

## **Dossiê Conitec**

Afstyla<sup>®</sup> (alfalonoctocogue) para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária

16 de setembro de 2022.

Preparado para: CSL Behring.

**Renato Picoli**

HEOR Director

[renato.picoli@cernerenviza.com](mailto:renato.picoli@cernerenviza.com)

**Nathalia Leite**

Analyst, RWE

[nathalia.leite@cernerenviza.com](mailto:nathalia.leite@cernerenviza.com)

**Nayara Castelano Brito**

Senior Analyst, HEOR

[nayara.castelanobrito@cernerenviza.com](mailto:nayara.castelanobrito@cernerenviza.com)

**Aprovado por:**

**Allan de Carvalho - Gerente de Acesso ao Mercado, Brasil.**

Afstyla® (alfalonoctocogue) para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária

CSL Behring

São Paulo, 16 de setembro de 2022.

CSL Behring

Afstyla® (alfalonoctocogue) para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária/ Nayara Castelano Brito, Nathália Celini Leite Santos – São Paulo, 2022.

N. de folhas.58

Dossiê Técnico-Científico – Cerner Enviza<sup>SM</sup>.

1. alfonoctocogue. 2. Hemofilia A. I. Brito, Nayara Castelano. II. Leite-Santos, Nathália Celini. III. Cerner Enviza<sup>SM</sup>. IV. Parecer Técnico Científico: Afstyla® (alfalonoctocogue) para hemofilia A.

## Sumário

|       |                                                            |    |
|-------|------------------------------------------------------------|----|
| 1.    | APRESENTAÇÃO .....                                         | 9  |
| 2.    | RESUMO EXECUTIVO .....                                     | 10 |
| 3.    | TECNOLOGIA AVALIADA .....                                  | 12 |
| 3.1   | Desenvolvimento de alfaonocogues .....                     | 16 |
| 3.1.1 | Disposição e disponibilidade local .....                   | 16 |
| 3.1.2 | Mecanismo de ação .....                                    | 16 |
| 4.    | INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO .....             | 17 |
| 4.1   | Epidemiologia .....                                        | 19 |
| 4.2   | Fisiopatologia .....                                       | 19 |
| 4.3   | Apresentação Clínica .....                                 | 20 |
| 4.4   | Diagnóstico .....                                          | 21 |
| 4.5   | Abordagem terapêutica .....                                | 22 |
| 5.    | REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....                    | 24 |
| 5.1   | Objetivo do Parecer Técnico-Científico .....               | 24 |
| 5.2   | Metodologia da revisão sistemática .....                   | 24 |
| 5.2.1 | Definindo a pergunta a ser respondida .....                | 24 |
| 5.2.2 | Crerios de elegibilidade .....                             | 24 |
| 5.2.3 | Bases de dados utilizadas .....                            | 25 |
| 5.2.4 | Termos de busca propostos .....                            | 25 |
| 5.2.5 | Identificação dos estudos .....                            | 26 |
| 5.2.6 | Recuperação e Extração dos Dados .....                     | 27 |
| 5.2.7 | Análise de qualidade de estudo e risco de vies .....       | 27 |
| 6.    | RESULTADOS .....                                           | 28 |
| 6.1   | Seleção dos estudos .....                                  | 28 |
| 6.2   | Síntese dos resultados dos desfechos avaliados .....       | 34 |
| 6.2.1 | Taxa de sangramento anual - TSA .....                      | 34 |
| 6.2.2 | Porcentagem de pacientes com sangramento zero .....        | 37 |
| 6.2.3 | Consumo de rFVIII anual .....                              | 39 |
| 6.3   | Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na RSL .....  | 41 |
| 6.4   | Evidências adicionais de estudos de mundo real .....       | 42 |
| 6.5   | Tratamento recomendado por diretrizes internacionais ..... | 43 |
| 7.    | ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO .....                         | 44 |

|              |                                                            |           |
|--------------|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7.1</b>   | <b>População Alvo .....</b>                                | <b>44</b> |
| <b>7.2</b>   | <b>Desenho do Estudo.....</b>                              | <b>44</b> |
| <b>7.3</b>   | <b>Perspectiva da Análise .....</b>                        | <b>44</b> |
| <b>7.4</b>   | <b>Comparadores .....</b>                                  | <b>45</b> |
| <b>7.5</b>   | <b>Horizonte Temporal .....</b>                            | <b>45</b> |
| <b>7.6</b>   | <b>Estrutura do Modelo .....</b>                           | <b>45</b> |
| <b>7.7</b>   | <b>Parâmetros do Modelo .....</b>                          | <b>45</b> |
| <b>7.7.1</b> | <b>Efetividade.....</b>                                    | <b>45</b> |
| <b>7.7.2</b> | <b>Eventos adversos.....</b>                               | <b>45</b> |
| <b>7.7.3</b> | <b>Custos.....</b>                                         | <b>46</b> |
| <b>7.7.4</b> | <b>Análise de sensibilidade determinística .....</b>       | <b>46</b> |
| <b>7.7.5</b> | <b>Resultados .....</b>                                    | <b>47</b> |
| <b>8.</b>    | <b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>               | <b>48</b> |
| <b>8.1</b>   | <b>Perspectiva da análise.....</b>                         | <b>48</b> |
| <b>8.2</b>   | <b>Horizonte temporal da análise .....</b>                 | <b>48</b> |
| <b>8.3</b>   | <b>Cenários da análise.....</b>                            | <b>48</b> |
| <b>8.4</b>   | <b>População elegível ao tratamento.....</b>               | <b>48</b> |
| <b>8.5</b>   | <b>Market share .....</b>                                  | <b>50</b> |
| <b>8.6</b>   | <b>Resultados da Análise de Impacto Orçamentário .....</b> | <b>50</b> |
| <b>9.</b>    | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                     | <b>51</b> |
| <b>10.</b>   | <b>CONCLUSÃO .....</b>                                     | <b>52</b> |
| <b>11.</b>   | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                    | <b>53</b> |

## Figuras

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos .....                                                                                                                                                                             | 28 |
| Figura 2. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2004 (alfaococogue) para taxa de sangramento anual média, antes e após ajuste. ....                                                         | 34 |
| Figura 3. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2012 (alfaococogue) para taxa de sangramento anual (raiz quadrada média transformada), antes e após ajuste.....                             | 35 |
| Figura 4. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rFVIIIc (alfaefmorococogue) para taxa de sangramento anual média estimada e porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste. .... | 36 |
| Figura 5. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2004 (alfaococogue) para porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste. ....                                           | 37 |
| Figura 6. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2012 (alfaococogue) para porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste. ....                                           | 38 |
| Figura 7. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rFVIIIc (alfaefmorococogue) para porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste. ....                                            | 39 |
| Figura 8. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2012 (alfaococogue) para consumo de rFVIII mediano anual, antes e após ajuste. ....                                                         | 40 |
| Figura 9. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rFVIIIc (alfaefmorococogue) para consumo de rFVIII médio anual, antes e após ajuste. ....                                                            | 40 |
| Figura 10. Risco de viés .....                                                                                                                                                                                                | 42 |
| Figura 11. Custo anual por fator VIII recombinante .....                                                                                                                                                                      | 47 |
| Figura 12. Economia anual por paciente e tratamento comparado ao custo anual do Afstyl <sup>®</sup> .....                                                                                                                     | 48 |
| Figura 13. Esquema representativo da seleção de pacientes elegíveis ao tratamento. ....                                                                                                                                       | 49 |
| Figura 14. Análise de impacto orçamentário incremental .....                                                                                                                                                                  | 51 |

## Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Gravidade da hemofilia A .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17 |
| Tabela 2. - Profilaxia em casos de hemofilias A e B conforme a intensidade de reposição .....                                                                                                                                                                                                                                                                       | 23 |
| Tabela 3. Estratégia PICO para RSL sobre Afstyl <sup>®</sup> (alfalonoctocogue) em adultos e crianças com hemofilia A. ....                                                                                                                                                                                                                                         | 24 |
| Tabela 4. Estratégia de busca - valor clínico (eficácia e segurança) do uso de Afstyl <sup>®</sup> (alfalonoctocogue) em adultos e crianças com hemofilia A para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica). .... | 26 |
| Tabela 5. Estudos excluídos e motivos .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 28 |
| Tabela 6. Características e resultados dos estudos selecionados .....                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 31 |
| Tabela 7. Posologia dos tratamentos avaliados para hemofilia A .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 46 |
| Tabela 8. Custo por unidade internacional.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 46 |
| Tabela 9. Análise de custo-minimização.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 47 |
| Tabela 10. Projeção da população elegível.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 49 |
| Tabela 11. Cenário referência.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 50 |
| Tabela 12. Cenário proposto.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 50 |

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| Tabela 13. Análise de impacto orçamentário ..... | 50 |
|--------------------------------------------------|----|

## **Quadros**

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1. Locais de sangramento na hemofilia (9) .....                        | 18 |
| Quadro 2. Frequência aproximada de sangramento em diferentes locais (9) ..... | 18 |
| Quadro 3. Avaliação por AMSTAR-2 .....                                        | 42 |

## Abreviaturas

|        |                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| DAVC   | Dispositivo de acesso venoso central                        |
| ISTH   | <i>International Standard of Thromboses and Haemostasis</i> |
| MAIC   | <i>Matching-adjusted indirect Comparison</i>                |
| PFA    | Função plaquetária in vitro                                 |
| PUPs   | Pacientes previamente não tratados                          |
| rFVIII | Fatores VIII recombinantes                                  |
| SNC    | Sistema Nervoso Central                                     |
| SUS    | Sistema Único de Saúde                                      |
| TP     | Tempo de protrombina                                        |
| TSA    | Taxa de sangramento anual                                   |
| TSAa   | Taxa anual de sangramento nas articulações                  |
| TS Ae  | Taxa de sangramento anual espontâneo                        |
| TTPA   | Tempo de tromboplastina parcial ativado                     |
| UI     | Unidade internacional                                       |

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este documento refere-se à avaliação de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentária sobre Afstyl® (alfalonoctocogue) para adolescentes (acima de 12 anos) e adultos com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica), em terapia secundária, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Demandada pela CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda., a presente análise visa avaliar os dados da literatura científica sobre Afstyl® (alfalonoctocogue).

Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pela Cerner Enviza™.

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O uso de Afstyla® (alfalonoctocogue) em adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica) em pacientes previamente tratados e sem inibidor, é tão seguro e eficaz quanto outros tratamentos disponíveis no SUS?

**População-alvo:** adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária

**Tecnologia:** Afstyla® (alfalonoctocogue).

**Comparador:** alfaoctocogue, alfaruriocogue, alfadamocogue, placebo.

**Delineamento de estudos elegíveis:** Ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos não-randomizados (estudos Fase II ou III), RSLs (revisões sistemáticas da literatura com ou sem meta-análises).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram elaboradas estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, LILACS, Central e Embase. A busca seguiu os critérios estabelecidos na estratégia PICO. Dos estudos identificados, foram removidas as duplicatas e em seguida foi feita a seleção dos artigos. Primeiramente foi realizada a triagem de título e resumo por meio do *software* Rayyan® (1) e em seguida os artigos foram analisados em sua íntegra (texto integral) com base nos critérios de elegibilidade. O processo de seleção foi descrito considerando o fluxograma PRISMA e todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão foi obtida por meio de consenso. Foram recuperados 1755 estudos, sendo que dois foram selecionados na revisão sistemática de literatura. Os estudos selecionados foram descritos e a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2 (2) para revisão sistemática.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Na comparação indireta após ajuste entre rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e rAHF-PFM-2004 (alfaocogue), a TSA média foi de 4,64 para rVIII-SingleChain vs 6,30 para rAHF-PFM-2004 (RR = 0,74; IC 95% = 0,16-3,48 e valor de p = 0,70). Graf et al., extraíram dados de cinco ensaios clínicos, totalizando 562 pacientes com idade entre 12 e 65 anos com hemofilia A. Após compilação dos dados foi visto que os dados de eficácia dos rFVII de longa duração eram semelhantes. O único desfecho reportado em todos os estudos foi a TSA mediana [IQR], sendo 1,14 [0,00–4,30] para rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue); 1,18 [0,00-4,25] para N8-GP (alfaturoctocogue); 1,6 [0,0-4,7] para rFVIII-Fc (alfaefmorocogue); 1,9 [0,0-5,8] para BAX855 (alfaruriocogue); e 1,9 [0,0-5,2] e 4,1 [2,0-10,6] para BAY 94-9027 (alfadamocogue) para a coorte 2: pacientes que sofreram <1

sangramento na fase run-in e coorte 1: pacientes que sofreram >1 sangramento na fase run-in & n=11, respectivamente. Na comparação indireta após ajuste entre rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e rAHF-PFM-2004 (alfaococogue) a porcentagem de pacientes com sangramento zero foi de 36,4% para rVIII-SingleChain vs 29,9% para rAHF-PFM-2004 (OR= 1,34; IC 95% = 0,56- 3,22 e valor de p = 0,51).

#### **Qualidade da evidência:**

**Avaliação econômica:** O preço proposto para incorporação do Afstyla® (alfalonoctocogue) é de R\$ 0,76 por unidades internacionais. Os custos por UI dos comparadores foram extraídos a partir dos dados disponíveis nos Relatórios de recomendação da Conitec nº 668 e 669. No levantamento de custos totais com o tratamento, o Afstyla® (alfalonoctocogue) foi a tecnologia que apresentou menor valor anual de tratamento. Na análise de custo minimização, a incorporação do Afstyla® no SUS com o atual cenário para tratamento profilático após primeira terapia em adolescentes (acima de 12 anos) e adultos com hemofilia A levaria a uma economia anual por paciente de até -R\$ 4.158,40.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Considerando pacientes adolescentes (acima de 12 anos) e adultos com hemofilia A em profilaxia secundária, um market share de 25% por ano ao longo de 5 anos, a incorporação do Afstyla® (alfalonoctocogue) no SUS, resultaria em uma economia para o Sistema de até R\$ 6,7 milhões em 5 anos.

**Experiência Internacional:** Não foram encontradas avaliações realizadas do alfaoctocogue pegol nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no Scottish Medicines Consortium (SMC), no Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e no The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).

**Considerações finais:** Os estudos aqui incluídos demonstraram que o tratamento profilático com rVIII-SingleChain tem eficácia comparável ao Advate®, mas com consumo significativamente menor. Os resultados da comparação indireta demonstram que os produtos rFVIII atualmente disponíveis têm eficácia comparável. Dados do mundo real relatados por Simpson et al. 2020 e Olivieri et al. 2020, mostraram que os pacientes que mudam de profilaxia com produtos FVIII anteriores para rVIII-SingleChain reduziram a frequência de dosagem e o consumo em comparação com o tratamento anterior, com taxas de sangramento semelhantes ou potencialmente mais baixas. Portanto, se o consumo reduzido for realizado na prática clínica, os produtos de ação prolongada têm o potencial de melhorar o manejo da hemofilia, reduzindo a carga de tratamento e melhorando a qualidade de vida do paciente. Também importante, se o preço for igual ou inferior, a redução do consumo levará à redução dos custos associados ao tratamento.

### 3. TECNOLOGIA AVALIADA

**Tipo:** medicamento.

**Tecnologia:** alfaonocotocogue.

**Nome comercial:** Afstyla®.

**Apresentações:**

Afstyla® 250 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de alfaonocotocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Afstyla® 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de alfaonocotocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Afstyla® 1000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de alfaonocotocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Afstyla® 2000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de alfaonocotocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5,0 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Afstyla® 3000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 3000 UI de alfaonocotocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5,0 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril) (3).

