A, Iorio A, Ahsman MJ, Vis P, Shah A, Berntorp E, Garmann D.	Clin Pharmacokinet	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated FVIIIr activity: the Swiss Multicentre Field Study.</b>	Bulla O, Poncet A, Alberio L, Asmis LM, Gähler A, Graf L, Nagler M, Studt JD, Tsakiris DA, Fontana P.	Haemophilia	2017	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias.</b>	Mancuso ME, Mannucci PM.	Drug Des Devel Ther	2014	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Potential role of a new PEGylated recombinant factor VIII for hemophilia A.</b>	Wynn TT, Gumuscu B.	J Blood Med	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A.</b>	Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A, Santagostino E, Sathar J, Takedani H, Takemoto CM, Nigrier C.	Haemophilia	2017	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>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.</b>	Gruppo R, López-Fernández MF, Wynn TT, Engl W, Sharkhawy M, Tangada S.	Haemophilia	2019	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>[Congenital hemophilia: a new treatment paradigm].</b>	Shima M.	Rinsho Ketsueki	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Preclinical pharmacokinetics and biodistribution of subcutaneously administered glycoPEGylated</b>	Rode F, Almholt K, Petersen M, Kreilgaard M, Kjalke M, Karpf DM, Groth AV, Johansen PB, Larsen LF, Loftager M, Haaning J.	J Thromb Haemost	2018	tipo de estudo fora da PICOT

<b>recombinant factor VIII (N8-GP) and development of a human pharmacokinetic prediction model.</b>					
<b>Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products.</b>	Ing M, Gupta N, Teyssandier M, Maillere B, Pallardy M, Delignat S, Lacroix-Desmazes S; ABIRISK consortium.	Cell Immunol	2016	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Simoctocog alfa for the treatment of hemophilia A.</b>	Morfini M.	Expert Opin Biol Ther	2017	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study.</b>	Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S.	Haemophilia	2017	tipo de intervenção fora da PICOT	
<b>Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates.</b>	Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M.	Haemophilia	2016	tipo de intervenção fora da PICOT	
<b>Baby hamster kidney cell-derived recombinant factor VIII: a quarter century of learning and clinical experience.</b>	Afonja O, Kozak R, Petraro P, Michaels LA, Mathew P, Lemm G, Kessler C.	Expert Rev Hematol	2016	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>The biological efficacy profile of BAX 855, a PEGylated recombinant factor VIII molecule.</b>	Valentino LA, Cong L, Enockson C, Song X, Scheifflinger F, Muchitsch EM, Turecek PL, Hakobyan N.	Haemophilia	2015	tipo de intervenção fora da PICOT	
<b>Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B.</b>	Morfini M, Zanon E.	Expert Opin Emerg Drugs	2016	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia.</b>	Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW.	Br J Haematol	2015	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products.</b>	Berntorp E, Andersson NG.	Semin Thromb Hemost	2016	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials.</b>	Young G, Mahlangu JN.	Haemophilia	2016	tipo de estudo fora da PICOT	

<b>Thrombin generation assay using factor XIa to measure factors VIII and IX and their glycoPEGylated derivatives is robust and sensitive.</b>	Waters EK, Hilden I, Sørensen BB, Ezban M, Holm PK.	J Thromb Haemost	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity.</b>	Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD.	J Thromb Haemost	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Long-Term Safety of PEGylated Coagulation Factor VIII in the Immune-Deficient Rowett Nude Rat.</b>	Rasmussen CE, Nowak J, Larsen JM, Moore E, Bell D, Liu KC, Sorensen NS, Kappers WA, Krogh-Meibom T, Offenberg H.	J Toxicol	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Recombinant to modified factor VIII and factor IX - chromogenic and one-stage assays issues.</b>	Kitchen S, Kershaw G, Tiefenbacher S.	Haemophilia	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP.</b>	Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M.	J Thromb Haemost	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Half-life extension technologies for haemostatic agents.</b>	Mannucci PM.	Thromb Haemost	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO.</b>	Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, Pasi KJ, Rangarajan S, Thomas A.	Haemophilia	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>PROTECT VIII Kids: BAY 94-9027 (PEGylated Recombinant Factor VIII) safety and efficacy in previously treated children with severe haemophilia A.</b>	Santagostino E, Kenet G, Fischer K, Biss T, Ahuja S, Steele M.	Haemophilia	2020	tipo de população fora da PICOT
<b>Correction to: 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.</b>	Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, Higasa S, Sato T, Sakai M, Arai M, Uchikawa H, Engl W, Abbuehl B, Konkle BA.	Int J Hematol	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity</b>	Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, Bauer A, Crocker-Buquá A, Burger DA, Schall R, Gritsch H.	Haemophilia	2016	tipo de estudo fora da PICOT

<b>assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE.</b>					
<b>Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates.</b>	Carcao M.	Haemophilia	2014	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Comparative N-Glycosylation Analysis of the Fc Portions of a Chimeric Human Coagulation Factor VIII and Immunoglobulin G1.</b>	Kannicht C, KrÄ¶ning M, Solecka-Witulska BA, Kohla G, RosenlÄ¶cher J.	Bioengineering (Basel)	2017	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Correction to: Damoctocog Alfa Pegol: A Review in Haemophilia A.</b>	Paik J, Deeks ED.	Drugs	2019	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>Development of a tail vein transection bleeding model in fully anaesthetized haemophilia A mice - characterization of two novel FVIII molecules.</b>	Johansen PB, Tranholm M, Haaning J, Knudsen T.	Haemophilia	2016	tipo de estudo fora da PICOT	
<b>BAX 855, a PEGylated FVIIIr product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation.</b>	Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, HÄ¶llriegl W, Kaliwoda M, Matthiessen P, Mitterer A, Muchitsch EM, Purtscher M, Rottensteiner H, Schiviz A, Schrenk G, Siekmann J, Varadi K, Riley T, Ehrlich HJ, Schwarz HP, Scheiflinger F.	Hamostaseologie	2012	tipo de intervenÄ¶o fora da PICOT	
<b>SHP656, a polysialylated recombinant factor VIII (PSA-FVIIIr): First-in-human study evaluating safety, tolerability and pharmacokinetics in patients with severe haemophilia A.</b>	Tiede A, Allen G, Bauer A, Chowdary P, Collins P, Goldstein B, Jiang HJ, KÖ¶ck K, TakÄ¶cs I, Timofeeva M, Wolfsegger M, Srivastava S.	Haemophilia	2020	tipo de intervenÄ¶o fora da PICOT	
<b>Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly FVIIIr-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study.</b>	Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, Maas Enriquez M, Schwartz L, Ingerslev J; LipLong Study Investigators.	Thromb Haemost	2012	tipo de intervenÄ¶o fora da PICOT	
<b>Pharmacokinetic-based prediction of real-life dosing of extended half-life clotting factor concentrates on hemophilia.</b>	Morfini M, Gherardini S.	Ther Adv Hematol	2018	tipo de estudo fora da PICOT	



