



R1 14/07/2020

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Produto Biológico Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA solicitou registro do produto ADYNOVATE® (alfaruriocotocogúe pegol), sob a forma farmacêutica pó liofilizado, na vigência da RDC nº 55/2010.

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

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

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica, de uso adulto e pediátrico e restrito a hospitais.

a) Indicações terapêuticas

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

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

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

b) Modo de administração e posologia

- Uma unidade internacional corresponde à atividade de fator VIII contida em um mililitro de plasma humano normal.
- A dosagem e duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, localização e extensão da hemorragia, e a condição clínica do paciente. É

necessário um monitoramento cuidadoso da terapia de substituição em casos de episódios de hemorragia graves ou de risco à vida.

- A atribuição de potência é determinada utilizando teste de coagulação de um estágio. Os níveis de fator VIII no plasma podem ser monitorados clinicamente utilizando teste de coagulação de um estágio.
- A dose de ADYNOVATE é calculada com base no achado empírico de que uma unidade internacional de ADYNOVATE por peso corporal em kg aumenta o nível de fator VIII no plasma por 2 UI por dL de plasma. Use a seguinte fórmula para estimar o pico *in vivo* esperado no nível de fator VIII expresso em UI por dL (ou % do normal) e a dose para alcançar um aumento de pico *in vivo* desejado no nível de fator VIII:
 Aumento estimado de fator VIII (UI/dL ou % do normal) = [Dose Total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)
 Dose (UI) = Peso corporal (kg) x Elevação Desejada de fator VIII (UI/dL ou % do Normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)
- Pacientes variam em sua farmacocinética (por exemplo, *clearance*, meia-vida, recuperação *in vivo*) e resposta clínica. Baseie a dose e frequência de ADYNOVATE na resposta clínica individual.

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia:

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

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

Tipo de Hemorragia	Nível Alvo de Fator VIII (UI/dL ou % do normal)	Dose ^a (UI/kg)	Frequência de Administração (horas)	Duração da Terapia
Menor Hemartrose precoce, hemorragia muscular leve, ou episódio de hemorragia oral leve.	20-40	10-20	12-24	Até a hemorragia ser resolvida
Moderada Hemorragia muscular, hemorragia moderada à cavidade oral, hemartrose definitiva, e trauma conhecido.	30-60	15-30	12-24	Até a hemorragia ser resolvida
Grave Hemorragia gastrointestinal significativa, hemorragia intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia nos espaços retrofaringeos ou retroperitoneais ou bainha iliopsoas, fraturas, trauma da cabeça.	60-100	30-50	8-24	Até a hemorragia ser resolvida.

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

Tratamento perioperatório:

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

Tabela 5: Administração para Tratamento perioperatório

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

Profilaxia de rotina:

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

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Baxalta US Inc	1700 Rancho Conejo Boulevard Thousand Oaks, CA 91320	EUA	Fabricação do produto biológico intermediário (alfaocotocogue) e do princípio ativo (alfaruriocotocogue pegol)
Baxalta US Inc	1455 Lawrence Drive* Thousand Oaks, California 91320	EUA	Rotulagem, embalagem Secundária e liberação do lote final (quando embalado com BAXJECT III)
Baxalta Manufacturing Sàrl	Route de Pierre-à-Bot 111 2000 Neuchâtel	Suíça	Fabricação do produto biológico intermediário (alfaocotocogue) e do produto biológico terminado



			(alfaruriotocogue pegol)
Siegfried Hameln GmbH	Langes Feld 13 D-31789 Hameln	Alemanha	Fabricação do diluente
Baxalta Belgium Manufacturing S.A.	Boulevard René Branquart 80, 7860 Lessines	Bélgica	Rotulagem, embalagem secundária e liberação do lote final (quando embalado com BAXJECT II Hi Flow)

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

A estrutura e função dos lotes conformes de alfaruriotocogue pegol foram avaliados utilizando-se métodos analíticos com enfoque na elucidação de estrutura primária, modificações pós-traducionais, local e distribuição de PEGuilação, estrutura tridimensional e atividade biológica incluindo caracterização de funções hemostáticas e ligação de ligante do rFVIII. A análise foi realizada no ativo de alfaruriotocogue pegol e, se aplicável, no produto terminado de alfaruriotocogue pegol e no rFVIII retamponado utilizado como material de partida para a PEGuilação.