**Detentor do registro:** CSL Behring GmbH Marburg – Alemanha. Importado por CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. (3).

**Indicação aprovada na Anvisa:** é indicado para adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica) (3).

**Modo de administração:** Via intravenosa (3).

**Posologia:** A dose e a duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, da localização e da extensão do sangramento, e da condição clínica do paciente. O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão atual da OMS para produtos de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa tanto em porcentagem (relativa ao plasma humano) quanto em UI (relativa a um padrão internacional para o fator VIII no plasma). A informação sobre a potência do fator VIII em UI é apresentada no rótulo de cada frasco-ampola de Afstyla®. Uma UI corresponde à atividade do fator VIII contido em um mililitro de plasma humano. A atribuição da potência é determinada por meio de um ensaio de substrato cromogênico. Os níveis de fator VIII no plasma podem ser monitorados por meio de um ensaio de substrato cromogênico ou de um ensaio de coagulação de uma fase (3).

#### **a) Tratamento sob demanda**

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator VIII no plasma em 2 UI/dL. O aumento esperado no pico in vivo no nível do fator VIII, expresso como UI/dL (ou % do normal), é estimado utilizando a seguinte fórmula:

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

A dose para alcançar o aumento desejado no pico in vivo no nível do fator VIII pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

**Dose (UI) = peso corporal (kg) x Aumento desejado do fator VIII (UI/dL ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL).**

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em relação à efetividade clínica em cada caso individualmente. Um guia para a dosagem de Afstyla® para o controle e prevenção de episódios de sangramento é fornecido no quadro a seguir. Deve-se considerar a manutenção da atividade do fator VIII igual ou superior ao intervalo-alvo:

**Quadro 1. Dosagem de Afstyla® para o controle e prevenção de episódios de sangramento, segundo bula.**

| Grau de hemorragia/Tipo de procedimento cirúrgico            | Nível requerido de fator VIII (%) (UI/dL) | Frequência das doses (horas)/Duração da terapia (dias)                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemorragia</b>                                            |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
| Hemartrose precoce, sangramento muscular ou sangramento oral | 20 – 40                                   | Repetir a injeção a cada 12 - 24 horas até que o sangramento seja resolvido.                                                                                                                                                   |
| Hemartrose mais extensa, sangramento muscular ou hematoma    | 30 – 60                                   | Repetir a injeção a cada 12 - 24 horas até que o sangramento seja resolvido.                                                                                                                                                   |
| Hemorragias causando risco à vida                            | 60 – 100                                  | Repetir a injeção a cada 8 - 24 horas até que o sangramento seja resolvido.                                                                                                                                                    |
| <b>Cirurgia</b>                                              |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
| Menor (incluindo extração de dente)                          | 30 – 60                                   | Repetir a injeção a cada 24 horas durante pelo menos 1 dia, até que a cicatrização seja alcançada.                                                                                                                             |
| Maior                                                        | 80 - 100 (pré e pós-operatório)           | Repetir a injeção a cada 8 - 24 horas até cicatrização adequada da ferida, seguida da continuação da terapia durante pelo menos mais 7 dias para manutenção de uma atividade de fator VIII com intervalo de 30% a 60% (UI/dL). |

#### **b) Profilaxia**

O esquema inicial recomendado é de 20 a 50 UI/kg de Afstyla® administrado 2 a 3 vezes por semana. O esquema pode ser ajustado com base na resposta do paciente ao tratamento.

Idosos: pacientes com idade superior a 65 anos não foram incluídos nos estudos clínicos de Afstyla® (3).

**Contraindicações:** Afstyla® é contraindicado em pacientes que tiveram reações de hipersensibilidade com risco de vida, incluindo anafilaxia relacionada ao Afstyla®, qualquer um dos seus componentes ou proteínas de hamster (3).

#### **Precauções:**

*Hipersensibilidade:* reações de hipersensibilidade do tipo alérgicas, incluindo anafilaxias, são possíveis com o Afstyla®. Interrompa imediatamente a administração (3).

*Inibidores:* a formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Esses inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, que são quantificadas em Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado com a gravidade da doença, bem como com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua ao longo da vida, embora o risco seja incomum.

*Monitoramento do tratamento:* durante o curso do tratamento, é aconselhável a determinação apropriada dos níveis de fator VIII para orientar a dose a ser administrada e a frequência das injeções repetidas. Os pacientes individuais podem variar em suas respostas ao fator VIII, demonstrando diferentes

meias-vidas e recuperações. A dose com base no peso corporal pode exigir ajustes em pacientes com baixo peso ou com sobrepeso. No caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, em particular, é indispensável o monitoramento preciso da terapia de substituição por meio da análise da coagulação (atividade plasmática do fator VIII). O resultado do ensaio cromogênico reflete com maior precisão o potencial hemostático clínico de Afstyl<sup>®</sup> e é preferido. Recomenda-se fortemente que a cada vez que Afstyl<sup>®</sup> for administrado a um paciente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registrados de forma a manter rastreabilidade entre o paciente e o lote do medicamento (3).

*Riscos cardiovasculares:* em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular (3).

*Complicações relacionadas ao cateter:* se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter deve ser considerado (3).

**Eventos adversos:** O quadro apresentado a seguir está de acordo com a classificação de sistemas de órgãos e Nível de Termo Preferencial do MedDRA (3).

As frequências foram avaliadas por paciente baseadas nos dados dos estudos clínicos completos, de acordo com a seguinte convenção: muito comum > 1/10 e comum > 1/100 e ≤ 1/10 (Quadro 2).

**Quadro 2. Eventos adversos de Afstyl<sup>®</sup>, segundo bula.**

| Classificação de sistemas de órgãos MedDRA               | Reação Adversa<br>Termo preferencial MedDRA | Categoria de Frequência de acordo com o CIOMS |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Distúrbios do sistema imune                              | Hipersensibilidade                          | Comum                                         |
| Distúrbios do sistema nervoso                            | Tontura                                     | Comum                                         |
|                                                          | Parestesia                                  | Comum                                         |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo                   | “Rash”                                      | Comum                                         |
| Distúrbios gerais e alterações no local de administração | Pirexia                                     | Comum                                         |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático*                | Inibição do fator VIII                      | Muito comum (PUPs)                            |

\*Foi observado o desenvolvimento de inibidores em pacientes previamente não tratados (PUPs) em um estudo em andamento e em uso pós-comercialização. No estudo em andamento, a presença de inibidores foi resolvida mantendo-se o tratamento com Afstyl<sup>®</sup>.

### **3.1 Desenvolvimento de alfaonocotocog**

#### **3.1.1 Disposição e disponibilidade local**

Afstyla® é um fator VIII recombinante de cadeia única produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO), resultado da remoção da maior parte do domínio B que ocorre no tipo nativo, bem como da cadeia longa e de 4 aminoácidos do domínio a3 adjacente de caráter ácido (aminoácidos 765 a 1652 do fator VIII completo) (3). A nova ligação formada pela cadeia pesada e leve do fator VIII introduz um novo sítio de N-glicosilação. Como o sítio de clivagem de furina entre o domínio B e o domínio a3 foi removido, Afstyla® é expresso como uma molécula de fator VIII de cadeia única (3).

#### **3.1.2 Mecanismo de ação**

Afstyla® é uma proteína recombinante que substitui o fator VIII de coagulação em falta, necessário para a hemostasia eficaz. Afstyla® é um fator VIII recombinante de cadeia simples cuja maior parte do domínio B nativo do fator VIII foi removida. Após a ativação, a molécula de Afstyla® formada apresenta uma sequência de aminoácidos idêntica à do fator VIIIa, formado a partir do fator VIII endógeno. Além disso, seu desenho de cadeia única resulta em uma alta afinidade de ligação entre Afstyla® e o fator de von Willebrand (3).

#### 4. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

As deficiências hereditárias de proteínas plasmáticas envolvidas na coagulação sanguínea geralmente levam a distúrbios hemorrágicos ao longo da vida, cuja gravidade é inversamente proporcional ao grau de deficiência do fator. A hemofilia congênita tem um padrão de herança com traços recessivos ligados ao X (4). Portanto, a condição acomete exclusivamente indivíduos do sexo masculino, embora muitas portadoras do sexo feminino apresentem níveis de fator de coagulação na faixa de hemofilia em razão de lyonização (inativação aleatória do cromossomo X normal) e possam apresentar sintomas de sangramento que requeiram controle adequado. Até um terço dos pacientes com hemofilia congênita não apresenta história familiar, pois a condição também pode resultar de mutações espontâneas das linhas germinativas e/ou de mosaicismo somático durante a fase inicial da embriogênese(5). Mutações genéticas no gene do fator VIII resultam na redução dos níveis de circulação do fator de coagulação VIII, e mutações genéticas no gene do fator IX resultam na redução dos níveis de circulação do fator de coagulação IX. Apesar de ser herdada na forma monogênica, as características clínicas da hemofilia podem ser influenciadas por outros fatores genéticos, confundindo assim a fronteira entre doença monogênica e multifatorial (6).

A coagulação do sangue normalmente ocorre por meio de uma série de reações enzimáticas. Ambos os fatores VIII e IX são cruciais para a geração de trombina pela via intrínseca de coagulação. Em pacientes com hemofilia, a formação de coágulos ocorre tardiamente como resultado da geração reduzida de trombina. Isso leva à formação de um coágulo instável, que é facilmente deslocado, causando sangramento excessivo (7).

A gravidade da hemofilia é atualmente classificada com base nos níveis plasmáticos da atividade do fator VIII (FVIII) ou IX (FIX): grave se < 1%, moderada se entre 1 e 5% e leve se > 5 e < 40% do normal (Tabela 1) (8).

**Tabela 1. Gravidade da hemofilia A**

| Gravidade       | Nível do fator de coagulação                     | Episódios de sangramento                                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grave</b>    | <1 UI/dL (<0,01 UI/mL) ou <1% do normal          | • Sangramento espontâneo nas articulações ou músculos, predominantemente na ausência de desafio hemostático identificável |
| <b>Moderada</b> | 1-5 UI/dL (0,01-0,05 UI/mL) ou 1-5% do normal    | • Sangramento espontâneo ocasional; sangramento prolongado com trauma menor ou cirurgia                                   |
| <b>Leve</b>     | 5-40 UI/dL (0,05-0,40 UI/mL) ou 5-<40% do normal | • Sangramento grave com grande trauma ou cirurgia; sangramento espontâneo raro                                            |

Pessoas com hemofilia leve podem não necessariamente ter problemas de sangramento anormais ou prolongados até que sofram um trauma grave ou sejam submetidos a cirurgia (9).

As hemorragias podem ocorrer sob forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, ou se apresentarem como hematomas, sangramentos retroperitoneais e intra-articulares (hemartroses), que constituem um dos aspectos mais característicos das formas graves da doença. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral. Em geral, as hemorragias desencadeadas por trauma iniciam-se entre uma e três horas após o trauma, podem perdurar por vários dias e, dificilmente, cedem à pressão local, diferentemente das hemorragias resultantes de defeito vascular, que são imediatas, cedem em poucas horas e respondem a tratamento local (10).

**Quadro 1. Locais de sangramento na hemofilia (9)**

| Severidade        | Local do sangramento                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grave             | <p>Articulações (hemartrose)</p> <p>Músculos, especialmente compartimentos profundos (iliopsoas, panturrilha e antebraço)</p> <p>Membranas mucosas na boca, gengivas, nariz e trato geniturinário</p> |
| Com risco de vida | <p>✓ Intracraniano</p> <p>✓ Pescoço ou garganta</p> <p>✓ Gastrointestinal</p>                                                                                                                         |

**Quadro 2. Frequência aproximada de sangramento em diferentes locais (9)**

| Local do sangramento                                                                                                                                                                                        | Frequência aproximada (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <p><b>Hemartrose</b></p> <p>• mais comum em articulações com dobradiças (ou seja, tornozelos, joelhos e cotovelos)</p> <p>• menos comum em articulações multiaxiais (ou seja, ombros, punhos e quadris)</p> | 70-80                     |
| <b>Músculo</b>                                                                                                                                                                                              | 10-20                     |
| <b>Outros sangramentos importantes</b>                                                                                                                                                                      | 5-10                      |
| <b>Sistema Nervoso Central</b>                                                                                                                                                                              | 5                         |

#### **4.1 Epidemiologia**

A prevalência mundial (por 100.000 homens) é de 17,1 casos para todas as gravidades de hemofilia A, 6,0 casos para hemofilia A grave, 3,8 casos para todas as gravidades de hemofilia B e 1,1 casos para hemofilia B grave. O Brasil é o quarto país em casos de Hemofilia A. Prevalência ao nascimento (por 100.000 homens) é de 24,6 casos para todas as gravidades de hemofilia A, 9,5 casos para hemofilia A grave, 5,0 casos para todas as gravidades de hemofilia B e 1,5 casos para hemofilia B grave (11). Estima-se que a prevalência da hemofilia A varie de 0,5 a 2 por 10.000 nascimentos do sexo masculino, sendo menor em países de baixa renda. Dos 9.122 pacientes com hemofilia A, 98,2% eram do sexo masculino (incluindo crianças e adultos) e 161 (1,8%) do sexo feminino (incluindo crianças e adultos), diagnosticados com hemofilia ou como portadores sintomáticos. Quase setenta por cento (69,7%) dos pacientes tinham entre 15 e 59 anos, constituindo a população economicamente ativa (12). A forma grave da hemofilia A (atividade residual do FVIII < 1%) foi relatada em 36,1% dos casos; outros 24,2% referiram-se à forma moderada (com atividade entre 1% e 5%), e os 25,3% restantes foram relacionados à forma leve da doença (atividade do FVIII entre 5% e 30%) (12).

A mortalidade de pacientes com hemofilia foi 13% maior quando comparada com a população geral masculina (SMR 1,13, IC 95%: 1,01-1,16). A hemorragia foi a principal causa de morte (n = 254; 32,4%) dos quais 137 (54%) foi hemorragia intracraniana (13).

#### **4.2 Fisiopatologia**

A coagulação do sangue compreende uma série de reações bioquímicas sequenciais envolvendo a interação de proteínas, comumente referidas como fatores de coagulação, além de células, particularmente as plaquetas e íons. Este processo leva à formação de um coágulo, cujo principal componente é a fibrina. Na deficiência de um destes fatores de coagulação pode ocasionar doenças hemorrágicas, ou coagulopatias. As principais manifestações clínicas destas doenças são os sangramentos espontâneos ou após um trauma ou cirurgia (8).

A hemofilia A está ligada à presença de um gene anormal localizada na posição Xq28, no cromossomo X(6). A doença nem sempre se manifesta na geração imediatamente seguinte à de um paciente hemofílico, podendo pular até algumas gerações. A mutação sofrida pelo gene responsável pela síntese do fator VIII ou IX costuma ocorrer em muitas gerações anteriores à do paciente. As mulheres, chamadas de portadoras da doença, têm a mesma chance de gerar meninos hemofílicos ou não, ou meninas portadoras ou não(10).

Quando o endotélio vascular sofre uma lesão, o processo hemostático inicia a cascata de coagulação para restaurar a integridade vascular e prevenir sangramentos adicionais. A ativação das plaquetas ocorre no local da ruptura vascular iniciando a promulgação de fatores de coagulação e a formação de fibrina, resultando em um tampão de fibrina de plaquetas para inibir mais sangramento. O Fator VIII, cujo déficit causa a hemofilia A, proporciona um aumento essencial da geração de trombina e a promulgação da formação de fibrina para inibir mais sangramento. O fator VIII adere ao fator von Willebrand para protegê-lo da degradação proteolítica. O sangramento na hemofilia resulta da estabilização defeituosa da fibrina secundária à geração inadequada de fibrina, o que resulta em falha na hemostasia secundária (14).