<b>Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A.</b>	Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, Rea C, Knobe K, Viuff D.	J Thromb Haemost	2013	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Structural analysis of the recombinant therapeutic product FVIIIr and its PEGylated variants using 2-D DIGE.</b>	Monetti C, Rottensteiner H, Gritsch H, Weber A, Scheifflinger F, Turecek PL.	Electrophoresis	2011	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products.</b>	Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S.	J Manag Care Spec Pharm	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>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.</b>	You CW, Baek HJ, Park SK, Park YS, Shin HJ, Engl W, Tangada S.	Blood Res	2019	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers.</b>	Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P.	Haemophilia	2013	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Hepatitis C treatment with triple therapy in a patient with hemophilia A.</b>	Singh G, Sass R, Alamiry R, Zein N, Alkhouri N.	World J Clin Cases	2013	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Future of coagulation factor replacement therapy.</b>	Peyvandi F, Garagiola I, Seregini S.	J Thromb Haemost	2013	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Molecular approaches for improved clotting factors for hemophilia.</b>	Kaufman RJ, Powell JS.	Blood	2013	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Prolonged effect of a new O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) in a murine saphenous vein bleeding model.</b>	Pastoft AE, Ezban M, Tranholm M, Lykkesfeldt J, Lauritzen B.	Haemophilia	2013	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models.</b>	Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, Åvlisen K, Møller F, Holmberg HL, Gudme CN, Persson E, Hilden I, Pelzer H, Rahbek-Nielsen H, Jespersgaard C, Bogsnes A, Pedersen AA, Kristensen AK, Peschke B, Kappers W, Rode F, Thim L, et al.	Blood	2013	tipo de intervenção fora da PICOT

<b>PEGylation of a factor VIII-phosphatidylinositol complex: pharmacokinetics and immunogenicity in hemophilia A mice.</b>	Peng A, Kosloski MP, Nakamura G, Ding H, Balu-lyer SV.	AAPS J	2012	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII.</b>	Shopnick RI, Kazemi M, Brettler DB, Buckwalter C, Yang L, Bray G, Gomperts ED.	Transfusion	1996	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment.</b>	Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, Strauss J, Chen Y, Liu T, Zhang X, Severs J, Newgren J, Chen J, Gu JM, Subramanyam B, Fournel MA, Pierce GF, Murphy JE.	Blood	2010	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A.</b>	Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA, Soni A, Luk A, Stass H, Gorina E.	J Thromb Haemost	2008	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Development of novel treatment options for patients with haemophilia.</b>	Ehrlich HJ, Wong WY, Ewenstein BM, Dockal M, Turecek PL, Gringeri A, Chehadeh H, LÄw-Baselli A, Scheiflinger F, Reininger AJ.	Hamostaseologie	2013	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Acquired haemophilia complicated with gastrointestinal bleeding and spontaneous iliopsoas muscle haematoma in a woman with chronic C hepatitis under treatment with pegylated IFN alpha 2a and ribavirin.</b>	BoÄianu AM, Demian S, Macarie I, Georgescu D, Oltean G, BÄfÄgÄf S.	J Gastrointestin Liver Dis	2012	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Longer-acting factor VIII to overcome limitations in haemophilia management: the PEGylated liposomes formulation issue.</b>	Di Minno G, Cerbone AM, Coppola A, Cimino E, Di Capua M, Pamparana F, Tufano A, Di Minno MN.	Haemophilia	2010	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Passive transfer of polyethylene glycol to liposomal-recombinant human FVIII enhances its efficacy in a murine model for hemophilia A.</b>	Ramani K, Purohit V, Miclea R, Gaitonde P, Straubinger RM, Balu-lyer SV.	J Pharm Sci	2008	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A.</b>	Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, Khametova RN.	Thromb Haemost	2008	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Enhanced efficacy of recombinant FVIII in noncovalent complex with PEGylated liposome in hemophilia A mice.</b>	Pan J, Liu T, Kim JY, Zhu D, Patel C, Cui ZH, Zhang X, Newgren JO, Reames A, Canivel D, Jesmok G, Pierce GF, Sommer JM, Jiang H.	Blood	2009	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs.</b>	AgersÅ H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, Nichols TC, Ezban M.	Haemophilia	2012	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Factor VIII and IX deficiencies related to acquired inhibitors in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin.</b>	Campos-de-Magalhães M, Eduardo Brandão-Mello C, Lcia Elias Pires M, Cecília da Fonseca Salgado M, Barcelo de Brito S, José de Almeida A.	Hematology	2011	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Acquired factor VIII inhibitor in patients with hepatitis C virus infection and the role of interferon-alpha: a case report.</b>	Schreiber ZA, Bru N.	Am J Hematol	2005	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Strategies towards a longer acting factor VIII.</b>	Saenko EL, Pipe SW.	Haemophilia	2006	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Safety, pharmacokinetics and efficacy of factor VIIa formulated with PEGylated liposomes in haemophilia A patients with inhibitors to factor VIII--an open label, exploratory, cross-over, phase I/II study.</b>	Spira J, Plyushch O, Zozulya N, Yatuv R, Dayan I, Bleicher A, Robinson M, Baru M.	Haemophilia	2010	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Plasma Polyethylene Glycol (PEG) Levels Reach Steady State Following Repeated Treatment with N8-GP (Turoctocog Alfa Pegol; Esperoct()).</b>	Bjrnsdottir I, Stvring B, Seborg T, Jacobsen H, Sternebring O.	Drugs R D	2020	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Factor VIII efficient and specific non-covalent binding to PEGylated liposomes enables prolongation of its circulation time and haemostatic efficacy.</b>	Baru M, Carmel-Goren L, Barenholz Y, Dayan I, Ostropolets S, Slepoy I, Gvirtzer N, Fukson V, Spira J.	Thromb Haemost	2005	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Advances in hemophilia care: report of two symposia at the Hemophilia 2010 World Congress.</b>	Dolan G, Cruz JA, Steinhagen-Thiessen E, Kessler C, Haaning J, Lemm G, Altisent C, Guerrero C, Hermans C, Riske B, Bolton-Maggs P.	Adv Ther	2012	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes.</b>	Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, Andreev Y.	Blood	2006	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Enhancement of factor VIIa haemostatic efficacy by formulation with PEGylated liposomes.</b>	Yatuv R, Dayan I, Carmel-Goren L, Robinson M, Aviv I, Goldenberg-Furmanov M, Baru M.	Haemophilia	2008	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>[Acquired hemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with peginterferon <math>\alpha</math>-2a].</b>	Mart�nez Pascual C, Ant�n R�denas G, Ortiz S�nchez ML, Pons Mi�ano JA.	Med Clin (Barc)	2013	tipo de interven�o fora da PICOT
<b>Enhancement of haemostatic efficacy of plasma-derived FVIII by formulation with PEGylated liposomes.</b>	Dayan I, Robinson M, Baru M.	Haemophilia	2009	tipo de interven�o fora da PICOT
<b>Factor VIII inhibitor associated with peginterferon.</b>	Herman C, Boggio L, Green D.	Haemophilia	2005	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Liposomal approach towards the development of a longer-acting factor VIII.</b>	Powell JS.	Haemophilia	2007	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Infusion rates of recombinant FVIII-FS with PEGylated liposomes in haemophilia A.</b>	Martinowitz U, Lalezari S, Luboshitz J, Lubetsky A, Spira J.	Haemophilia	2008	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Generation and biochemical characterization of glycoPEGylated factor VIIa derivatives.</b>	Stennicke HR, Ostergaard H, Bayer RJ, Kalo MS, Kinealy K, Holm PK, S�rensen BB, Zopf D, Bj�rn SE.	Thromb Haemost	2008	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Factor VIII inhibitor associated with peginterferon--a follow up.</b>	Herman CH, Boggio LN, Green D.	Haemophilia	2007	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Study to Compare How the Body Distributes and Excretes the Drugs alfadamoctocogue pegol (BAY 94-9027) and Adynovi in Patients With Severe Hemophilia A (Bleeding Disorder Resulting From a Lack of Blood Clotting Factor VIII)</b>	Clinical trials	Clinical trials	NCT04015492	em andamento e sem resultado publicado
<b>BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product</b>	Clinical trials	Clinical trials	NCT03364998	em andamento e sem resultado publicado
<b>BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product</b>	Clinical trials	Clinical trials	NCT03364998	em andamento e sem resultado publicado