Oito lotes de alfaruriotocogue pegol foram avaliados, incluindo lote de alfaruriotocogue pegol derivado do processo prolongado e da validação de *hold time*. A análise do local de PEGuilação foi realizada também com lotes de desenvolvimento para demonstrar consistência de processo nas etapas de desenvolvimento de alfaruriotocogue pegol.

As especificações de liberação comercial e de estabilidade da alfaruriotocogue pegol foram estabelecidas para garantir a identidade, concentração, pureza, qualidade e segurança de alfaruriotocogue pegol ao longo do prazo de validade. A especificação proposta é condizente com a diretriz Q6B do ICH.

As validações ou verificações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas pela empresa fabricante da IFA e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigente.

O prazo de validade do ativo de 36 meses foi estabelecido com base nos dados de estabilidade em tempo real disponíveis às condições de armazenamento recomendadas de -80 ± 10 °C (-80 °C).

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

As especificações de liberação comercial e de estabilidade de prateleira para o produto terminado de alfaruriotocogue pegol foram estabelecidas para garantir a identidade, potência, pureza, qualidade e segurança de alfaruriotocogue pegol durante todo o prazo de validade. A especificação proposta é compatível com a Diretriz ICH Q6B.

As validações ou verificações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas pela empresa fabricante do medicamento e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigente.

O prazo de validade do ADYNOVATE é 24 meses a partir da data de fabricação, armazenado sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. ADYNOVATE pode ser armazenado em temperatura ambiente que não exceda 30 °C por um período de até 3 meses, não excedendo o prazo de validade. Após armazenamento em temperatura ambiente, ADYNOVATE não deve retornar à refrigeração.



3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação

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

ADYNOVATE possui como substância ativa a molécula alfaruriocotocogue pegol e a atividade biológica do alfaruriocotocogue pegol é determinada pela função do fator VIII de coagulação (FVIII). A molécula PEG foi introduzida para aumentar a meia-vida de FVIII. Resumidamente, o ADYNOVATE consiste da molécula de alfaocotocogue (FVIII recombinante) acrescida de molécula PEG, sendo que o alfaocotocogue está registrado pelo nome comercial ADVATE.

3.1.1 Características da patologia

O FVIII é um componente crítico da via de coagulação intrínseca. A hemofilia A é um distúrbio da coagulação, congênito, recessivo ligado ao cromossomo X, caracterizado por uma deficiência de FVIII de coagulação funcional, resultando em um tempo prolongado de coagulação plasmática do paciente (conforme determinado pelo tempo de tromboplastina parcial ativada [aPTT]). A hemofilia A é caracterizada por episódios hemorrágicos predominantemente nas articulações, mas também nos tecidos moles (por exemplo, intracranianos). Os medicamentos de concentrados de FVIII (derivados do plasma ou recombinantes) são usados por pacientes com hemofilia A, para tratar episódios de sangramento, bem como para tratamento profilático.

3.2. Estudos não-Clínicos

3.2.1 Introdução

O plano de desenvolvimento não clínico para ADYNOVATE incluiu testes *in vitro* e *in vivo* quanto à segurança farmacológica e eficácia, farmacocinética e toxicidade. Em todos os estudos, exceto o estudo de atividade farmacológica *in vitro*, o estudo de toxicocinética (ADME – absorção, distribuição, metabolização e excreção) em ratos, estudo de tolerância local em coelhos e estudo de reatividade tecidual cruzada em tecido humano, foram investigados dois lotes diferentes de ADYNOVATE.

3.2.2 Farmacologia

3.2.2.1. Farmacodinâmica Primária

Em relação à farmacodinâmica primária, uma redução dose-dependente do tempo parcial de protrombina ativada por ADYNOVATE pôde ser demonstrada *in vitro* em plasma humano, de rato e de macaco.