#### **4.3 Apresentação Clínica**

A classificação da Hemofilia A (HA) orienta os possíveis tipos de sangramento e a taxa de ocorrência de episódios hemorrágicos. Os pacientes com forma grave apresentam sangramento espontâneo e hemorragia após pequenos traumas cerca de 1-6 vezes em um mês, incluindo hemartrose e hemorragia intramuscular. Na forma moderada, os pacientes afetados geralmente apresentam sangramento após lesões leves a moderadas, enquanto os pacientes com HA na forma leve podem não ser diagnosticados por anos e sangrar após cirurgia ou trauma maior (15).

A hemartrose é um achado comum na hemofilia de forma grave. As características clínicas incluem dor, inflamação, elevação da temperatura do órgão e restrição de movimento. Eles são principalmente devido à produção de cininas e citocinas pelo sangue vazado. Métodos como ressonância magnética e ultrassonografia, podem ser úteis na detecção precoce de danos na cartilagem. A frequência de hemartrose está completamente relacionada à gravidade da HA. Os pacientes com HA grave geralmente são acometidos por hemartrose aguda na idade adulta, que geralmente se deve à alta atividade física. Sua frequência é reduzida após a puberdade e é menos observada na meia-idade. As articulações mais comuns para sangramento são o joelho, cotovelo, tornozelo e punho (16–18).

O sangramento no músculo inclui 10-20% dos episódios hemorrágicos na HA grave. O hematoma muscular é considerado a principal causa de incapacidade na hemofilia. Geralmente se origina de um trauma, mas ocorre de forma espontânea ou mesmo por estresse pós-emocional. As principais manifestações do hematoma são dor e insuflação, e sua gravidade correlaciona-se com a gravidade da hemofilia, tamanho do hematoma, envolvimento da fáscia e tipo de músculo. Após o hematoma muscular, ocorre um espasmo muscular rápido e protetor, geralmente associado à restrição do movimento articular e à dor. Há

inflamação no local do hematoma devido à proliferação de células polinucleares e posteriormente por células mononucleares (19,20).

O sangramento no Sistema Nervoso Central (SNC) é a principal causa de morte entre os hemofílicos. Os sinais como choque, hipotensão, letargia e anemia podem se apresentar como uma manifestação de sangramento, enquanto sinais e sintomas graves incluem dores de cabeça dolorosas ou dor no pescoço, vômitos repetidos, problema súbito na marcha ou movimento do braço, sonolência e alterações comportamentais, convulsões ou convulsões e visão dupla (21). Antes de introduzir novas opções terapêuticas, cerca de 75% das hemorragias intracranianas causavam morte; no entanto, hoje em dia isso é reduzido para cerca de 30%. É mais frequente em crianças e adultos jovens, o que tem a ver com mais atividades físicas e maior possibilidade de trauma direto na cabeça. O diagnóstico imediato e o início precoce do tratamento podem diminuir a mortalidade e prevenir sequelas neurológicas (22).

A prática da extração dentária é um procedimento invasivo que desafia o sistema de hemostasia. O risco de sangramento após a extração do dente é grande e pode ser fatal. A cavidade oral apresenta atividade de fibrinólise que pode exacerbar o sangramento. As extrações dentárias necessitam de tratamento com fator de coagulação e um agente antifibrinolítico (23).

#### **4.4 Diagnóstico**

Uma história pessoal e familiar característica, juntamente com os achados do exame físico, levanta a suspeita para o diagnóstico de hemofilia congênita. Isto é posteriormente confirmado por resultados laboratoriais. A idade de apresentação e a frequência de sangramento são influenciadas pela gravidade da condição. A maioria dos pacientes são diagnosticados quando crianças. No entanto, alguns pacientes podem não ser diagnosticados até a idade adulta, particularmente aqueles com hemofilia leve ou até moderada que não tiveram problemas hemostáticos significativos em suas vidas (24).

Vários testes de triagem de coagulação podem ser realizados para investigação de pacientes com tendência a sangramento, incluindo uma contagem de plaquetas, um tempo de sangramento in vivo (por exemplo, método Ivy), um analisador de função plaquetária in vitro (PFA)-100, um tempo de protrombina (TP), e um tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) (25).

Um TTPA deve ser solicitado se houver suspeita de diagnóstico de hemofilia congênita. Um teste de fator VIII e/ou fator IX deve ser solicitado para confirmar o diagnóstico se o TTPA for prolongado. O TTPA pode não ser prolongado em casos leves (níveis de fator > 30%), mas se o diagnóstico for clinicamente suspeito, os ensaios de fator VIII e IX devem ser solicitados. Se o TTPA for prolongado, um estudo de mistura

(incubação do plasma do paciente com plasma normal por 2 horas a 37°C [98,6°F] e TTPA repetido) também pode ser solicitado. A correção com estudo de mistura sugere uma deficiência do fator de coagulação (24).

Após a identificação do tipo da hemofilia é importante a investigação do desenvolvimento de inibidor neutralizante da função coagulante do fator, com o auxílio de método quantitativo de inibidor. A determinação do TTPA consiste na recalcificação do plasma na presença de fosfolipídio e de um ativador do sistema de contato. Dessa forma, é um teste de triagem universalmente aceito para identificar anomalias no sistema intrínseco e comum da coagulação e, conseqüentemente, terá um resultado anormal para os pacientes portadores de hemofilias A, enquanto o TP, que avalia a via extrínseca, será normal (26).

A determinação dos níveis dos fatores permite o diagnóstico adequado das hemofilias e a classificação da doença, além de orientar o acompanhamento do paciente ao longo do tratamento. Para a determinação destes fatores de coagulação, a recomendação do *International Standard of Thromboses and Haemostasis* (ISTH) é o método cromogênico. Porém, o método de um estágio, baseado no 74 princípio coagulométrico, é mais amplamente utilizado devido ao seu menor custo. Neste método, o plasma teste é misturado com um plasma deficiente da proteína de interesse, FVIII ou FIX, e em seguida é realizado o TTPA. O valor do TTPA reflete o quanto o plasma teste ou padrão fornece de fator para corrigir o plasma deficiente (26).

#### **4.5 Abordagem terapêutica**

Atualmente, existem duas modalidades de tratamento com concentrado de fatores de coagulação: tratamento sob demanda e o tratamento profilático (27).

O tratamento sob demanda, ou episódico, refere-se à infusão do concentrado do fator de coagulação após o episódio hemorrágico. Neste caso, a reposição deve ser repetida diariamente até que os sinais e sintomas cessem. O tratamento profilático se subdivide em três modalidades, a saber (27):

1. Profilaxia primária: profilaxia contínua e regular iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada pelo exame físico ou exames de imagem e antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente e dos 3 anos de idade.
2. Profilaxia secundária: profilaxia contínua e regular iniciada após dois ou mais 17 sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular, em caso de pacientes com 3 ou mais anos de idade; e

3. Profilaxia terciária: profilaxia contínua e regular iniciada após o início da doença articular documentada, constituindo-se normalmente na profilaxia iniciada na idade adulta.

Inexiste consenso na literatura com relação a alguns aspectos do tratamento e, por isso, diferentes esquemas são utilizados. Idealmente, recomenda-se que a profilaxia primária seja iniciada no caso dos pacientes com hemofilia grave precocemente durante a infância, na ausência de doença articular, antes da segunda hemartrose e antes dos 3 anos de idade. A profilaxia secundária, iniciada após dois ou mais episódios de hemartrose, porém antes do início da doença articular, também é eficiente na redução das hemorragias e hospitalização e na melhora da qualidade de vida. Para a prevenção da artropatia hemofílica e de sangramentos graves, doses maiores (entre 20 UI a 40 UI por quilograma de peso) e infusões mais frequentes são necessárias. A intensidade da profilaxia é classificada em três tipos (Tabela 2) (27).

**Tabela 2. - Profilaxia em casos de hemofilias A e B conforme a intensidade de reposição**

| Intensidade                                            | Hemofilia A                                                          | Hemofilia B                                                       |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Altas doses                                            | 25-40 UI FVIII/kg a cada 2 dias<br>(>4.000 UI/kg por ano)            | 40-60 UI FIX/kg 2 vezes por semana<br>(>4.000 UI/kg por ano)      |
| Doses intermediárias                                   | 15-25 UI FVIII/kg 3 dias por semana<br>(1.500-4.000 UI/kg por ano)   | 20-40 IU FIX/kg 2 vezes por semana<br>(2.000-4.000 UI/kg por ano) |
| Baixas doses (com escalonamento de dose se necessário) | 10-15 UI FVIII/kg 2-3 dias por semana<br>(1.000-1.500 UI/kg por ano) | 10-15 IU FIX/kg 2 dias por semana<br>(1.000-1.500 UI/kg por ano)  |

FIX: fator IX; FVIII: fator VIII; UI: unidades internacionais; kg: quilograma.

Extraído de Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahangu JN, Mulder K, Poon MC <sup>4</sup>.

O tratamento deve ser iniciado com uma a duas doses semanais de 250 UI (ou seja, aproximadamente 25 UI/kg para um paciente de 10 kg) de concentrado de fator VIII. Para orientação da dose inicial, podem ser usadas as doses de 25 UI/kg para a hemofilia A grave. O paciente deverá ser estimulado a manter a profilaxia até pelo menos alcançar a maturidade física, o que ocorre, na maior parte dos casos, aos 18 anos de idade.

## 5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### 5.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico

Esta Revisão Sistemática de Literatura (RLS) tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança de Afstyla® (alfalonoctocogue) para adultos e adolescentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica), para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 5.2 Metodologia da revisão sistemática

#### 5.2.1 Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO-S (Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho (*Outcome* do inglês) e Desenho do Estudo (*Study Design* do inglês) indicado na **Tabela 3** descreve a pergunta de estudo e estratégia que será utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo (28–30).

**Tabela 3. Estratégia PICO para RSL sobre Afstyla® (alfalonoctocogue) em adultos e crianças com hemofilia A.**

|          |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b> | adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A.                                                                                                                                                                                                    |
| <b>I</b> | Afstyla® (alfalonoctocogue)                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>C</b> | Alfaoctocogue, alfaruriocogue, alfadamocogue, placebo                                                                                                                                                                                                         |
| <b>O</b> | <b>Eficácia:</b><br>desfecho primário – taxa anual de sangramento<br>desfechos secundários – número de infusões para profilaxia, sob demanda e perioperatório, dor crônica.<br><b>Segurança:</b><br>incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves. |
| <b>S</b> | Ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos Fase III, RSLs (revisões sistemáticas da literatura com ou sem meta-análises)                                                                                                                           |

**Pergunta de Pesquisa 1:** O uso de alfaonococogue em adultos e adolescentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica) é tão seguro e eficaz quanto comparado a outros tratamentos disponíveis no SUS?

#### 5.2.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

População

Pacientes com hemofilia A independentemente da idade.

#### Intervenção/ Comparador

Tratamento com alfaononotocogú com comparação direta ou indireta com alfaotocogú, alfaruriotocogú, alfadamotocogú ou placebo.

#### Estudos

Foram considerados para inclusão desta RSL, revisões sistemáticas (RS), com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos coorte comparativos (retrospectivos e prospectivos). Não foi feita restrição para data de publicação. Revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Publicações completas em inglês, português e espanhol.

#### Critérios de exclusão:

Estudos que não demonstram os desfechos de interesse;

Estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou anais de conferências, editoriais, diretrizes, e estudos de extensão;

Estudos com indisponibilidade de leitura do artigo completo.

### **5.2.3 Bases de dados utilizadas**

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;

LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;

*Cochrane library*;

Embase.

### **5.2.4 Termos de busca propostos**

A **Tabela 4** descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos

indivíduos de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar conforme a data de realização da pesquisa.

**Tabela 4. Estratégia de busca - valor clínico (eficácia e segurança) do uso de Afstyl® (alfalonotocog) em adultos e crianças com hemofilia A para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica).**

Os resultados demonstrados nesta tabela, referem-se a busca realizada no dia 28 de março de 2022.

As buscas realizadas posteriormente a esta data, poderão apresentar resultados diferentes.

| Base de dados   | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | N    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Pubmed</b>   | (((((((((Hemophilia A[MeSH Terms]) OR (Hemophilia A[Title/Abstract])) OR ("hemophilia as"[Title/Abstract])) OR ("hemophilia"[Title/Abstract])) OR ("congenital hemophilia a"[Title/Abstract])) OR ("classic hemophilia"[Title/Abstract])) OR ("haemophilia"[Title/Abstract])) OR ("factor viii deficiency"[Title/Abstract])) AND ("rFVIII-SC" OR "Afstyl®" OR "rFVIII-SingleChain" OR "CSL627" OR "lonotocog al*" OR "Advate" OR "otocog al*" OR "ruriotocog al*" OR "rAHF-PFM" OR "Novo8" OR "NovoEight" OR "rhFVIII" OR "FVIII-Fc" OR "Adynovate" OR "Adynovi" OR "BAX-855" OR "PEG rFVIII" OR "ruriotocog alfa pegol" OR "ruriotocog alfa pegol" OR "BAY 94-9027" OR "rFVIII glycopegylated")) | 261  |
| <b>Embase</b>   | #1 AND 'human'/de AND [embase]/lim NOT([embase]/lim AND [medline]/lim)<br>#1. ('hemophilia a'/exp OR 'classic haemophilia':ti,ab OR 'classic hemophilia':ti,ab<br>OR 'factor viii deficiency':ti,ab OR 'haemophilia a':ti,ab OR 'hemophilia a':ti,ab OR 'hemophilia plasma':ti,ab) AND ('recombinant blood clotting factor 8'/exp OR 'Afstyl®':ti,ab OR 'lonotocog alfa':ti,ab OR 'lonotocog alfa':ti,ab) AND ('recombinant blood clotting factor 8'/exp OR 'advate':ti,ab OR 'adynovate':ti,ab OR 'jivi':ti,ab OR 'ruriotocog alfa':ti,ab OR 'ruriotocog alfa pegol':ti,ab OR 'ruriotocog alfa':ti,ab OR 'ruriotocog alfa pegol':ti,ab OR 'otocog alfa':ti,ab OR 'otocog alfa':ti,ab)            | 1538 |
| <b>COCHRANE</b> | #1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees<br>#2 lonotocog alfa<br>#3 'recombinant blood clotting factor 8'<br>#4 Afstyl®<br>#5 rFVIII SingleChain<br>#6 CSL627<br>#7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6<br>#8 #1 AND #7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12   |
| <b>LILACS</b>   | Hemophilia A [Palavras] and Afstyl® [Palavras] or lonotocog alfa [Palavras]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0    |

### 5.2.5 Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio do *software* Rayyan® (31). As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra (texto integral) com base nos critérios

de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão foi por meio de consenso.

#### **5.2.6 Recuperação e Extração dos Dados**

Os artigos que atenderam todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados apropriada ou em forma impressa. A descrição dos estudos incluirá os seguintes dados:

Autor, ano;

Delineamento do estudo;

Local de realização do estudo;

Número de participantes;

População;

Tecnologia avaliada vs comparador;

Dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação;

Desfechos de interesse (eficácia e segurança);

Resultados por braço do estudo;

Tamanho do efeito (IC 95%);

#### **5.2.7 Análise de qualidade de estudo e risco de viés**

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi realizada através da ferramenta AMSTAR-2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) (32). O risco de viés dos ECR foi avaliado pela ferramenta *Risk of bias of randomized trials* (RoB 2.0).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Seleção dos estudos

Foram encontradas 1811 publicações nas plataformas de busca (261 no MEDLINE, 1538 no EMBASE e 12 na *Cochrane Library*). Após a remoção de duplicatas, 1755 registros foram triados (leitura de título e resumo). Na fase seguinte, 17 textos completos foram avaliados quanto a elegibilidade. Ao final, dois artigos foram incluídos na revisão. Na Figura 1 pode-se observar o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas. Os estudos excluídos com suas respectivas justificativas são descritos na Tabela 5.