<b>A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A</b>	Clinical trials	Clinical trials	NCT01580293	em andamento e sem resultado publicado
<b>Preliminary results from a global comparative laboratory field study with BAY 94-9027, a site-specifically pegylated recombinant factor VIII product</b>	Church N, Leong L, Katterle Y, Danda YR, Ulbrich H-F, Noerenberg I, Bruns S, Michaels L	Pediatric blood & cancer	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A</b>	Gu JM, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, Murphy JE, Laux V, Myles T.	Haemophilia	2014	duplicata
<b>Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A</b>	A. Tiede	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2015	duplicata
<b>PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers</b>	Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P.	Haemophilia	2013	duplicata
<b>Efficacy and Safety of BAY 94-9027 (Damoctocog Alfa Pegol) Prophylaxis in Patients with Severe Hemophilia a and Comorbidities: A Post Hoc Analysis of PROTECT VIII Data</b>	Miesbach WA, Di Minno G, Santagostino E, Klamroth DR, Bayh I, Soto A, Hermans C	Blood	2019	duplicata
<b>PEGylated biologics in haemophilia treatment: Current understanding of their long-term safety</b>	Andreas Baumann	Haemophilia	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Real-World Effectiveness and Safety of BAY 94-9027 (Damoctocog Alfa Pegol) in Previously Treated Patients with Hemophilia A (HEM-POWR): Online Patient Portal and LIFE-ACTIVE Sub-Study</b>	Johannes Oldenburg, María Teresa Alvarez Román, Giancarlo Castaman, Maissaa Janbain, Tadashi Matsushita, Karina Meijer, Sabine Friedl, Martin Sanabria, Mark Reding	Blood	2019	em andamento e sem resultado publicado
<b>Damoctocog Alfa Pegol: A Review in Haemophilia A</b>	Paik J, Deeks ED.	Drugs	2019	duplicata
<b>Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges</b>	Valder R. Arruda	Blood	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Nonclinical Safety Assessment of a Long-Acting Recombinant PEGylated Factor Eight (BAY 94-9027) With a 60 kDa PEG</b>	Inge A. Ivens <sup>1</sup> , David Banczyk <sup>2</sup> , Katrin Gutberlet <sup>2</sup> , Shawna Jackman <sup>3</sup> , Stéphanie Vauléon <sup>2</sup> , Anna-Lena Frisk <sup>2</sup>	Toxicologic Pathology	2019	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Potential role of a new PEGylated recombinant factor VIII for hemophilia A</b>	Wynn TT, Gumuscu B.	J Blood Med	2016	duplicata
<b>Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A</b>	Lorraine A. Cafuir and Christine L. Kempton	Ther Adv Hematol	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)</b>	Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM and The ESPRIT Study Group.	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2011	tipo de população fora da PICOT
<b>Safety and efficacy of a glycoPEGylated FVIIIr (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A</b>	Maunier S et al	Thromb Haemost	2017	tipo de população fora da PICOT
<b>LIFE-ACTIVE: observational study evaluating the physical activity in a subset of damoctocog alfa pegol treated Hemophilia A patients who are enrolled in the HEM-POWR study</b>	Emilio Musi <sup>1</sup> , Martin Sanabria <sup>1</sup> , María Teresa Alvarez Román <sup>2</sup> , Giancarlo Castaman <sup>3</sup> , Maissaa Janbain <sup>4</sup> , Tadashi Matsushita <sup>5</sup> , Karina Meijer <sup>6</sup> , Johannes Oldenburg <sup>7</sup> , Sabine Friedl <sup>8</sup> , Mark Reding		2019	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Potency determination of factor VIII and factor IX for new product labelling and postinfusion testing: challenges for caregivers and regulators</b>	Dotd J, Hubbard AR, Wicks SJ, Gray E, Neugebauer B, Charton E, Silvester G	Haemophilia	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials</b>	Young G, Mahlangu JN	Haemophilia	2016	duplicata
<b>Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products</b>	Erik Berntorp, Nadine G. Andersson	Semin Thromb Hemost	2016	duplicata
<b>A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management</b>	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2012	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>PROTECT VIII Kids: BAY 94-9027 (PEGylated Recombinant Factor VIII) safety and efficacy in previously treated children with severe haemophilia A</b>	Santagostino E, Kenet G, Fischer K, Biss T, Ahuja S, Steele M.	Haemophilia	2020	duplicata