In vivo, uma eficácia prolongada de ADYNOVATE em comparação com ADVATE pode ser demonstrada em ambos os modelos farmacodinâmicos (hemorragia da ponta da cauda e oclusão da carótida) realizados em camundongos E17 FVIII ko. Dados do estudo revelaram que ADYNOVATE foi similarmente eficaz ao ADVATE quando administrado em intervalos de tratamento $\geq 1,5$ vezes mais longos do que ADVATE.

De acordo com a diretriz ICH S7 A “Estudos Farmacológicos de Segurança para Medicamentos Humanos”, os estudos farmacodinâmicos secundários são definidos como “estudos sobre o modo de ação e / ou efeitos de uma substância não relacionada ao alvo terapêutico desejado”. Nos estudos não clínicos de ADYNOVATE, não foram observados outros efeitos além daqueles induzidos pela ação primária de ADYNOVATE, isto é, interação com a coagulação do sangue. Assim, não foram apresentados estudos dedicados à farmacodinâmica secundária. Uma vez que o rFVIII não-PEGilado é uma substância ativa conhecida que interage



especificamente com o sistema intrínseco de coagulação, a falta de estudos farmacodinâmicos secundários é aceitável. Espera-se que potenciais efeitos adversos do rFVIII PEGilado sejam detectados nos estudos farmacológicos de segurança e nos estudos toxicológicos realizados.

3.2.2.2. Farmacologia de Segurança

Os resultados de estudos farmacológicos de segurança que avaliaram o potencial trombogênico (coelhos) e a toxicidade (estudos de toxicidade de 4 semanas em macacos e ratos) não suscitaram quaisquer preocupações de segurança.

Vários tipos de PEG foram, no entanto, relatados como indutores de efeitos adversos, como a vacuolização no SNC. A investigação de potenciais efeitos no SNC é, portanto, da maior importância para um produto PEGuilado como Adynovate. Não foram relatados achados indicativos de alterações histopatológicas de Adynovate ou PEG não-conjugado de 20 kDa no cérebro ou medula espinal em estudos toxicológicos em macacos *Cynomolgus* e ratos, por ex., não houve sinais de vacuolização celular potencialmente relacionada com artigos de teste no SNC de animais adultos. No entanto, não foram realizados estudos específicos de dose única com farmacologia de segurança do SNC.

3.2.2.3. Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas

Não foram realizados estudos sobre interação medicamentosa farmacodinâmica, uma vez que ADYNOVATE é aplicado como uma monoterapia.

3.2.3. Farmacocinética

O perfil farmacocinético de Adynovate foi avaliado em camundongos E17 ko, em ratos e em macacos *Cynomolgus* após administração intravenosa. Os desfechos primários avaliados para os estudos farmacocinéticos *in vivo* (AUC_{0-tlast} e MRT) demonstraram que a PEGuilação do rFVIII humano aumenta o tempo de circulação em comparação com o Advate.

A administração de PEG-rFVIII radiomarcado a ratos revelou uma extensiva distribuição de radioatividade derivada do fármaco com concentrações máximas nos linfonodos mesentéricos, plasma, sangue, baço, fígado, glândulas supra-renais e rins. A radioatividade também foi observada no cérebro, indicando que a radioatividade derivada de [3H] PEG-rFVIII atravessa a barreira hematoencefálica em níveis baixos. Essa quantidade marginal de radioatividade detectada no cérebro neste experimento foi considerada um artefato devido a pequenas quantidades residuais de sangue.

3.2.3.1. Absorção

Em camundongos E17 FVIII ko, pôde ser mostrado um aumento de AUC_{0-último} com Adynovate, de quase o dobro do último AUC_{0-observado} com Advate. O tempo de retenção médio indicou um prolongamento de 1,6 vezes na atividade do FVIII com o Adynovate em comparação com o Advate (7,9 vs. 4,9 horas).