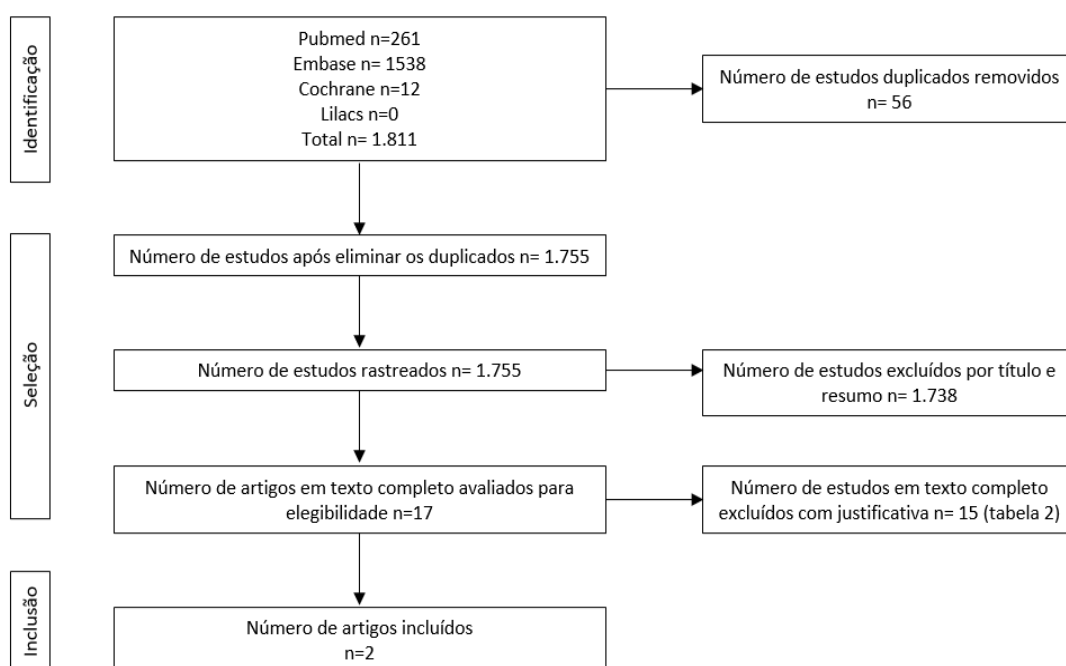


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos

Os estudos excluídos e suas justificativas são apresentados abaixo:

Tabela 5. Estudos excluídos e motivos

| Estudos            | Motivo da exclusão                |
|--------------------|-----------------------------------|
| Simpson 2020 (33)  | Desenho do estudo (observacional) |
| Olivieri 2020 (34) | Desenho do estudo (observacional) |
| Olasupo 2021 (35)  | Não inclui o alfaonocotocogue     |
| Goldmann 2019 (36) | Abstract                          |
| Djambas 2015 (37)  | Abstract                          |
| Graf 2020 (38)     | Abstract                          |
| Mahlangu 2016 (39) | Abstract                          |

|                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| <b>Mancuso 2021 (40)</b>      | <i>Abstract</i> |
| <b>Mancuso 2020 (41)</b>      | <i>Abstract</i> |
| <b>Olivieri 2020 (42)</b>     | <i>Abstract</i> |
| <b>Santagostino 2019 (43)</b> | <i>Abstract</i> |
| <b>Santos 2020 (44)</b>       | <i>Abstract</i> |
| <b>Stasyshyn 2016 (45)</b>    | <i>Abstract</i> |
| <b>Yan 2019 (46)</b>          | <i>Abstract</i> |
| <b>Yan 2019 (47)</b>          | <i>Abstract</i> |

Com base nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, foram incluídas duas revisões sistemáticas, uma com meta-análise (48) e outra sem meta-análise (49). Ambas as revisões o alfaonoctocogeu foi comparado com outros fatores VIII recombinantes (rFVIII) no tratamento profilático de pacientes (adolescentes  $\geq 12$  anos e adultos) com hemofilia A.

Bonanad e colaboradores (48) conduziram uma RSL para identificar estudos clínicos de rAHF-PFM (alfaonoctocogeu, Advate®) e rFVIII-Fc (alfaefmorocogeu, Eloctate®) e comparar desfechos de eficácia e consumo de rFVIII com rVIII-SingleChain (alfaonoctocogeu, Afstyl®) (50). Essa revisão incluiu dados de 406 pacientes adolescentes ( $\geq 12$  anos) e adultos com hemofilia A severa e moderadamente severa, previamente tratados com FVIII (derivado do plasma ou rFVIII) que estavam recebendo rFVIII como tratamento profilático. Dois desses ensaios clínicos foram de pacientes em uso de alfaonoctocogeu, incluindo 111 e 32 pacientes, respectivamente (51,52), um de pacientes em uso de alfaefmorocogeu (53), incluindo 118 pacientes e outro de pacientes em uso de alfaonoctocogeu (50), incluindo 145 pacientes. Para conduzir essa comparação foi utilizado o método MAIC (do inglês: *matching-adjusted indirect comparison*) – um método validado que permite comparações indiretas após ajuste de populações (48). Os resultados desse estudo sugerem que os desfechos de eficácia são semelhantes entre os três produtos (valor de p não significativo), e o consumo de rFVIII anual foi semelhante entre alfaonoctocogeu e alfaefmorocogeu e inferior de alfaonoctocogeu quando comparado ao alfaonoctocogeu (valor de p  $< 0.0001$ ), o que ratifica que o alfaonoctocogeu é um produto de longa duração (48).

Graf et al., também conduziram uma revisão sistemática sem meta-análise para levantamento de estudos clínicos fase 3 com o intuito de avaliar a eficácia (taxas de sangramento) e consumo de cinco rFVIII de longa duração no tratamento profilático de pacientes previamente tratados com FVIII (derivado do plasma ou rFVIII) com hemofilia A moderada a grave. Incluiu-se dados de 562 pacientes com idade entre 12 e 65 recebendo rFVIII de longa duração como tratamento profilático(49). Cada ensaio clínico inserido nessa revisão incluiu pacientes em uso de um rFVIII de longa duração diferente, incluindo: rVIII-SingleChain (alfaonoctocogeu, Afstyl®), n=126 (50); BAX 855 (alfaruriocogeu, Adynovate®) n=120 (54); BAY 94-9027

(alfadamoctocogue Jivi®), coorte 1: pacientes que sofreram >1 sangramento na fase *run-in* (período de tempo após a inclusão, mas antes da randomização, usado para seleção assertiva de pacientes) & n=11 coorte 2: pacientes que sofreram <1 sangramento na fase *run-in* (55); N8-GP (alfaturoctocogue, Esperoct®), n=175 (56); e rFVIII<sub>Fc</sub> (alfaefmoroctocogue, Eloctate®), n=117 (57). Os resultados extraídos dos ensaios clínicos sugerem que a eficácia e consumo de rFVIII são semelhantes entre rFVIII de longa duração (49).

**Tabela 6. Características e resultados dos estudos selecionados**

| <b>Autor, ano</b>                                                                 | <b>População (N)</b>                                                                                                                                                                                   | <b>Tecnologia avaliada vs comparador</b>                               | <b>Dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação</b>                                                                                                                              | <b>Desfechos de interesse</b>         | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bonanad 2021 (48)</b><br><br><b>RSL e MAIC</b><br><br><b>Diferentes países</b> | 406 adolescentes (≥12 anos) e adultos com hemofilia A severa e moderadamente severa (atividade FVIII <1% e 1-2%, respectivamente), previamente tratados (recebendo rFVIII como tratamento profilático) | <b>rVIII-SingleChain, 2016, n=145 (alfalonoctocogue, Afstyla®)(50)</b> | <b>rVIII-SingleChain, 2016: 20-40 UI/kg rVIII-SingleChain a cada 2 dias ou 20-50 UI/kg rVIII-SingleChain de 2 a 3 vezes por semana. Período médio para avaliação da eficácia de 244 dias</b> | TSA média                             | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rAHF-PFM, 2004 4,64 vs 6,30; RR = 0,74 (0,16-3,48); valor de p= 0,70</b>                                                                   |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        | <b>rAHF-PFM, 2004, n=111 (alfaocotocogue, Advate®)(51)</b>             |                                                                                                                                                                                              | % de pacientes com zero sangramento   | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rAHF-PFM, 2004 36,6% vs 29,9%; OR = 1,34 (0,56-3,22); valor de p= 0,51</b>                                                                 |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        | <b>rAHF-PFM, 2012 n=32 (alfaocotocogue, Advate®)(52)</b>               | <b>rAHF-PFM, 2004: 25-40 UI/kg, três vezes por semana ou a cada dois dias. Média de exposição de 117 dias</b>                                                                                | TSA, raiz quadrada média transformada | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rAHF-PFM, 2012 1,61 vs 1,60; diferença = 0,01 (-2,36-2,37); valor de p = 0,99</b>                                                          |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        | <b>rFVIIIc, 2014 n=118 (alfaefmorotocogue, Eloctate®)(53)</b>          | <b>rAHF-PFM, 2012: 20-40 UI/kg, a cada dois dias. Média de 362 dias de tratamento</b>                                                                                                        | % de pacientes com zero sangramento   | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rAHF-PFM, 2012 41,8% vs 40,6%; OR = 1,05 (0,46-2,4); valor de p = 0,91</b>                                                                 |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |                                                                        | <b>rFVIIIc, 2014: 25-65 UI/kg, a cada 3-5 dias. Duração mediana de tratamento de 225 dias</b>                                                                                                | consumo mediano anual de rFVIII       | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rAHF-PFM, 2012 4261 vs 5768 UI/kg/ano; diferença = -1507,66 (-2011,71,-1003,61); valor de p &lt;0,0001; favorável ao rVIII-SingleChain</b> |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                                                                                                                                                                                              | TSA média                             | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rFVIIIc, 2014 3,44 vs 2,91; RR = 1,18 (0,85-1,65); valor de p = 0,32</b>                                                                   |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                                                                                                                                                                                              | % de pacientes com zero sangramento   | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rFVIIIc, 2014 39,4% vs 45,3%; OR = 0,78 (0,47-1,31); valor de p = 0,35</b>                                                                 |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                                                                                                                                                                                              | consumo médio anual de rFVIII         | <b>rVIII-SingleChain, 2016 vs rFVIIIc, 2014 4444 vs 4632 UI/kg/ano; RR = 0,96 (0,62-1,49); valor de p = 0,85</b>                                                         |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                                                                                                                                                                                              |                                       |                                                                                                                                                                          |

|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    |                                                                       |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Graf 2020 (49)    | 562 pacientes com idade entre 12 e 65 anos com hemofilia A severa e moderadamente severa (nível endógeno de FVIII ≤2%), previamente tratados (recebendo rFVIII de longa duração como profilático) | rVIII-SingleChain, 2016, n=126 (alfalonoctocogue, Afstyle®)(50)                                                                                                                                          | rVIII-SingleChain, 20-50 UI/kg 2 a 3 vezes por semana. Duração mediana / duração de tratamento média ou mediana: não reportado                          | TSA mediana (IQR)  | rVIII-SingleChain – 1,14 (0,00–4,30)                                  |
|                   |                                                                                                                                                                                                   | BAX 855, 2015, n=120 (alfaruriotocogue, Adynovate®)(54)                                                                                                                                                  | BAX 855, 45 ± 5 UI/kg 2 vezes por semana. Duração de tratamento média ou mediana: não reportado                                                         |                    | N8-GP – 1,18 (0,00–4,25)                                              |
|                   |                                                                                                                                                                                                   | BAY 94-9027, 2017, n=13 coorte 1: pacientes que sofreram >1 sangramento na fase <i>run-in</i> & n=11 coorte 2: pacientes que sofreram <1 sangramento na fase <i>run-in</i> (alfadamoctocogue, Jivi®)(55) | BAY 94-9027, 30-40 UI/kg 2 vezes por semana (separados em duas coortes). Duração de tratamento média (SD): 246,7 dias (41,3)                            | TSA média          | RFVIII Fc – 1,6 (0,0–4,7)                                             |
|                   |                                                                                                                                                                                                   | N8-GP, 2017, n=175 (alfaturoctocogue, Esperoct®)(56)                                                                                                                                                     | N8-GP, 50 UI/kg a cada 4 dias. Duração de tratamento mediana (min, Max): 299 dias (5,593)                                                               | TSAe mediana (IQR) | BAX 855 – 1,9 (0,0–5,8)                                               |
| Diferentes países |                                                                                                                                                                                                   | rFVIII Fc, 2014, n=117 (alfaefmorotocogue, Eloctate®)(57)                                                                                                                                                | rFVIII Fc, 25 UI/kg no dia 1, 50 UI/kg no dia 4, seguido de 25-65 UI/kg a cada 3-5 dias. Duração de tratamento mediana (min, Max): 32,1 semanas (9, 54) | TSAe média [SD]    | BAY 94-9027 - coorte 1 (N=13): 4,1 (2,0–10,6)                         |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | coorte 2 (N=11): 1,9 (0,0–5,2)                                        |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | N8-GP – 3,04 [IC 95% = 2,45–3,77]                                     |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | rVIII-SingleChain – 3,32 [SD: 5,34]                                   |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | BAX 855 – 3,7 [SD: 4,7]                                               |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | rVIII-SingleChain – 0,00 (0,00–2,66)                                  |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | BAX 855 – 0,0 (0,0–2,2)                                               |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | N8-GP – 0,00 (0,00–1,82)                                              |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | rFVIII Fc – 0,0 (0,0–2,0)                                             |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | BAX 855 – 2,1 [3,5]                                                   |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | rVIII-SingleChain – 2,33 [5,07]                                       |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | rFVIII Fc – 0,0 (0,0–1,7) - sangramentos espontâneos nas articulações |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | BAX 855 – 0,0 (0,0–2,0)                                               |
|                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                    | N8-GP – 0,85 (0,00–2,84)                                              |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| consumo mediano anual de rFVIII | <p><b>rVIII-SingleChain – 4282,9 UI/kg/ano</b></p> <p><b>BAX 855 - 4546 UI/kg/ano (calculado a partir da dose mediana relatada por infusão (44,6 UI/kg) e número médio de infusões por semana (1,96))</b></p> <p>rFVIII-Fc – 4050,8 UI/kg/ano (calculado a partir do consumo profilático semanal - mediana 77,9)</p>                                                                                                           |
| consumo médio anual de rFVIII   | <p><b>rVIII-SingleChain – 4472,5 UI/kg/ano (SD: 1794,0)</b></p> <p><b>BAY 94-9027 – 4497,8 UI/kg/ano para pacientes que sofreram &gt;1 sangramento na fase de execução do estudo &amp; 3341,1 UI/kg/ano para pacientes que sofreram &lt;1 sangramento na fase de execução do estudo</b></p> <p>N8-GP - 4845 UI/kg/ano</p> <p>rFVIII-Fc – 4440,8 UI/kg/ano (calculado a partir do consumo profilático semanal - média 85,4)</p> |

RR: *risco relativo*; OR: *odds ratio – razão de chances*; rFVIII: fator VIII recombinante; TSA: taxa de sangramento anual; TSAa: taxa anual de sangramento nas articulações; TSAe: taxa de sangramento anual espontâneo.