<b>Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study</b>	Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S.	Haemophilia		2017	duplicata
<b>Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia</b>	Rajiv and Pruthi	Seminars in Hematology		2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B</b>	Morfini and Zanon	Journal Expert Opinion on Emerging Drugs		2016	duplicata
<b>Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates</b>	Mancuso ME, Santagostino E.	J Clin Med		2017	duplicata
<b>Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A</b>	Louis Aledort	Blood Transfus		2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Correlations between von Willebrand Factor Antigen Levels and Factor VIII Pharmacokinetics Are Similar across Different FVIII Products in Patients with Severe Hemophilia A</b>	Alfonso Iorio, Monika Maas Enriquez, Heinz Delesen, Alexander Solms, Stacy E. Croteau, Erik Berntorp	Blood		2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Recombinant to modified factor VIII and factor IX – chromogenic and one-stage assays issues</b>	Kitchen S, Kershaw G, Tiefenbacher S	Haemophilia		2016	duplicata
<b>Changing Paradigm of Hemophilia Management: Extended Half-Life Factor Concentrates and Gene Therapy</b>	Riten Kumar et al	Semin Hemost	Thromb	2016	duplicata
<b>Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment</b>	Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS	Haemophilia		2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: Implications for postadministration monitoring</b>	Mirella Ezban   Martin Hansen   Marianne Kjalke	Haemophilia		2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations</b>	Graf L.	Transfus Hemother	Med	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>A New Era in the Hemophilia Treatment: Lights and Shadows!</b>	Massimo Morfini	J Hematol Transfus		2016	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A</b>	Shah, A Solms, S Wiegmann, M Ahsman	Annals of Hematology	2019	duplicata
<b>Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies</b>	S Kitchen, S Tiefenbacher	Seminars in thrombosis	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>PRO20 project Hercules: A paradigm shift in the development of cost-effectiveness models in rare diseases</b>	F Woodcock, J Mumby-Croft, S Ghosh	Value in Health	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Prevention and management of bleeding episodes in children with hemophilia</b>	RCR Ljung	Pediatric Drugs	2018	duplicata
<b>Plasma Polyethylene Glycol (PEG) Levels Reach Steady State Following Repeated Treatment with N8-GP (Turoctocog Alfa Pegol; Esperoct®)</b>	I Bjørnsdottir, B Støvring, T Søbørg, H Jacobsen	Drugs in R&D	2020	duplicata
<b>Treatment of hemophilia in the near future</b>	F Peyvandi, I Garagiola	Semin Thromb Hemost	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy</b>	J Hartmann, SE Croteau	American journal of hematology	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Pharmacokinetics, excretion, distribution, and metabolism of 60-kDa polyethylene glycol used in BAY 94-9027 in rats and its value for human prediction</b>	Andreas BaumannIsabel PielFrank HuckeSteffen SandmaEuropean Journal of Pharmaceutical SciencesnnTerence HetzelThomas Schwarz	European Journal of Pharmaceutical Sciences	2019	duplicata
<b>PRO24 cost-effectiveness analysis of prophylaxis vs. On-demand treatment for haemophilia B children without inhibitor in China</b>	G Liu, Q Xin, Z Chen, L Li, W Runhui	Value in Health	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Safety of recombinant coagulation factors in treating hemophilia</b>	Morfini M, Rapisarda CAP.	Expert Opin Drug Saf	2019	duplicata
<b>New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins</b>	MV Ragni	Drugs	2015	tipo de estudo fora da PICOT