Em ratos Sprague Dawley, a administração única de Adynovate mostrou que a AUC_{0-ult} ajustada à dose do antígeno FVIII era 1,4 vezes maior após a infusão de Adynovate, que após a infusão de Advate. O tempo de retenção médio para o antígeno FVIII foi prolongado pelo 1,2 vezes após a administração de Adynovate em comparação com Advate. O aumento foi proporcional à dose na exposição ao antígeno FVIII ou PEG-FVIII na faixa de dose estudada de 200, 350 e 700 UI/kg.

O perfil farmacocinético dos macacos *Cynomolgus* mostrou uma exposição prolongada ao FVIII com Adynovate em comparação com Advate. O último AUC_{0-ult} para Adynovate foi 1,3 vezes maior que para Advate após duas administrações de 350 UI FVIII/kg no dia 1 e no dia 8.

3.2.3.2. Distribuição metabolismo e eliminação

Em relação à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, Adynovate marcado radioativamente foi examinado após uma administração intravenosa única em ratos. Houve diferenças mínimas entre os sexos nos parâmetros farmacocinéticos, com os machos mostrando uma meia-vida mais longa, enquanto a exposição à radioatividade derivada da exposição ao medicamento permaneceu semelhante. O medicamento radiomarcado foi distribuído com as



maiores concentrações de radioatividade observadas no plasma, sangue, linfonodos mesentéricos, baço, fígado, glândulas supra-renais e rins. Foi mostrada a distribuição da radioatividade derivada de [3H] PEG-rFVIII no cérebro, um tecido de grande preocupação para compostos PEGuilados, mas os níveis eram mais baixos do que em outros tecidos e nenhuma toxicidade no SNC foi indicada nos estudos toxicológicos em animais adultos. A radioatividade foi eliminada da circulação com meia-vida de pelo menos 276 horas (plasma, fêmeas), com eliminação principalmente pela urina. As recuperações médias indicam uma excreção quantitativa em 1008 horas após a injeção de dose única.

3.2.3.3. Interações medicamentosas farmacocinéticas *in vitro* e outros estudos farmacocinéticos

Não foram realizados estudos dedicados de interação medicamentosa farmacocinética, uma vez que ADYNOVATE é aplicado como uma monoterapia.

3.2.4. Toxicologia

3.2.4.1. Toxicidade de dose única

Não foi realizado um estudo de toxicidade de dose única separado. A toxicidade de dose única foi avaliada com base nos dados de um estudo de aumento de dose em macacos cynomolgus, o que está alinhado com os princípios dos 3 Rs (reduzir/refinar/repor) para reduzir o número de animais utilizados para testes sempre que possível.

3.2.4.2. Toxicidade de doses repetidas

Estudos de toxicidade de dose repetida foram conduzidos em duas espécies:

- Ratos
- Macacos *cynomolgus*

No estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, os animais foram tratados por via intravenosa com 350 ou 700 UI de FVIII / kg de Adynovate (2 lotes) todos os dias durante 29 dias (15 doses), seguido de um período de recuperação de 2 semanas.

Não foram observados eventos trombóticos nem alterações relacionadas ao tratamento até 700 UI FVIII/kg. Portanto, o Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) foi estabelecido em 700 UI FVIII/kg após 15 injeções em dias alternados, por um período de 29 dias.

Num estudo piloto de toxicidade em macacos *Cynomolgus*, o tratamento com Adynovate foi bem tolerado a 700 UI/kg durante a fase de dose repetida e não revelou sintomas clínicos, ou resultados adversos que pudessem ser atribuídos ao item de teste. O NOAEL para a fase de dose repetida deste estudo foi de 700 UI FVIII/kg nas condições deste estudo.

Os achados observados foram provavelmente de natureza farmacológica e resultaram em um aumento transitório de fragmentos de trombina-antitrombina, aumento de dímeros D e encurtamento do tempo de tromboplastina parcial ativada em animais únicos, em momentos únicos. Durante a fase de dose repetida, houve um prolongamento do aPTT que estava possivelmente relacionado à formação de anticorpos anti-FVIII neutralizantes.