**\*Informações relevantes e desfechos relacionados a intervenção (alfalonoctocogue) e comparadores (alfaotocogue, alfaruriotocogue e alfadamotocogue) estão destacados em negrito.**

## 6.2 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

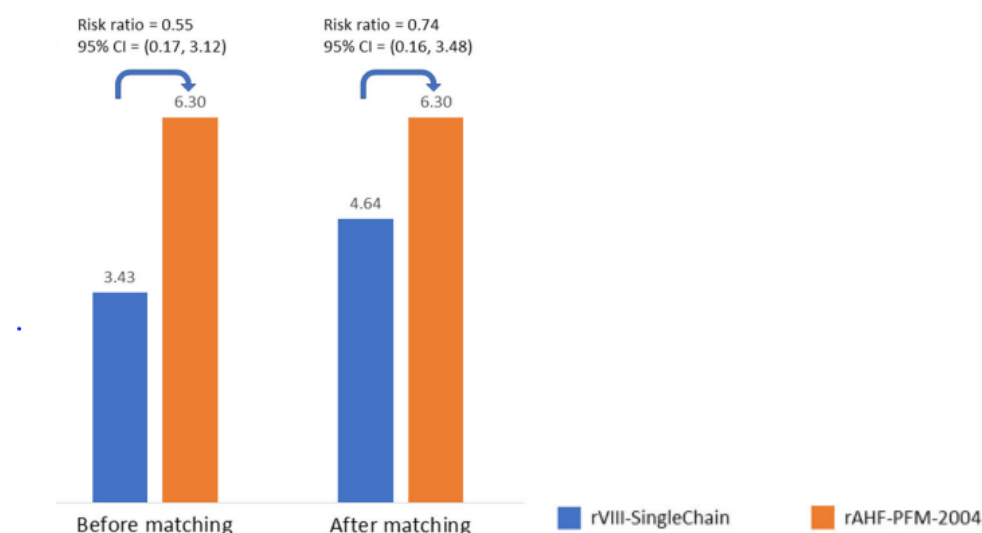
Devido à inclusão de revisões sistemáticas não foram realizadas análises estatísticas próprias (meta-análises) apenas uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa).

### 6.2.1 Taxa de sangramento anual - TSA

Dentre os desfechos incluídos em ambas as revisões sistemáticas há a taxa de sangramento anual - TSA (média, mediana, raiz quadrada média transformada, taxa anual de sangramento nas articulações – TSAa e taxa de sangramento anual espontâneo – TSAe) e os resultados descritos para os diferentes rFVII foram semelhantes (48,49).

Bonanad et al., avaliaram resultados de 406 pacientes incluídos em quatro ensaios clínicos e após análises foi visto que os dados de TSA média foram semelhantes entre os estudos e a significância estatística não foi alcançada em nenhuma dessas comparações (48).

Na comparação indireta após ajuste entre rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e rAHF-PFM-2004 (alfaotocogue), a TSA média foi de 4,64 para rVIII-SingleChain vs 6,30 para rAHF-PFM-2004 (RR = 0,74; IC 95% = 0,16-3,48 e valor de p = 0,70) (Figura 2) (48).

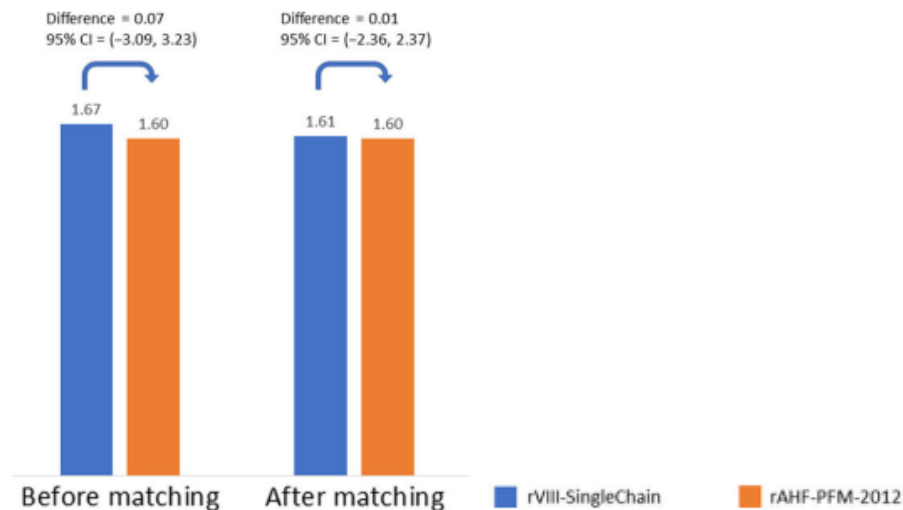


Valor de p para comparação após ajuste foi 0,70.

**Figura 2. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2004 (alfaotocogue) para taxa de sangramento anual média, antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Na comparação indireta após ajuste entre rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) com um outro estudo de alfaoctocogue, rAHF-PFM-2012, a TSA (raiz quadrada média transformada) foi de 1,61 para rVIII-SingleChain vs 1,60 para rAHF-PFM-2012 [Diferença = 0,01; IC 95% = -2,36-2,37 e valor de p = 0,99] (Figura 3) (48).



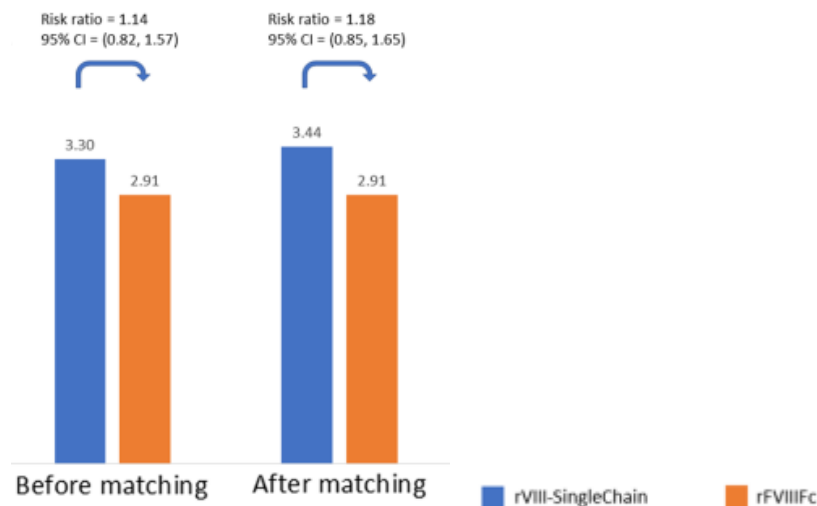
<sup>†</sup>Transformed ABR =  $\sqrt{\text{ABR} + 0.5}$ .

Valor de p para comparação após ajuste foi 0,99.

**Figura 3. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2012 (alfaotocogue) para taxa de sangramento anual (raiz quadrada média transformada), antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Ainda nessa revisão, foi realizada a comparação indireta entre o rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e o rFVIIIc (alfaefmorotocogue), um outro rFVIII de longa duração, que atualmente não está incorporado no SUS. Após ajustes a TSA média foi de 3,44 para rVIII-SingleChain vs 2,91 para rFVIIIc [RR = 1,18; IC 95% = 0,85-1,65 e valor de p = 0,32]. (Figura 4) (48).



Valor de p para comparação após ajuste foi 0,32.

**Figura 4. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rFVIII-Fc (alfaefmorocotocogue) para taxa de sangramento anual média estimada e porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Graf et al., extraíram dados de cinco ensaios clínicos, totalizando 562 pacientes com idade entre 12 e 65 anos com hemofilia A (49). Os estudos foram conduzidos em pacientes em uso de alfaonocotocogue, n=126 (50); alfaruriocotocogue, n=120 (54); alfadamocotocogue, coorte 1: pacientes que sofreram >1 sangramento na fase *run-in* & n=11 coorte 2: pacientes que sofreram <1 sangramento na fase *run-in* (55); alfaturicocotocogue, n=175 (56); e alfaefmorocotocogue, n=117 (57). Os dados foram compilados e nenhuma análise estatística foi conduzida. Após compilação dos dados foi visto que os dados de eficácia desses cinco rFVII de longa duração eram semelhantes.

O único desfecho reportado em todos os estudos foi a TSA mediana [IQR], sendo 1,14 [0,00–4,30] para rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue); 1,18 [0,00–4,25] para N8-GP (alfaturicocotocogue); 1,6 [0,0–4,7] para rFVIII-Fc (alfaefmorocotocogue); 1,9 [0,0–5,8] para BAX855 (alfaruriocotocogue); e 1,9 [0,0–5,2] e 4,1 [2,0–10,6] para BAY 94-9027 (alfadamocotocogue) para a coorte 2: pacientes que sofreram <1 sangramento na fase *run-in* e coorte 1: pacientes que sofreram >1 sangramento na fase *run-in* & n=11, respectivamente. A TSA média foi descrita em três dos cinco estudos, sendo 3,04 [IC 95% = 2,45–3,77] para N8-GP (alfaturicocotocogue); 3,32 [SD:5,34] para rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue); e 3,7 [SD:4,7] para BAX 855 (alfaruriocotocogue) (49).

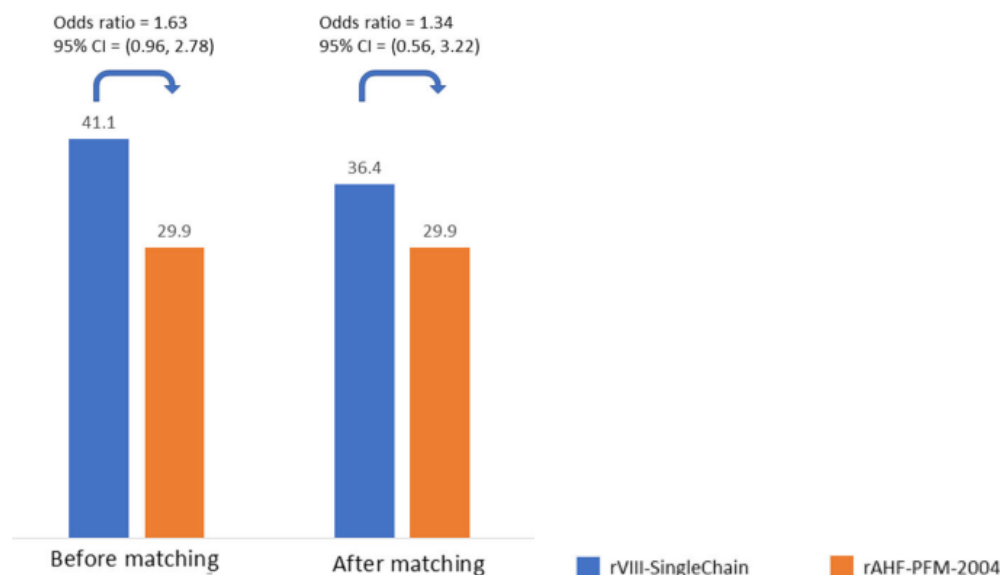
A TSAe mediana [IQR] foi descrita em quatro estudos, sendo 0,00 [0,00–2,66] para rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue); 0,0 [0,0–2,2] para BAX 855 (alfaruriococogue); 0,00 [0,00–1,82] para N8-GP (alfaturocogue); e 0,0 [0,0–2,0] para rFVIIIc (alfaefmorocogue) (49).

A TSAe foi também reportada como média [SD] por dois estudos, 2,33 [5,07] para rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e 2,1 [3,5] para BAX855 (alfaruriococogue) (49).

## 6.2.2 Porcentagem de pacientes com sangramento zero

A porcentagem de pacientes com sangramento zero só foi reportada na revisão de Bonanad et al. (48). Após análises foi visto que os diferentes rVII incluídos nesse estudo apresentaram resultados semelhantes e a significância estatística não foi alcançada nessas comparações (48).

Na comparação indireta após ajuste entre rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e rAHF-PFM-2004 (alfaococogue) a porcentagem de pacientes com sangramento zero foi de 36,4% para rVIII-SingleChain vs 29,9% para rAHF-PFM-2004 (OR= 1,34; IC 95% = 0,56- 3,22 e valor de p = 0,51) (Figura 5) (48).



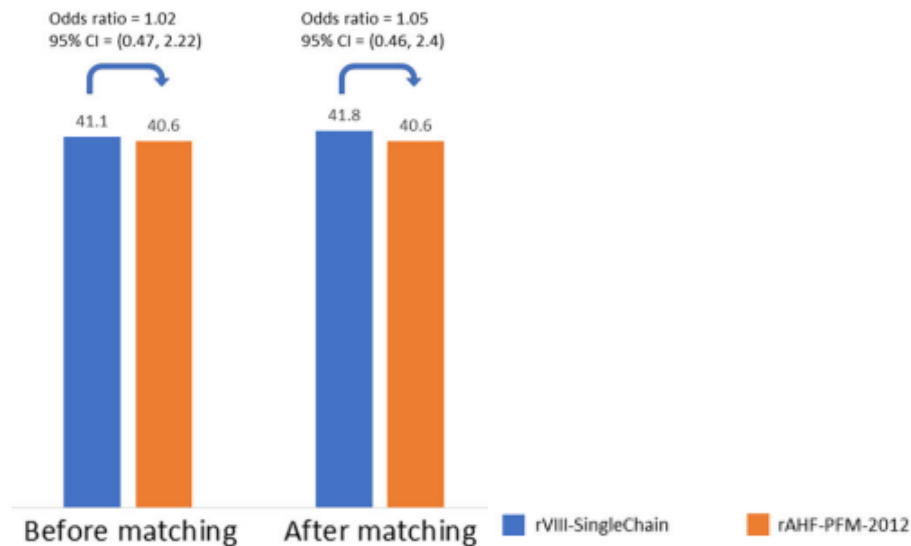
Valor de p para comparação após ajuste foi 0,51.

**Figura 5. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2004 (alfaococogue) para porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Na comparação indireta após ajuste entre rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) com um outro estudo de alfaococogue, rAHF-PFM-2012 a porcentagem de pacientes com sangramento zero foi de 41,8% para

rVIII-SingleChain vs 40,6% para rAHF-PFM-2012 [OR = 1,05; IC 95% = 0,46-2,4 e valor de p = 0,91] (Figura 6) (48).

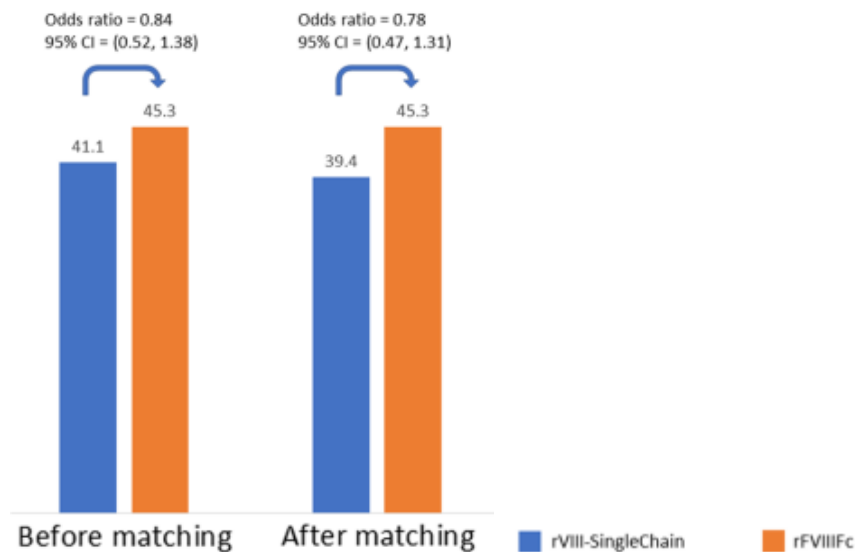


Valor de p para comparação após ajuste foi 0,91.