<b>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)</b>	Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, Misgav M, NÃ©grier C, Wheeler A, Santagostino E, Shima M, Landorph A, TÃ¼nder SM, Lentz SR.	Haemophilia	2019	duplicata
<b>BAY 81-8973 (Octocog Alfa; Kovaltry®): A Review in Haemophilia A</b>	GM Keating		2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Newer hemostatic agents</b>	M Franchini, EJ Favalaro, G Lippi	Semin Thromb Hemost	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients</b>	MC Ar, C Balkan, K Kavaklı	Turkish Journal of Hematology	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Switching patients in the age of long-acting recombinant products?</b>	M Escobar, E Santagostino, ME Mancuso	Journal Expert Review of Hematology	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Benefits and limitations of extended plasma half-life factor VIII products in hemophilia A</b>	PM Mannucci	Expert Opinion on Investigational Drugs	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: Is there a difference?</b>	MD Carcao, P Chelle, E Clarke, L Kim	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2019	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Long-term safety of PEGylated coagulation factor VIII in the immune-deficient Rowett nude rat</b>	CE Rasmussen, J Nowak, JM Larsen, E Moore	Journal of Toxicology	2017	duplicata
<b>Pharmacokinetic drug evaluation of recombinant factor VIII for the treatment of hemophilia A</b>	G Castaman, S Linari	Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Will the 'true'factor level make itself known? Measuring factor therapy for treatment of hemophilia in the era of enhanced half-life products</b>	PV Jenkins	Research and practice in thrombosis and haemostasis	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Shifting landscape of hemophilia therapy: Implications for current clinical laboratory coagulation assays</b>	Hanny Al-Samkari , Stacy E. Croteau	American journal of hematology	2018	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice—Expectations, opportunities and challenges</b>	P Chowdary	Thrombosis Research	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>PEGylation of human coagulation factor VIII and other plasma proteins</b>	J Siekmann, PL Turecek	Polymer-Protein Conjugates	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Treatment Options in Hemophilia.</b>	W Miesbach, J Schwäble, MM Müller	Deutsches Aerzteblatt	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Novel Treatments in Haemophilia &amp; other Bleeding Disorders: A Periodic Review 2019—Issue 2</b>	M Franchini, PM Mannucci	Expert opinion on drug safety,	2016	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Current and future approaches to overcoming the challenges of hemophilia treatment personalization</b>	A Gringeri, K Steinitz-Trost, J Doralt	Expert Opinion on Orphan Drugs	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Laboratory testing in hemophilia: impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays</b>	F Peyvandi, G Kenet, I Pekrul, RK Pruthi	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Factor VIII and IX assays for post-infusion monitoring in hemophilia patients: guidelines from the French BIMHO group (GFHT)</b>	E Jeanpierre, C Pouplard, D Lasne	Eur J Haematol	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>EHL factor concentrates</b>		haemnetcom		tipo de estudo fora da PICOT
<b>Half-life extension technologies for haemostatic agents</b>	PM Mannuccio	Thrombosis and haemostasis	2015	duplicata
<b>Evolving complexity in hemophilia management</b>	SE Croteau	Pediatric Clinics	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Pharmacokinetic-based prediction of real-life dosing of extended half-life clotting factor concentrates on hemophilia</b>	M Morfini, S Gherardini	Therapeutic Advances in Hematology	2018	duplicata
<b>A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories</b>	S Tiefenbacher, WHO Clausen, M Hansen	Haemophilia	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Hemophilia therapy: the future has begun</b>	PM Mannucci	Haematologica	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Emerging and future therapies for hemophilia</b>	ME Carr, BJ Tortella	Journal of blood medicine	2015	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Investigational drugs to treat hemophilia</b>	M Franchini, G Marano, I Pati	Expert Opinion on Investigational Drugs	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Newer Hemostatic Agents</b>	Massimo Franchini, Emmanuel J. Favaloro, Giuseppe Lippima	Semin Thromb Hemost	missing	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Simoctocog alfa for the treatment of hemophilia A</b>	M Morfini	Expert opinion on biological therapy	2017	duplicata
<b>Hemophilia A</b>	MS Gholami, M Valikhani, A Dorgalaleh	Congenital Bleeding	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia</b>	T Lambert, G Benson, G Dolan	Therapeutic Advances in Hematology	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>One stage and chromogenic FVIII assay results atrough levels&gt; A UK national external quality assessment scheme for blood coagulation (UK NEQAS BC) exercise</b>	A. Lowe*; I. Jennings; S. Kitchen; D. Kitchen; L. Brown; S. Munroe-peart; T. Woods; I. Walker	Haemophilia	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain) for the treatment of haemophilia A</b>	S Raso, C Hermans	Expert opinion on biological therapy	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Production of recombinant coagulation factors: Are humans the best host cells?</b>	K Swiech, V Picanço-Castro, DT Covas	Bioengineered	2017	tipo de estudo fora da PICOT
<b>PEG–protein conjugates: nonclinical and clinical toxicity considerations</b>	PL Turecek, J Siekmann	Polymer-Protein Conjugates	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Hemophilia A and hemophilia B</b>	M Napolitano, CM Kessler	Consultative Hemostasis and Thrombosis	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>PEG–protein conjugates; regulatory requirements for characterization</b>	MJ Bossard	Polymer-Protein Conjugates	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Advances and innovations in haemophilia treatment</b>	R Peters, T Harris	Nature Reviews Drug Discovery	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Novità terapeutiche per l'emofilia</b>	F Peyvandi	La Rivista Italiana delle Malattie Rare	missing	outro idioma
<b>Advancement in the treatment of haemophilia</b>	R Bhardwaj, G Rath, AK Goyal	International journal of biological	2018	outro idioma

重组人凝血因子 VIII 药物的结构改造及其类似物开发的研究进展			2018	outro idioma
<b>Hemophilia in a changing treatment landscape</b>	MC Pelland-Marcotte	Hematology/Oncology	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Molecular approaches for improved clotting factors for hemophilia</b>	RJ Kaufman, JS Powell	Blood	2013	duplicata
<b>Pharmacokinetic and safety considerations when switching from standard to extended half-life clotting factor concentrates in hemophilia</b>	M Morfini, A Farrugia	Expert review of hematology	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Investigational drugs for coagulation disorders</b>	PM Mannucci, ME Mancuso	Expert opinion on investigational	2013	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Nanosized delivery systems for therapeutic proteins: clinically validated technologies and advanced development strategies</b>	F Moncalvo, MI Martinez Espinoza	Front Bioeng Biotechnol	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART)</b>	Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2013	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Dosage de l'activité du facteur VIII chez les patients hémophiles A substitués</b>	D Lasne, C Pouplard, C Nougier, V Eschwege	Annales de Biologie	2018	outro idioma
<b>Novel assays in the coagulation laboratory: a clinical and laboratory perspective</b>	J Teichman, HR Chaudhry, M Sholzberg	Transfusion and Apheresis	2018	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A</b>	PW Collins, VS Blanchette, K Fischer	Journal of Thrombosis and Haemostasis	2009	tipo de intervenção fora da PICOT
<b>Industrial production of clotting factors: Challenges of expression, and choice of host cells</b>	SR Kumar	Biotechnology journal	2015	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A</b>	P Balkaransingh, G Young	Therapeutic Advances in Hematology	2017	tipo de estudo fora da PICOT

<b>Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B</b>	MG Miguelino, JS Powell	Patient preference and adherence	2014	tipo de estudo fora da PICOT
先天性および後天性血友病の診断と治療				outro idioma
<b>Protein modification by bis-alkylation</b>	C Picken, S Awwad, M Zloh, H Khalili	Polymer-Protein Conjugates	2020	tipo de estudo fora da PICOT
<b>Lasting power of new clotting proteins</b>	JS Powell	Hematology	2014	tipo de estudo fora da PICOT
先天性血友病			2019	outro idioma
半減期延長型凝固因子製剤投与時における因子活性			2018	outro idioma
<b>Formulation Approaches and Strategies for PEGylated Biotherapeutics</b>	RH Pak, RF Finn	Sterile Product Development	2013	outro idioma
<b>Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A.</b>	Tiede A	J Thromb Haemost	2019	duplicata
<b>Bay 94-9027 efficacy/safety sustained for 5 years: data from 33 patients (protect VIII extension)</b>	Reding M, Poulsen L, Liu T, Holme PA	Pediatric blood & cancer	2019	tipo de estudo fora da PICOT
<b>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.</b>	Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z, Wang Y, Kessabi S, Klamroth R.	J Blood Med	2019	tipo de estudo fora da PICOT

## Anexo 3. Painel Delphi

### Contexto

Segundo as Diretrizes Metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde <sup>(114)</sup> e a Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil <sup>(115)</sup>, para estimar valores médios e intervalo de dispersão de algumas variáveis, o uso do painel de especialistas (Painel Delphi) pode ser adotado. Dentre os métodos para se buscar um consenso formal, encontram-se: a técnica Delphi, técnica Delphi modificada, a técnica de Grupo Nominal, conferências de consenso, sistemas de voto, entre outros. A técnica Delphi é uma metodologia que busca obter um consenso sobre opiniões de um grupo de entrevistados especializados sobre um tema, por meio de uma série de questionários estruturados cujas respostas retornam aos entrevistados de forma resumida (*feedback*), de forma que os participantes conseguem visualizar qual foram as respostas do grupo, na rodada anterior <sup>(113)</sup>.

Além das diretrizes brasileiras, o NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence* aponta que, em certos casos, se a revisão bibliográfica não encontrar nenhuma evidência que aborde a pergunta de pesquisa, estas podem ser identificadas de maneira mais ampla, com uso das melhores práticas, por meio de métodos de consenso, como a técnica Delphi ou a técnica de grupo nominal <sup>(131)</sup>.

Desta forma, para encontrar o consenso no tratamento de hemofilia A, estabelecer perfis de pacientes e a proporção da população que mais seria beneficiada com uso de fator VIII de longa ação, foi conduzido um Painel Delphi com 7 especialistas no tratamento de coagulopatias dos principais centros de hematologia do Brasil.

### Metodologia

O Painel Delphi avaliou parâmetros relacionados ao tratamento da hemofilia A na perspectiva do SUS. Os seguintes tópicos guiaram a discussão do painel de especialistas:

- Necessidades médicas não atendidas;
- Posologia e Dose;
- Fator VIII recombinante de longa duração e como este poderia endereçar as necessidades não atendidas identificadas;

### Busca na Literatura

Com o intuito de se aprofundar no tema e conduzir uma discussão embasada, foi realizada uma busca na literatura avaliando os dados de necessidades médicas não atendidas, dados do tratamento da hemofilia A no país e em relação ao fator VIII recombinante de longa duração. A busca foi feita nas bases de dados: Medlars Online (MEDLINE), *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) *Scientific Presentations Database* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Adicionalmente, foram consultados materiais nacionais como o Manual de Hemofilia 2015 <sup>(3)</sup> e o Perfil das Coagulopatias Hereditárias 2016 <sup>(6)</sup>.

Parâmetros específicos que não foram encontrados na literatura, como necessidades não atendidas inerentes do cenário brasileiro, perfis de pacientes que teriam maiores benefícios com tratamento com um fator VIII recombinante de longa ação, como alfadamotocogue pegol, dados referentes ao microcusteio da avaliação econômica, como frequência e idade de ocorrência de sangramentos, tipo de cirurgia e monitoramento, bem como dados de posologia e frequência por regime de tratamento considerando prática clínica atual no Brasil, foram abordados e validados através da condução do Painel Delphi.

### Rodadas do Painel

Foram selecionadas sete médicas especialistas na área de hemofilia A e que atuam com pacientes no SUS. As especialistas são de diferentes Estados e cidades do país como São Paulo, Espírito Santo, Pará, Paraná, visando a representatividade geográfica de todo o país e menor viés da análise.

Foram realizadas três etapas para o Painel Delphi, sendo as duas primeiras *online*, no qual os participantes responderam a um questionário por meio da plataforma MS Forms®. A última rodada foi um grupo de discussão, realizada por meio de uma videoconferência, com o intuito de discutir os principais achados da segunda rodada e chegar a um consenso. O questionário foi dividido nos três temas apresentados acima, iniciando com necessidades médicas não atendidas (desafios e possíveis pontos de melhoria no SUS) e adesão do tratamento, seguido pelo tópico de posologia e dose do tratamento atual no SUS e por fim, os fatores de longa duração e como estes poderiam endereçar as necessidades não atendidas identificadas.

O questionário da primeira rodada foi desenvolvido de forma mais exploratória, priorizando-se questões abertas, a fim de evitar vieses e restrição de temas a serem abordados nas rodadas subsequentes. Após a primeira rodada, foi realizada a compilação e análise das respostas, resultando em um novo questionário. Na segunda rodada, o questionário enviado aos participantes continha o resultado consolidado das respostas obtidas na primeira rodada, de forma que as especialistas pudessem refletir sobre as respostas dadas pelo grupo e sobre o tema com uma nova perspectiva. O MS Forms® foi ajustado de forma que se manteve o anonimato das respostas entre as participantes e com os pesquisadores na primeira e segunda rodada.