**Figura 6. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2012 (alfaotocogue) para porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Ainda nessa revisão, foi realizada a comparação indireta entre o rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) e o rFVIII-Fc (alfaefmorotocogue), um outro rFVIII de longa duração, que atualmente não está incorporado no SUS. Após ajustes nas análises a porcentagem de pacientes com sangramento zero foi de 39,4% para rVIII-SingleChain vs 45,3% para rFVIII-Fc [OR = 0,78; IC 95% = 0,47-1,31 e valor de p = 0,35] (Figura 7) (48).



Valor de p para comparação após ajuste foi 0,35.

**Figura 7. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rFVIII-Fc (alfaefmoroctocogue) para porcentagem de pacientes com sangramento zero, antes e após ajuste.**

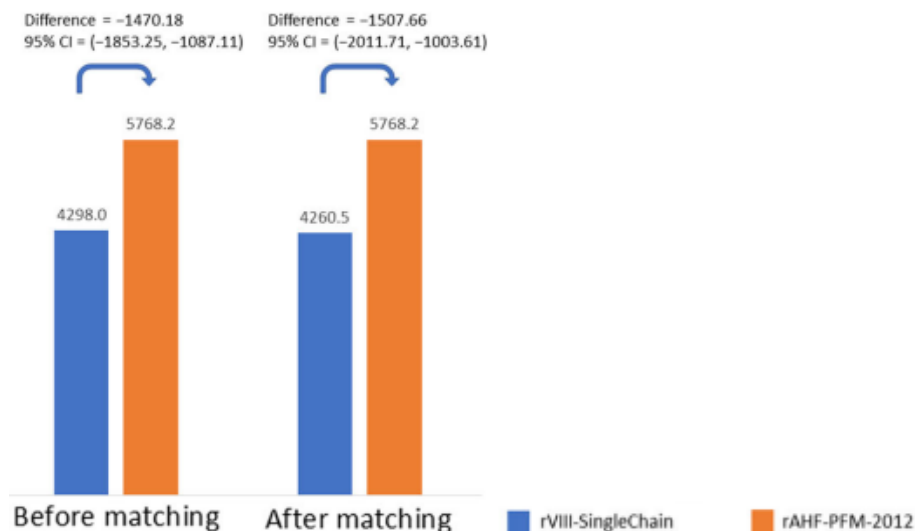
Fonte: Bonanad et al., (48)

### 6.2.3 Consumo de rFVIII anual

O consumo de rFVIII anual foi reportado em ambas as revisões sistemáticas e foi descrito como média e/ou mediana (48,49).

Na revisão de Bonanad et. al., (48) três dos quatro ensaios clínicos reportaram o consumo de rFVIII anual (50,52,53).

Ao comparar rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) com rAHF-PFM-2012 (alfaococogue) o consumo de rFVIII mediano anual de rVIII-SingleChain foi inferior ao de rAHF-PFM-2012 após ajuste sendo 4260,5 vs 5768,2 UI/kg/ano, respectivamente; com uma diferença de -1507,66 (-2011,71-1003,61) e valor de p <0,0001 (Figura 8) (48).

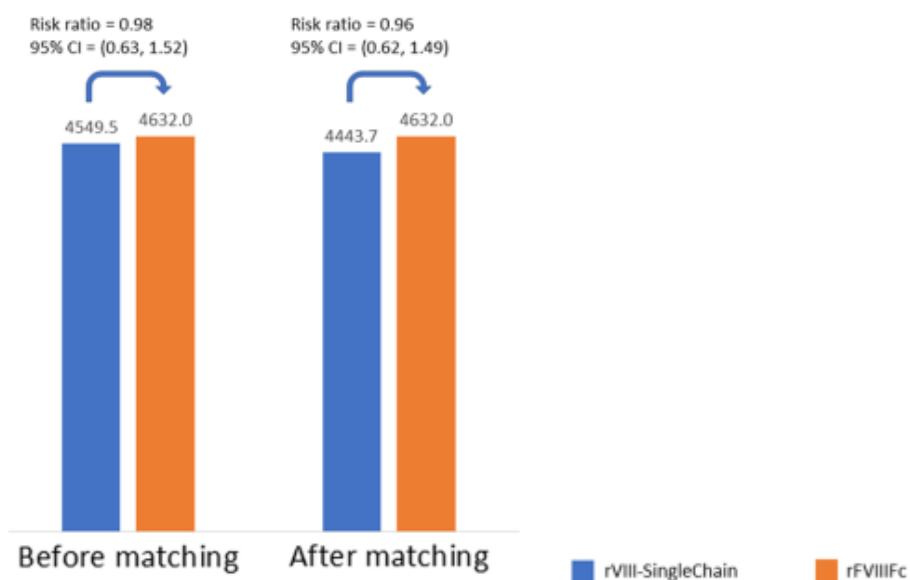


Valor de p para comparação após ajuste foi <0,0001.

**Figura 8. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rAHF-PFM-2012 (alfaotocogue) para consumo de rFVIII mediano anual, antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Quando o consumo de rFVIII médio anual de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) foi comparado indiretamente com o de rFVIII Fc (alfaefmorotocogue) os resultados foram semelhantes, sendo 4.443,7 vs 4.632,0 UI/kg/ano, respectivamente [RR = 0,96, IC 95% = 0,62-1,49 e valor de P = 0,85] (Figura 9) (48).



Valor de p para comparação após ajuste foi 0,85.

**Figura 9. Comparação indireta de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) vs rFVIII Fc (alfaefmorotocogue) para consumo de rFVIII médio anual, antes e após ajuste.**

Fonte: Bonanad et al., (48)

Na revisão sistemática de Graf et al. (49) a mediana anual foi reportada no estudo de rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue): 4.282,9 UI/kg/ano (50) e a partir dos dados disponíveis foram calculados os valores para BAX 855 (alfaruriococogue): 4.546 UI/kg/ano (calculado a partir da dose mediana relatada por infusão [44,6 IU/kg] e o número mediano de infusões por semana [1,96]) (54) e rFVIIIc (alfaefmorococogue): 4.050,8 IU/kg/ano (calculado a partir do consumo profilático semanal [mediana 77,9])(57).

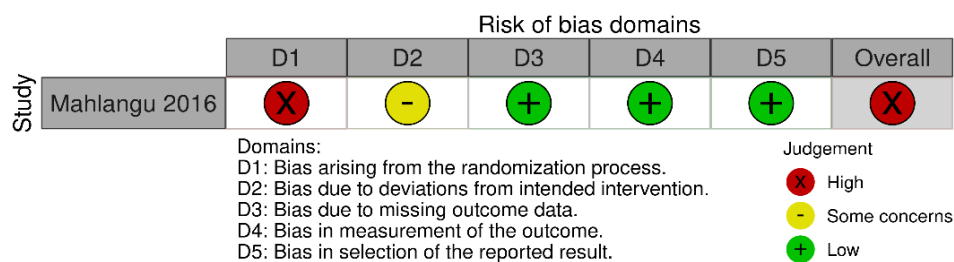
Ainda nessa revisão sistemática (49), o consumo de rFVIII médio anual foi sumarizado. Esses valores foram reportados por três ensaios clínicos (50)(55)(56) e calculado para um dos ensaios clínicos (57), sendo 4.472,5 UI/kg/ano (SD:1794,0) para rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue); 4497,8 UI/kg/ano para coorte 1: pacientes que sofreram >1 sangramento na fase *run-in* e 3.341,1 UI/kg/ano para a coorte 2: pacientes que sofreram <1 sangramento na fase *run-in* do ensaio de BAY 94-9027 (alfadamococogue); 4.845 UI/kg/ano para N8-GP (alfaturococogue) e 4.440,8 IU/kg/ano para rFVIIIc (alfaefmorococogue), calculado a partir do consumo profilático semanal - média 85,4.

### 6.3 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na RSL

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi realizada através da ferramenta AMSTAR-2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) (58) e as avaliações dos ensaios clínicos pelas ferramentas *Risk of bias of randomized trials* (RoB 2.0) (59).

**Figura 10. Avaliação do risco de viés pelo ROB 2 do ensaio clínico de alfaonococogue.**

O ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança do rVIII-SingleChain (alfalonoctocogue) apresentou risco alto de viés no domínio de randomização, visto que é um estudo multicêntrico aberto e não randomizado (Figura 10).



## Figura 10. Risco de viés

As duas revisões sistemáticas incluídas no corpo das evidências foram classificadas com qualidade criticamente baixa pelo AMSTAR-2 (Quadro 3).

**Quadro 3. Avaliação por AMSTAR-2**

| Pontos fortes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Pontos fracos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bonanad et al., 2021</b> (48) – <u>criticamente baixa</u> : dois pontos críticos - não descreve protocolo para revisão sistemática (item 2), justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7 do AMSTAR 2); Avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação (item 15)???                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pergunta de pesquisa formulada pelo PICO (item 1).<br>Seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão foi descrita (item 3).<br>Pesquisa sistemática abrangente da literatura (item 4).<br>Seleção de literatura realizada em duplicata usando critérios de inclusão e exclusão definidos (item 5).<br>Descrição detalhada dos estudos incluídos (item 8).<br>Meta-análise conduzida de forma adequada (MAIC) (item 11).<br>Discussão das limitações / heterogeneidade dos estudos fornecidas (item 14).<br>Declaração de conflito de interesse e de financiamento do estudo (item 16). | Não descreve protocolo para revisão sistemática (item 2).<br>Não descreve que a extração de dados foi realizada em duplicata (item 6).<br>Tabela de estudos excluídos e justificativa não fornecidas (item 7).<br>Nenhuma avaliação de viés (item 9).<br>Não há descrição do financiamento dos estudos incluídos na revisão (item 10).<br>Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da meta-análise não descrita (item 12).<br>Consideração e discussão do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão não descrita (item 13).<br>Após síntese quantitativa, os autores não fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (item 15). |
| <b>Graf et al., 2020</b> (49) – <u>criticamente baixa</u> : dois pontos críticos - Justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7 do AMSTAR 2); *Questões 11, 12 e 15 não aplicáveis, pois nenhuma meta-análise foi conduzida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pergunta de pesquisa formulada pelo PICO (item 1).<br>Cita que os critérios de elegibilidade foram pré-definidos (item 2).<br>Seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão foi descrita (item 3).<br>Pesquisa sistemática abrangente da literatura (item 4).<br>Descrição detalhada dos estudos incluídos (item 8).<br>Discussão das limitações / heterogeneidade dos estudos fornecidas (item 14).<br>Declaração de conflito de interesse e de financiamento do estudo (item 16).                                                                                                   | Não descreve que a seleção de literatura foi realizada em duplicata (item 5).<br>Não descreve que a extração de dados foi realizada em duplicata (item 6).<br>Tabela de estudos excluídos e justificativa não fornecidas (item 7).<br>Nenhuma avaliação de viés (item 9).<br>Não há descrição do financiamento dos estudos incluídos na revisão (item 10).<br>Consideração e discussão do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão não descrita (item 13).                                                                                                                                                                                                   |

## 6.4 Evidências adicionais de estudos de mundo real

Adicionalmente foram localizados três estudos de mundo real que reportaram desfechos relacionados a eficácia e consumo de FVIII para alfaonooctocogúe e comparadores incluídos nessa revisão.

Olivieri et al., 2020 conduziram um estudo de mundo real utilizando dados de fichas médicas de 225 pacientes com hemofilia A em tratamento profilático com rFVIII por 8 semanas ou mais, incluindo: rVIII-SingleChain (n = 40), alfaefmooctocogúe (n = 47) alfaoctocogúe (rFVIII; n = 58), alfaoctocogúe (BAY 81-8973; n = 40), ou alfamooctocogúe (n = 40), para comparar a taxa de sangramento anual e o consumo de

rFVIII (dose e frequência). Os achados desse estudo sugerem que o alfaonooctocogú possui eficácia (TSA) semelhante aos demais rFVIII e quando comparado aos outros rFVIII de ação padrão, proporciona menor consumo de rFVIII (consumo médio anual de FVIII e menor frequência de doses), o que pode reduzir a carga do tratamento e consumo semelhante comparado ao alfaefmooctocogú (34).

Simpson et al., 2020 também conduziram uma análise de dados de mundo real a partir de fichas médicas de 120 pacientes com hemofilia A nos Estados Unidos, utilizando três diferentes rFVIII de ação prolongada como profilaxia, incluindo 40 pacientes em uso de rVIII-SingleChain, alfaonooctocogú; 40 pacientes em uso de rFVIII-Fc, alfaefmooctocogú; e 40 pacientes em uso de BAX 855, alfaruriocogú. Os achados desse estudo de mundo real sugerem que a profilaxia com qualquer um dos 3 produtos de rFVIII de ação prolongada possui eficácia (TSA) semelhante. Porém o consumo médio de rFVIII foi menor com em pacientes utilizando alfaonooctocogú, o que sugere que este representou uma oportunidade potencial de economia de custos (33).

Oliveira et. al. 2022, realizaram um estudo de mundo real utilizando dados de fichas médicas de 616 pacientes com hemofilia A em uso de quatro rFVIII diferentes como profilaxia sumarizando pacientes dos Estados Unidos, Alemanha e Itália com o objetivo de comparar a eficácia (TSA) de (rVIII-SingleChain, alfaonooctocogú, n = 129; rFVIII-Fc, alfaefmooctocogú n = 59; rFVIII, alfaocogú, n = 181; e BAY 81-8973, alfaocogú, n = 147). Os achados desse estudo sugerem que a profilaxia com alfaonooctocogú proporciona melhor proteção contra sangramento, dosagem menos frequente e menor consumo em comparação com os dois rFVIII de ação padrão (rFVIII, alfaocogú e BAY 81-8973, alfaocogú) e é semelhante ao alfaefmooctocogú em todos os pacientes com hemofilia A, incluindo aqueles com 12 anos de idade e aqueles com doenças graves (60).

### **6.5 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais**

Não foram encontradas avaliações realizadas do alfaocogú pegol nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no *Scottish Medicines Consortium* (SMC), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).

## 7. ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

| Parâmetro                                                            | Especificação                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de estudo</b>                                                | Custo-minimização                                                                                                               |
| <b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b> | Intervenção: alfaoctocogue pegol<br>Comparador: alfaoctocogue, alfaruriococogue, alfadamococogue.                               |
| <b>População em estudo e Subgrupos</b>                               | Pacientes com hemofilia A com idade $\geq 12$ anos, em profilaxia secundária, sem presença de inibidores e previamente tratados |
| <b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>                               | Diferença de custo de tratamento profilático                                                                                    |
| <b>Horizonte temporal</b>                                            | 1 ano                                                                                                                           |
| <b>Taxa de desconto</b>                                              | Não utilizado                                                                                                                   |
| <b>Perspectiva da análise</b>                                        | Sistema Único de Saúde                                                                                                          |
| <b>Medidas da efetividade</b>                                        | Taxa de sangramento anual e Utilização anual de UI                                                                              |
| <b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>                | Aquisição da droga (tratamento profilático)                                                                                     |
| <b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial</b> | Real (R\$)                                                                                                                      |
| <b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b> | Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de Tornado.                                                                   |

### 7.1 População Alvo

Foi considerada como alvo do presente estudo uma população de homens com hemofilia A grave (atividade de FVIII  $<1\%$ ), previamente tratados com FVIII e com idade entre 12 e 65 anos, conforme estudo realizado por Mahlangu e colaboradores (2016) (50).