Após a segunda rodada, as questões foram analisadas e compiladas para discussão que reuniu todas as médicas simultânea e virtualmente, de forma a obter-se um consenso dos pontos ainda em aberto e validar os já obtidos através das etapas de questionários. Seis especialistas puderam participar da terceira rodada por meio de videoconferência, onde foram reportados a análise da compilação das respostas da segunda rodada, de forma que o grupo participante novamente refletisse sobre o tema com a opinião do grupo na rodada anterior.

### **Resultados**

O Painel Delphi identificou necessidades não atendidas do tratamento atual que levaram ao apontamento de perfis prioritários que se beneficiariam do tratamento com um FVIIIr de longa ação, como: pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão e em alta atividade diária.

As especialistas apontaram que 30% a 40% da população com hemofilia A acima de 12 anos hoje atendida no Brasil poderia se beneficiar com maior ganho no tratamento com uso de fator VIII recombinante

de longa ação. Estes achados foram utilizados para definir a participação de mercado no cenário com incorporação de alfadamococogue pegol.

Outros parâmetros específicos da realidade brasileira e relacionados à prática clínica que não foram encontrados em literatura, como dados referentes ao microcusteio da avaliação econômica (frequência e idade de ocorrência de sangramentos, tipo de cirurgia e monitoramento), bem como dados de posologia e frequência por regime de tratamento foram abordados e validados através da condução do Painel Delphi e utilizados para estimativa de uso de recursos no modelo. A Tabela 41 mostra os parâmetros e valores identificados e valorados pelo Painel Delphi.

**Tabela 43. Resultados Painel Delphi**

<b>Parâmetro</b>	<b>Proporção de pacientes</b>	<b>Quantidade de UI/kg</b>
<b>Regime de 3 vezes por semana com alfaoctocogue</b>	60% dos pacientes	25-29 UI/kg
<b>Regime de dias alternados com alfaoctocogue</b>	40% dos pacientes	25-29 UI/kg
<b>Perfis prioritários a serem beneficiados com a incorporação de alfadamococogue pegol</b>	30% a 40%	



#### Anexo 4. Tabelas de Microcusteio

Tabela 44. Custo de monitoramento anual do paciente com hemofilia A.

Recurso	Custo Unitário (R\$)	Frequência média de uso do recurso	Percentual de pacientes que faz uso (%)
Consulta médica em atenção especializada	10,00	1	100
Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	6,30	1	100
Dosagem de fator VIII (inibidor)	15,00	1	100
Dosagem de creatinina	1,85	1	100
Quantificação de RNA do vírus da hepatite c	168,48	1	100
Dosagem de ureia	1,85	1	100
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70	1	100
Dosagem de glicose	1,85	1	100
Dosagem de colesterol HDL	3,51	1	100
Dosagem de colesterol LDL	3,51	1	100
Dosagem de colesterol total	1,85	1	100
Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01	1	100
Dosagem de ferritina	15,59	1	100
Dosagem de ferro sérico	3,51	1	100
Dosagem de 25 hidroxivitamina D	15,24	1	100
Identificação do vírus da hepatite B por PCR (quantitativo)	-	1	100
Pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 + HIV-2 (Elisa)	10,00	1	100
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	2,01	1	100
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	2,01	1	100
Dosagem de gama-glutamyl-transferase (Gama GT)	3,51	1	100
Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	1	100
Hemograma completo	4,11	1	100
<b>Custo total (anual)</b>	<b>277,90</b>		

**Tabela 45. Custo manejo de hemartrose**

<b><u>Recurso</u></b>	<b>Custo Unitário (R\$)</b>	<b><u>Frequência média de uso</u></b>	<b><u>Percentual de pacientes que faz uso (%)</u></b>
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	1	100
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades osteomusculares e do tecido conjuntivo	68,54	1	25
Ultrassonografia de articulação	24,20	1	50
Clindamicina	0,70	80	50
Tramadol	0,10	18	100
Ácido tranexâmico	1,03	1	100
Cola de fibrina	42,00	1	10
Morfina	2,48	1	100
Dipirona sódica	0,12	1	100
Hidrocortisona e metilprednisolona	0,72	3	50
Metilprednisolona	6,00	1	50
DDAVP - desmopressina	16,14	1	30
Celecoxibe	1,29	1	100
Tratamento de hemofilias	1.898,82	1	100
<b><u>Custo total</u></b>	<b>1.986,84</b>		

**Tabela 46. Custo manejo de hemorragia intramuscular**

<b>Recurso</b>	<b>Custo Unitário (R\$)</b>	<b>Frequência média de uso do recurso</b>	<b>Percentual de pacientes que faz uso (%)</b>
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	1	100
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades osteomusculares e do tecido conjuntivo	68,54	1	25
Ultrassonografia de abdômen total	37,95	1	50
Ciindamicina	0,70	80	50
Tramadol	0,10	18	100
Ácido tranexâmico	1,03	1	100
Cola de fibrina	42,00	1	10
Morfina	2,48	1	100
Dipirona sódica	0,12	1	100
Hidrocortisona e metilprednisolona	0,72	3	50
Metilprednisolona	6,00	1	50
Ddvp - desmopressina	16,14	1	30
Celecoxibe	1,29	1	100
Tratamento de hemofilias	1.898,82	1	100
<b><u>Custo total</u></b>	<b>1.993,72</b>		