### 7.2 Desenho do Estudo

O estudo aqui apresentado foi conduzido seguindo as diretrizes metodológicas nacionais para a realização de avaliações econômicas de tecnologias em saúde (61). Baseado numa análise de comparação indireta via MAIC (*Matching- Adjusted Indirect Comparison*) de Bonanad (2021) foi estimado que a efetividade medida em taxa anualizada de sangramento foi similar, onde as diferenças não apresentaram significância estatística (48). Seguindo a premissa de similaridade de resultados entre as tecnologias, foi realizado um desenho de custo-minimização para a análise econômica.

### 7.3 Perspectiva da Análise

A análise aqui apresentada foi conduzida na perspectiva do SUS.

#### **7.4 Comparadores**

Foram utilizados como comparadores os rFVIII atualmente disponível no SUS, sendo eles: alfaoctocogue, alfaruriococogue, alfadamococogue.

#### **7.5 Horizonte Temporal**

Esta análise econômica adotou a perspectiva do SUS e considerou um horizonte de tempo de 1 ano. Para tanto entende-se que apesar de se tratar de uma condição crônica de saúde e que se trata de uma análise de custo-minimização, em que desfechos clínicos não estão sendo comparados, entendeu-se que avaliar o custo anual de tratamento seria adequado. Não foi utilizada taxa de desconto no modelo uma vez que o horizonte de tempo considerado foi de apenas 1 ano.

#### **7.6 Estrutura do Modelo**

Trata-se de um estudo farmacoeconômico descritivo de uma simulação de tratamento de pacientes adolescentes (acima de 12 anos) e adultos portadores de Hemofilia A em terapia secundária com fatores XIII recombinante. Os custos analisados foram apenas das drogas biológicas isoladas, não sendo somados os custos indiretos e custos com hospitalização ou administração deles.

Um modelo de minimização de custos foi desenvolvido no Microsoft Excel®.

#### **7.7 Parâmetros do Modelo**

##### **7.7.1 Efetividade**

A taxa média de sangramento anual (IQR) relatada nos estudos foi de 1,14 (0,00–4,30), rFVIII-SingleChain 2 ou 3 vezes por semana; 1,6 (0,0–4,7), BAX855 2 (Adynovate®) 2 vezes por semana; 1,18 (0,00–4,25), BAY 94-9027 (Jivi®) 2 vezes por semana, 1,9 (0,0–5,2) e 4,1 (2,0–10,6), para a coorte que apresentou >1 ou <1 sangramento na fase inicial do estudo, respectivamente. O consumo relatado foi comparável entre todos os produtos de ação prolongada (48).

##### **7.7.2 Eventos adversos**

Os eventos adversos (EAs) relatados nos estudos, foram considerados, em sua maioria, como representativos de eventos que ocorrem na população geral de hemofilia, assim os custos com manejo de EAs foram desconsiderados na análise de custo-minimização.

### 7.7.3 Custos

Para o modelo, foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Mesmo que outros recursos podem ser necessários para o cuidado do paciente, entendeu-se seriam similares entre os tratamentos. Para cálculo os custos dos tratamentos foram considerados as medianas anuais de UI disponíveis na literatura, conforme mostra a tabela abaixo:

**Tabela 7. Posologia dos tratamentos avaliados para hemofilia A**

| Produto, dose e regime                                                                               | Consumo (UI/kg/ano),<br>mediana | Referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------|
| Afstyla® (alfalonoctocogue); 20–50 UI/kg 2 ou 3 x semana                                             | 4.282,9                         | (49)       |
| Adynovate® (alfaruriococogue pegol); 45 ± 5 UI/kg 2 x semana                                         | 4.546 <sup>a</sup>              | (49)       |
| Jivi (alfadamococogue pegol); 30–40 UI/kg 2 x semanalmente ± 10                                      | 3.328                           | (62)       |
| Advate® (alfaococogue); 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias | 5.590                           | (62)       |

<sup>a</sup>Calculado a partir da dose mediana por infusão (44,6) e número médio de infusões por semana (1,96)

O preço proposto para incorporação do Afstyla® (alfalonoctocogue) é de **R\$ 0,76** por unidades internacionais. Os custos por UI dos comparadores foram extraídos a partir dos dados disponíveis nos Relatórios de recomendação da Conitec nº 668 e 669 (63,64) (Tabela 8).

**Tabela 8. Custo por unidade internacional**

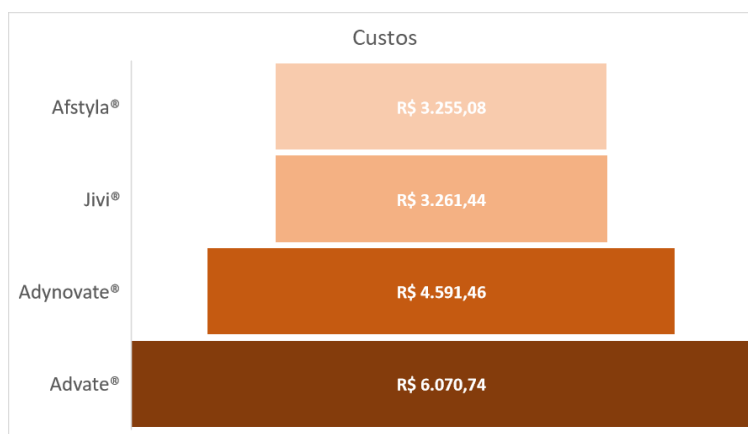
| Produto                             | Custo por UI |
|-------------------------------------|--------------|
| Afstyla® (alfalonoctocogue)         | R\$ 0,76     |
| Adynovate® (alfaruriococogue pegol) | R\$ 1,01     |
| Jivi (alfadamococogue pegol)        | R\$ 0,98     |
| Advate® (alfaococogue)              | R\$ 1,09     |

### 7.7.4 Análise de sensibilidade determinística

Não foram realizadas análises de sensibilidades, visto que apenas os custos dos medicamentos foram considerados, e os valores dos comparadores já são os propostos para incorporação.

### 7.7.5 Resultados

No levantamento de custos totais com o tratamento, o Afstyla® (alfalonoctocogúe) foi a tecnologia que apresentou menor valor anual de tratamento (Figura 11).

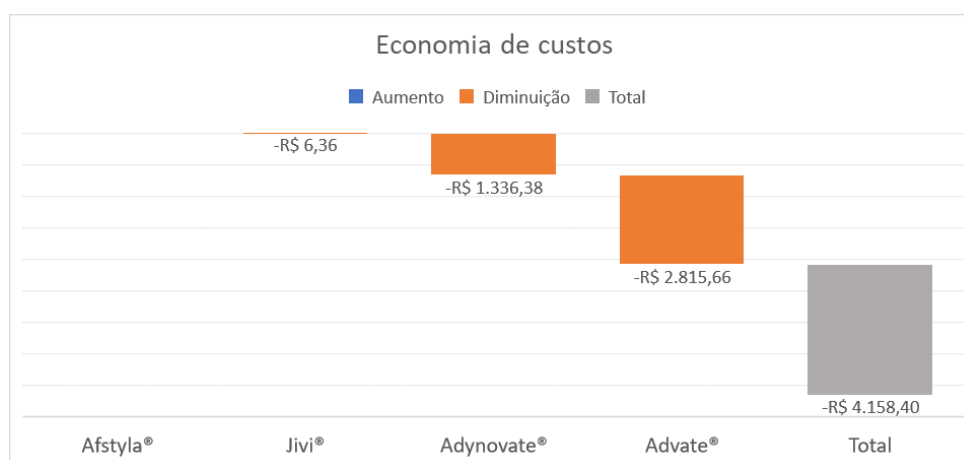


**Figura 11. Custo anual por fator VIII recombinante**

Na análise de custo minimização, a incorporação do Afstyla® no SUS com o atual cenário para tratamento profilático após primeira terapia em adolescentes (acima de 12 anos) e adultos com hemofilia A levaria a uma economia anual por paciente de até -R\$ 4.158,40 (Tabela 9 e Figura 12).

**Tabela 9. Análise de custo-minimização**

|            |              |               |
|------------|--------------|---------------|
| Afstyla®   | R\$ 3.255,08 | Diferença     |
| Jivi®      | R\$ 3.261,44 | -R\$ 6,36     |
| Adynovate® | R\$ 4.591,46 | -R\$ 1.336,38 |
| Advate®    | R\$ 6.070,74 | -R\$ 2.815,66 |



**Figura 12. Economia anual por paciente e tratamento comparado ao custo anual do Afstyl®**

## **8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

O modelo de impacto orçamentário foi conduzido com o objetivo de simular o impacto financeiro após a incorporação do Afstyl® (alfalonoctocogue) no SUS. A exemplo da análise de custo por paciente respondedor, o modelo de impacto orçamentário foi construído no *Microsoft Excel*® e seguiu diretrizes nacionais para condução de avaliações econômicas (65).

### **8.1 Perspectiva da análise**

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.

### **8.2 Horizonte temporal da análise**

O modelo do horizonte temporal foi construído tendo como base um horizonte temporal de cinco anos conforme recomendado em diretrizes nacionais para desenvolvimento de avaliações econômicas em saúde (65).

### **8.3 Cenários da análise**

No modelo de impacto orçamentário serão abordados dois cenários:

- A. Cenário referência: Reflete o cenário atual do SUS, em que só estão disponíveis para o tratamento profilático da hemofilia: alfaoctocogue, alfaruriococogue, alfadamococogue.
- B. Cenário proposto. Estima-se um cenário de inclusão de Afstyl® (alfalonoctocogue) no SUS.

### **8.4 População elegível ao tratamento**

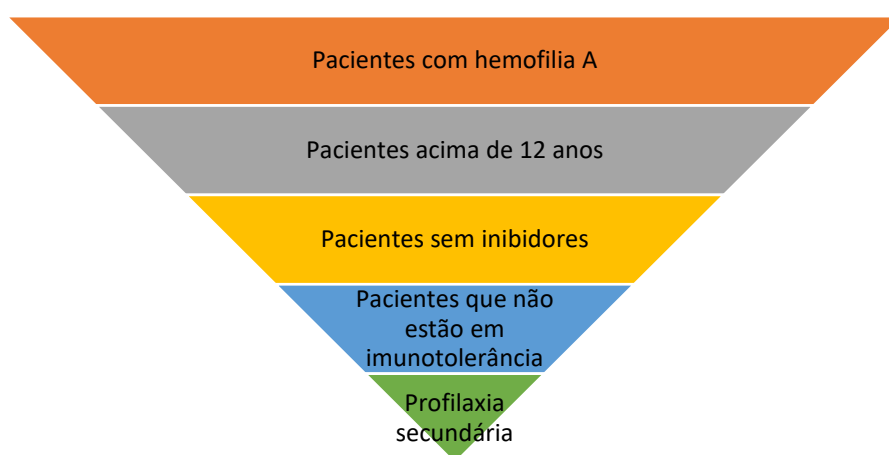
Para estimativa da população elegível, considerou a prevalência estimada pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias para 2019, disponível no endereço eletrônico da Federação Brasileira de Hemofilia<sup>1</sup>. Esta prevalência foi aplicada dentro das faixas etárias da população masculina acima de 12 anos, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, para os anos de 2023 a 2027 (66).

---

<sup>1</sup> <https://www.hemofiliabrasil.org.br/2020/cms/assets/uploads/files/0720f-controlador.php-1-.pdf>

Para obtenção do número de pacientes sem inibidores, considerou-se a prevalência de inibidor segundo teste de triagem em pacientes com hemofilia A, de 9,33%. Também foram estiadados aqueles pacientes que estariam em imunotolerância (1,4%) para serem excluídos da população de interesse. Por fim, estimou-se aqueles pacientes que estariam em profilaxia secundária, de acordo com o Perfil de Coagulopatias de 2019<sup>1</sup>.

A população considerada foi como estoque, pois como utiliza-se a projeção da população brasileira para as estimativas, entende-se que o número de pacientes que saem do tratamento compensam os que entram durante o ano, como medida conservadora. A Figura 13 descreve a seleção de pacientes e a Tabela 10 descreve essas estimativas por faixa etária.



**Figura 13. Esquema representativo da seleção de pacientes elegíveis ao tratamento.**

**Tabela 10. Projeção da população elegível**

| Profilaxia secundária |      |      |      |      |      |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| População masculina   | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
| 12 anos               | 62   | 62   | 62   | 63   | 64   |
| 13 anos               | 62   | 62   | 62   | 62   | 63   |
| 14 anos               | 62   | 61   | 62   | 62   | 62   |
| 15 anos               | 63   | 62   | 61   | 62   | 62   |
| 16 anos               | 63   | 63   | 62   | 61   | 62   |
| 17 anos               | 65   | 63   | 63   | 62   | 61   |
| 18 anos               | 65   | 65   | 63   | 63   | 62   |
| 19 anos               | 66   | 65   | 65   | 63   | 62   |
| 20 a 24 anos          | 345  | 338  | 332  | 327  | 323  |
| 25 a 29 anos          | 359  | 361  | 359  | 356  | 350  |
| 30 a 34 anos          | 351  | 350  | 350  | 351  | 353  |
| 35 a 44 anos          | 687  | 691  | 694  | 695  | 695  |
| 45 a 54 anos          | 553  | 564  | 575  | 588  | 601  |

|                       |              |              |              |              |              |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>55 a 64 anos</b>   | 432          | 441          | 449          | 456          | 463          |
| <b>65 a 74 anos</b>   | 268          | 277          | 287          | 297          | 307          |
| <b>75 anos e mais</b> | 153          | 160          | 167          | 174          | 182          |
|                       | <b>3.655</b> | <b>3.685</b> | <b>3.713</b> | <b>3.742</b> | <b>3.771</b> |

## 8.5 Market share

Os *market share* das tecnologias foram baseados nos dados dos Relatórios de recomendação da Conitec nº 668 e 669 (68,69). Os cenários referência e proposto estão apresentados nas tabelas abaixo:

**Tabela 11. Cenário referência**

| Tratamento        | 2023          | 2024          | 2025          | 2026          | 2027          |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Advate®</b>    | 59,0%         | 49,0%         | 49,0%         | 44,0%         | 44,0%         |
| <b>Adynovate®</b> | 11,0%         | 16,0%         | 16,0%         | 16,0%         | 16,0%         |
| <b>Jivi®</b>      | 30,0%         | 35,0%         | 35,0%         | 40,0%         | 40,0%         |
| <b>Afstyla®</b>   | 0,0%          | 0,0%          | 0,0%          | 0,0%          | 0,0%          |
| <b>Soma</b>       | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> |

**Tabela 12. Cenário proposto**

| Tratamento        | 2023          | 2024          | 2025          | 2026          | 2027          |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Advate®</b>    | 36,0%         | 26,0%         | 25,0%         | 20,0%         | 20,0%         |
| <b>Adynovate®</b> | 10,0%         | 15,0%         | 16,0%         | 16,0%         | 16,0%         |
| <b>Jivi®</b>      | 29,0%         | 34,0%         | 34,0%         | 39,0%         | 39,0%         |
| <b>Afstyla®</b>   | 25,0%         | 25,0%         | 25,0%         | 25,0%         | 25,0%         |
| <b>Soma</b>       | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b> |

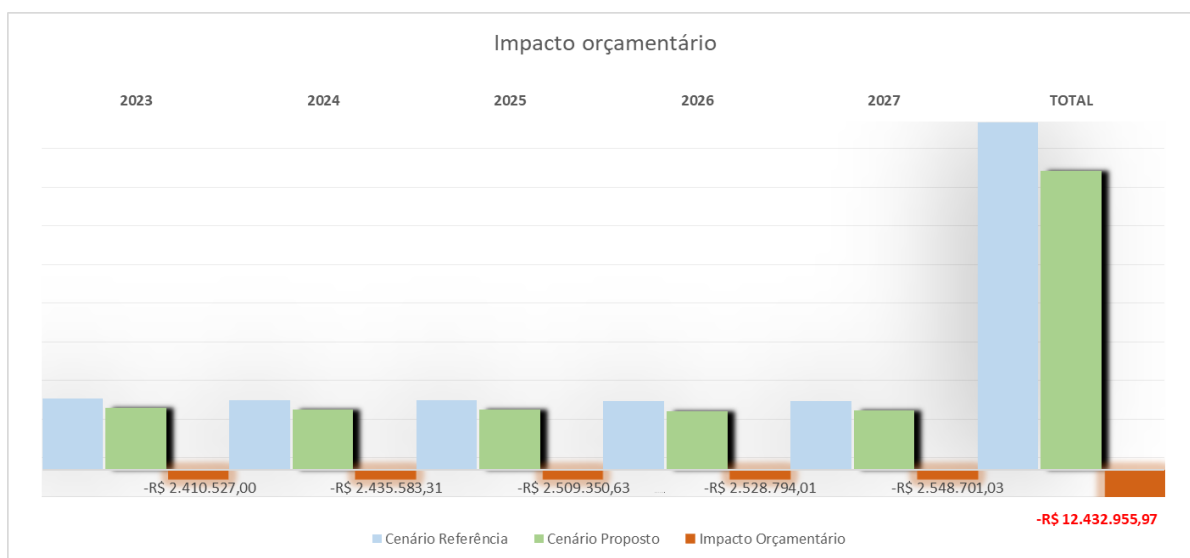
## 8.6 Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Dadas as características populacionais demonstradas anteriormente e, considerando as características dos cenários referência e base propostos, a incorporação do Afstyla® (alfalonocetogues) no SUS, resultaria em uma economia para o Sistema de até R\$ 12,4 milhões em 5 anos. Na Tabela e Figura 14 são apresentados os resultados desta avaliação.