**Tabela 47. Custo manejo de hemorragia gastrointestinal**

<b>Recurso</b>	<b>Custo Unitário (R\$)</b>	<b>Frequência média de uso</b>	<b>Percentual de pacientes que faz uso (%)</b>
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	1	100
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades osteomusculares e do tecido conjuntivo	68,54	1	25
Ressonância magnética de abdômen superior	268,75	1	30
Clindamicina	0,70	80	50
Tramadol	0,10	18	100
Ácido tranexâmico	1,03	1	100
Cola de fibrina	42,00	1	10
Morfina	2,48	1	100
Dipirona sódica	0,12	1	100
Hidrocostisona e metilprednisolona	0,72	3	50
Metilprednisolona	6,00	1	50
Ddavn - desmopressina	16,14	1	30
Celecoxibe	1,29	1	100
Tratamento de hemofílias	1.898,82	1	100
Ácido tranexâmico (20 mg/kg)	1,03	3x/dia, durante 7 dias	100
<b><u>Custo total</u></b>	<b>2.077,00</b>		

**Tabela 48. Custo manejo de hemorragia intracraniana confirmada**

<b>Recurso</b>	<b>Custo Unitário (R\$)</b>	<b>Frequência média de uso</b>	<b>Percentual de pacientes que faz uso (%)</b>
Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	11,00	1	100
Tratamento conservador da hemorragia cerebral	2.211,11	1	100
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades osteomusculares e do tecido conjuntivo	68,54	1	25
Tomografia computadorizada do crânio	97,44	1	30
Ressonância magnética de crânio	268,75	1	30
Clindamicina	0,70	80	50
Tramadol	0,10	18	100
Ácido tranexâmico	1,03	1	100
Cola de fibrina	42,00	1	10
Morfina	2,48	1	100
Dipirona sódica	0,12	1	100
Hidrocostisona e metilprednisolona	0,72	3	50
Metilprednisolona	6,00 6,00	1	50
Ddavn - desmopressina	16,14	1	30
Celecoxibe	1,29	1	100
Radiografia de crânio (pa + lateral + oblíqua / brettan + hirtz)	9,15	1	100
Diária de unidade de terapia intensiva adulto (UTI II)	478,72	5	100
<b><u>Custo total</u></b>	<b>4.799,64</b>		

**Anexo 5. Solicitação de compartilhamento da frequência posológica para tratamento de hemofilia A:  
Fundação Centro De Hematologia e Hemoterapia Do Pará, Centro de Hematologia e Hemoterapia do  
Piauí e HemoRio**



**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ**  
Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará

Ofício Nº 438/2020 - DITEC/PRESI/HEMOPA

Belém, 22 de outubro de 2020.

Ao  
Sr. Marcos Souza  
Gerente de Expansão de Negócios  
Pharmaceutical Division da Bayer  
Rua Alexandre de Gusmão, s/nº, Portaria 2, Prédio 401 – Bairro Socorro  
CEP: 04760-020 São Paulo/SP

Senhor Gerente,

Honrada em cumprimentá-lo, em resposta a consulta informamos que:

- A frequência de prescrição de Fator VIII para pacientes com Hemofilia A é de 03 vezes por semana (por paciente) no ambulatório da Fundação HEMOPA.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Luciana Maria Cunha Maradei Pereira'.

Luciana Maria Cunha Maradei Pereira  
Diretora Técnica da Fundação HEMOPA



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PIAUÍ



Teresina, 16 de outubro de 2020.

Ao Senhor  
Marcos Sousa  
Gerente de Expansão de Negócios

Sr. Gerente,

Através desse viemos responder a sua **solicitação de compartilhamento da frequência posológica para tratamento de hemofilia A** e a consulta sobre o questionamento sobre a **frequência posológica mais prescrita neste hemocentro para os pacientes hemofílicos A em profilaxia secundária no HEMOPI.**

Informamos que o serviço de Coagulopatias do HEMOPI utiliza como referência a frequência semanal citada no Protocolo Brasileiro de Profilaxia Secundária que recomenda uma frequência inicial de 3 (três) vezes por semana, podendo ser ajustada conforme a necessidade de individualização de cada paciente, seja pela clínica ou pela farmacocinética individual de cada um.

Sem mais para o momento, nos colocamos à disposição para esclarecimentos e colaboração.

*Luiz Ivando Pires Filho*  
Dr. Luiz Ivando Pires Filho  
Hematologista/Hemoterapeuta  
Gerente de Hemoterapia  
HEMOPICRM - PI 3480

Dr. Luiz Ivando Pires Filho  
Médico Hematologista CRM PI - 3480  
Gerente Técnico do HEMOPI

---

**De:** HEMORIO DIRETORIA <[gabdg@hemorio.rj.gov.br](mailto:gabdg@hemorio.rj.gov.br)>

**Data:** 20 de outubro de 2020 11:50:19 BRT

**Para:** [REDACTED]

**Cc:** Diretoria <[diretoria@hemorio.rj.gov.br](mailto:diretoria@hemorio.rj.gov.br)>, Monica Hermida Cerqueira <[monica@hemorio.rj.gov.br](mailto:monica@hemorio.rj.gov.br)>, Monica Hermida Cerqueira <[monicahcerqueira@gmail.com](mailto:monicahcerqueira@gmail.com)>

**Assunto:** ENC: Solicitação de compartilhamento da frequência posológica para tratamento de hemofilia A

Prezados,

Em nome do Dr. Luiz Amorim, encaminho a informação a seguir:

Em atenção ao ofício recebido no dia 14/10, informamos que os pacientes em profilaxia primária e secundária para hemofilia A recebem infusões três vezes por semana.

No caso da hemofilia B, essa frequência é de duas vezes por semana.

Atenciosamente,



**ERIKA PIRES**

Assessora de Gabinete

Direção- Geral

Tel.: (21) 23328611

Cel.: (21) 988315405

[gabdg@hemorio.rj.gov.br](mailto:gabdg@hemorio.rj.gov.br)

[www.hemorio.rj.gov.br](http://www.hemorio.rj.gov.br)

Rua Frei Caneca, 8, Centro - Rio de Janeiro

CEP: 20211-030



**Anexo 7. Bula do Profissional Jivi® (alfadamocogogue pegol)**

Anexo enviado via digital em *pen drive* e via impressa.

**Anexo 7. Diário Oficial Da União – Publicação de Registro de Jivi® (alfadamocetocogol pegol)**

Anexo enviado via digital em *pen drive* e via impressa.