**Tabela 13. Análise de impacto orçamentário**

|             | Cenário Referência | Cenário Proposto  | Impacto Orçamentário |
|-------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| <b>2023</b> | R\$ 18.451.829,10  | R\$ 16.041.302,10 | -R\$ 2.410.527,00    |

|              |                   |                   |                           |
|--------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| <b>2024</b>  | R\$ 17.872.929,04 | R\$ 15.437.345,74 | -R\$ 2.435.583,31         |
| <b>2025</b>  | R\$ 18.011.190,15 | R\$ 15.501.839,51 | -R\$ 2.509.350,63         |
| <b>2026</b>  | R\$ 17.625.154,91 | R\$ 15.096.360,90 | -R\$ 2.528.794,01         |
| <b>2027</b>  | R\$ 17.763.902,57 | R\$ 15.215.201,55 | -R\$ 2.548.701,03         |
| <b>TOTAL</b> | R\$ 89.725.005,77 | R\$ 77.292.049,80 | <b>-R\$ 12.432.955,97</b> |



**Figura 14. Análise de impacto orçamentário incremental**

## 9. DISCUSSÃO

A profilaxia com terapia de reposição do fator VIII (FVIII) derivado do plasma ou recombinante é a estratégia de tratamento recomendada e mais amplamente aceita para reduzir o risco de sangramento e artropatia crônica em pacientes adultos com hemofilia A. Atualmente, o foco dos tratamentos são voltados para os chamados produtos rFVIII de meia-vida estendida. Os produtos rFVIII de ação prolongada permitem que os intervalos de tratamento sejam estendidos, permitindo assim uma redução na carga de tratamento.

Os estudos aqui incluídos demonstraram que o tratamento profilático com rVIII-SingleChain tem eficácia comparável ao Advate®, mas com consumo significativamente menor.

Os resultados da comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) demonstram que os produtos rFVIII atualmente disponíveis têm eficácia e consumo comparáveis. O rVIII-SingleChain apresentou resultados equivalentes em termos de taxas de sangramento em comparação com os outros produtos.

A decisão de mudar para um regime de dosagem menos frequente deve ser baseada em vários fatores, incluindo fenótipo de sangramento, níveis de atividade, estilo de vida do paciente e dados farmacocinéticos individuais.

Dados do mundo real relatados por Simpson et al. 2020 e Olivieri et al. 2020, mostraram que os pacientes que mudam de profilaxia com produtos FVIII anteriores para rVIII-SingleChain reduziram a frequência de dosagem e o consumo em comparação com o tratamento anterior, com taxas de sangramento semelhantes ou potencialmente mais baixas (67,68).

Portanto, se o consumo reduzido for realizado na prática clínica, os produtos de ação prolongada têm o potencial de melhorar o manejo da hemofilia, reduzindo a carga de tratamento e melhorando a qualidade de vida do paciente. Também importante, se o preço for igual ou inferior, a redução do consumo levará à redução dos custos associados ao tratamento.

Na análise de custo-minimização mostramos que a incorporação do Afstyl<sup>®</sup> levaria a uma economia anual por paciente de até -R\$ 4.158,40. Considerando a população elegível, essa incorporação resultaria numa economia de R\$ 6 milhões em 5 anos.

## **10. CONCLUSÃO**

As comparações de tratamento indireto apresentadas neste dossiê mostram a eficácia e consumo de fatores de rVIII-SingleChain como profilaxia de rotina em adolescentes/adultos previamente tratados com hemofilia A grave, em comparação com três outros produtos FVIII já incorporados o SUS.

Este dossiê mostra que em pacientes  $\geq 12$  anos de idade, rVIII- Afstyl<sup>®</sup> pode oferecer um consumo médio geral de fator menor do que Advate<sup>®</sup> e Adynovate<sup>®</sup>, e um custo de tratamentos inferior às tecnologias atualmente disponíveis no SUS, enquanto fornece taxas de sangramento comparáveis. Os produtos de ação prolongada permitem que alguns pacientes mudem para um regime de dosagem menos frequente, o que pode reduzir potencialmente a carga da doença relacionada à frequência do tratamento.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017/09/21. 2017;358:j4008.
3. CSL Behring. Afstyla - Bula do Profissional de Saúde. 2019.
4. Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, Srivastava A, Nakaya SM, Johnson MJ, et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 Jun 14];12(SUPPL. 3):82–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2006.01263.x>
5. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, et al. Somatic Mosaicism in Hemophilia A: A Fairly Common Event. *American Journal of Human Genetics* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jun 14];69(1):75. Available from: [/pmc/articles/PMC1226050/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1226050/)
6. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, Schwaab R. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nature Reviews Genetics* 2005 6:6 [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Jun 14];6(6):488–501. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrg1617>
7. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Jun 16];26(1):41–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.atv.0000193624.28251.83>
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 16];26(S6):1–158. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14046>
9. Painter MJ, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* [Internet]. 1979 Feb 17 [cited 2022 Jun 16];1(6161):469–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/427411/>
10. Brasil., Ministério da Saúde., Secretaria de Atenção à Saúde., Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias [Internet]. 1st ed. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. —, editors. Vol. 1, 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2022 Jun 16]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06\\_1132\\_M.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1132_M.pdf)
11. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2022 Jun 16];171(8):542–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31499529/>

12. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *Journal of Blood Medicine* [Internet]. 2014 Sep [cited 2022 Jun 16];5:175. Available from: [/pmc/articles/PMC4183441/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841834/)
13. Jardim LL, van der Bom JG, Caram-Deelder C, Gouw SC, Leal Cherchiglia M, Meireles Rezende S. Mortality of patients with haemophilia in Brazil: First report. *Haemophilia* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Jun 16];25(3):e146–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.13730>
14. Salen P, Babiker HM. Hemophilia A. *Transfusion Medicine and Hemostasis* [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2022 Jun 16];527–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470265/>
15. Mansouritorghabeh H. Clinical and Laboratory Approaches to Hemophilia A. *Iranian Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 27];40(3):194. Available from: [/pmc/articles/PMC4430880/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584430880/)
16. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Jun 27];17(3):383–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323794/>
17. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Jun 27];13 Suppl 3(SUPPL.3):10–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17822515/>
18. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Jun 27];16 Suppl 5(SUPPL. 5):121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590868/>
19. Sørensen B, Benson GM, Bladen M, Classey S, Keeling DM, Mclaughlin P, et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. *Haemophilia* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2022 Jun 27];18(4):598–606. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2011.02720.x>
20. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jun 27];16(6):926–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20491963/>
21. Rizza CR, Spooner RJD, Giangrande PLF, Hill. Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981-1996. *Haemophilia* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jun 27];7(4):349–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11442638/>
22. Ghosh K, Nair AP, Jijina F, Madkaikar M, Shetty S, Mohanty D. Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Jun 27];11(5):459–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16128888/>
23. Peisker A, Raschke GF, Schultze-Mosgau S. Management of dental extraction in patients with Haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía*

- Bucal [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Jun 27];19(1):e55. Available from: </pmc/articles/PMC3909433/>
24. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 27];26(S6):1–158. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14046>
  25. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. Journal of Thrombosis and Haemostasis [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2022 Jun 27];8(3):421–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2009.03717.x>
  26. Ministério da Saúde B. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias [recurso eletrônico]. 2016 [cited 2022 Jun 27];1–140. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_diagnostico\\_](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_)
  27. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <http://conitec.gov.br/>
  28. Santos C, Pimenta C, Nobre M. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2007;15:508–11.
  29. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar;372:n160.
  30. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde [Internet]. 2021. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes\\_metodologicas\\_ptc.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf)
  31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016;5(1):210.
  32. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358.
  33. Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. J Manag Care Spec Pharm. 2020 Apr 1;26(4):504–12.
  34. Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. Eur J Haematol. 2020 Apr 1;104(4):310–7.
  35. Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D. Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021 Aug 18;2021(8).

36. Goldmann G, Olivieri M, Maro G, Yan S. Comparison of FVIII prophylaxis treatment regimen and associated clinical outcomes between rVIII-singlechain and other rFVIII products commonly used in German hemophilia A patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019 Jul;3(S1):293–4.
37. Djambas Khayat C, Mahlangu J, Leisinger C, P'ng S, Santagostino E, Fernandez F L, et al. Efficacy and safety of RVIII-singlechain in surgical prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Jun;13(S2):602.
38. Graf L, Yan S, Shen M C, Balasa V. Efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for prophylactic treatment of haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia*. 2020 Feb;26(S2):96.
39. Mahlangu J, Kuliczowski K, Abdul Karim F, Stasyshyn O, Kosinova M V, Lepatan L M P, et al. rVIII-singlechain, results of the pivotal efficacy data from a phase I/III PK, efficacy and safety clinical trial in adults and adolescents with severe Hemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(S2):101–2.
40. Mancuso M E, Santoro C, Maro G, Sommerer P. Retrospective analysis of RVIII-singlechain and other commonly used recombinant FVIII products comparing prophylaxis treatment regimens and associated clinical outcomes in haemophilia A patients in Italy. *Haemophilia*. 2021 Feb 2;27(S2):122–3.
41. Mancuso M E, Santoro C, Maro G, Rives V, Sommerer P. Comparison of FVIII prophylaxis treatment regimen and associated clinical outcomes between rVIII-singlechain and other rFVIII products commonly used in Italian hemophilia A patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul;4(S1):439–40.
42. Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Prophylactic FVIII treatment regimen and clinical outcomes in German haemophilia A patients: Comparison of rVIII-SingleChain and other rFVIII products. *Haemophilia*. 2020 Feb;26(S2):111–2.
43. Santagostino E, Fischer K, Koenigs C, Djambas Khayat C, Lucas S, Salazar B, et al. Interim Analysis of the Extension Study with rVIII-SingleChain in Previously Untreated Patients (PUPs) with Severe Hemophilia A (CSL627-3001). *Blood*. 2019 Nov 13;134(S1):162–162.
44. Santos S, Ramos D, Vandewalle B, Rabiais S, Mota M, Andreozzi V. Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy and consumption of Ionoctocog alfa vs two recombinant FVIII for the prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020 Feb;26(S2):58–58.
45. Stasyshyn O, Iosava G, Khayat C D, Ong J, Fischer K, Karim F A, et al. RVIII-SingleChain, results of the pivotal efficacy data from a phase III PK, efficacy and safety clinical study in children less than 12 years of age with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(S4):45–45.
46. Yan S, Desai V, Maro G. Comparison of factor utilization and bleed rates in hemophilia A prophylaxis patients treated with long acting recombinant factor VIII products in the US. *Haemophilia*. 2019 Jul 1;25(S2):74–5.

47. Yan S, Maro G, Desai V. Analysis of recombinant FVIII consumption and treatment outcomes and comparison with other FVIII products based on us hemophilia A prophylaxis patient charts. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019 Jul;3(S1):450–1.
48. Bonanad S, Núñez R, Poveda JL, Kurnik K, Goldmann G, Andreozzi V, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy and Consumption of rVIII-SingleChain Versus Two Recombinant FVIII Products Used for Prophylactic Treatment of Adults/Adolescents with Severe Haemophilia A. *Adv Ther*. 2021 Sep 1;38(9):4872–84.
49. Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. *J Med Econ*. 2020;23(12):1493–8.
50. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova M V., Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016 Aug 4;128(5):630–7.
51. Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, 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 A1. *Haemophilia*. 2004 Sep 1;10(5):428–37.
52. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon D V., 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*. 2012 Mar 1;10(3):359–67.
53. Mahlangu J, Investigators for the AL, Powell JS, Investigators for the AL, Ragni M V., Investigators for the AL, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317–25.
54. 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 Aug 27;126(9):1078–85.
55. 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 Mar 1;15(3):411–9.
56. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FWG, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):252–61.
57. Mahlangu J, Powell JS, Ragni M V., Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):317–25.
58. SHEA et al. AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised studies of healthcare interventions , or both AMSTAR 2 : a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non- randomised stu. *BMJ (Online)*. 2017;

59. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 May 16];366. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898><http://www.bmj.com/>
60. Olivieri M, Simpson M, Yan S, Fedorovsky J, Zhang X, Tomic R, et al. Analysis of pooled real-world data from Germany, Italy, and the United States of rVIII-SingleChain compared with standard- and long-acting FVIII products for prophylaxis of hemophilia A. Curr Med Res Opin. 2022 May 2;1–7.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.; 2014. 132 p.
62. 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. Journal of Blood Medicine [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 31];10:147. Available from: [/pmc/articles/PMC6592019/](http://pmc/articles/PMC6592019/)
63. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T. Relatório de recomendação N° 668: Alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 31]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214\\_Relatorio\\_668\\_Alfadamoctocogue-pegol\\_hemofilia\\_A.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214_Relatorio_668_Alfadamoctocogue-pegol_hemofilia_A.pdf)
64. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE em S. Relatório de recomendação n° 669: Alfaruriotocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 31]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214\\_Relatorio\\_669\\_Alfaruriotocogue-pegol\\_hemofilia\\_A.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214_Relatorio_669_Alfaruriotocogue-pegol_hemofilia_A.pdf)
65. Brasil, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil 1ª edição 1ª reimpressão [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2021 May 15]. 1–74 p. Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
66. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2013.
67. Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing factor use and bleed rates in U.S. Hemophilia A patients receiving prophylaxis with 3 different long-acting recombinant factor VIII products. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jul 31];26(4):504–12. Available from: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2020.19318>
68. Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. Eur J Haematol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jul 31];104(4):310–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883398/>