Acredita-se que enzimas hepáticas levemente elevadas durante a fase de dose crescente sejam de natureza transitória e não resultaram em achados toxicologicamente relevantes. Não foram observados achados na bioquímica sérica ou nos parâmetros hematológicos ao longo da fase de dose repetida, que fossem considerados relacionados ao item de teste.

Em um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos *Cynomolgus* (Estudo 1933-018), 2 lotes de Adynovate em níveis de dose de 150, 350 ou 700 UI FVIII/kg foram administrados por via intravenosa aos animais, a cada 5 dias, por um período de 4 semanas (6 aplicações no total). A avaliação da toxicologia foi baseada na determinação do peso corporal, sinais clínicos, exames oftalmológicos, hematologia, coagulação, bioquímica clínica, análise de urina, achados macroscópicos na necropsia e achados histopatológicos; também sendo incluídas avaliação toxicocinética e de anticorpos.

O tratamento com Adynovate foi bem tolerado em qualquer dose e não revelou sintomas clínicos adversos, ou achados que pudessem ser claramente atribuídos ao item de teste. Não



foram encontrados vacúolos no plexo coróide de animais expostos a Adynovate. No entanto, dois animais apresentaram vacuolização no rim no grupo da dose média (350UI), sendo que não se recuperaram após 2 semanas.

A formação de anticorpos contra Adynovate é uma reação imune esperada após aplicação repetida de proteínas heterólogas em macacos *Cynomolgus*, o que também é bem conhecido em produtos FVIII não peguizados. Assim, o NOAEL para este estudo foi a dose alta de 700 UI/kg nas condições deste estudo.

A interação da atividade de Adynovate com o sistema de coagulação foi demonstrada em um ensaio *in vitro*, demonstrando uma redução dependente da dose, do tempo parcial de trombina ativado no plasma de macacos *Cynomolgus*, ratos e seres humanos.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos *Cynomolgus*, não foram observados achados macroscópicos, microscópicos ou clínicos sugestivos de toxicidade do SNC a qualquer momento durante os estudos.

3.2.4.3. Carcinogênese

ADYNOVATE é uma proteína recombinante e não é considerado mutagênico ou clastogênico, ou possui qualquer potencial carcinogênico com base no modo de ação farmacológico (por exemplo, atividades imunossupressoras ou proliferativas). Além disso, não foi observada atividade proliferativa no exame histopatológico de tecidos selecionados de macacos tratados por um período de 28 dias em doses de 150, 350 e 700 UI de FVIII/kg.

Portanto, devido à ausência de preocupação quanto ao potencial carcinogênico de ADYNOVATE, não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

3.2.4.4. Toxicidade reprodutora e do desenvolvimento

Não foram conduzidos estudos não clínicos sobre a toxicidade reprodutora e do desenvolvimento.

Foram gerados anticorpos neutralizantes contra ADYNOVATE em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos *Cynomolgus*. Também, a experiência dos estudos com outros produtos de FVIII recombinante mostrou que anticorpos específicos para FVIII humano foram induzidos em ratos e macacos *Cynomolgus*. Além disso, as exposições sistêmicas a rFVIII foram substancialmente menores após administração de doses repetidas (6 a 15 aplicações) de ADYNOVATE em comparação às após administrações de doses únicas (Dia 1). Portanto, e devido ao risco de reações de incompatibilidade com base em uma reação antígeno-anticorpo, estudos de toxicidade reprodutora e do desenvolvimento não representariam a situação em humanos.

Além disso, sabe-se bem que drogas com um peso molecular de >500 Da frequentemente apresentam transferência incompleta através da placenta e drogas de >1000 Da atravessam muito pouco.

ADYNOVATE é uma proteína grande, com um peso molecular de 280 kDa com várias cópias de PEG de 20 kDa anexadas. Portanto, espera-se que tenha apenas acesso limitado, se houver, ao conceito ou que interaja com organelas intracelulares incluindo DNA. Além disso, drogas de reposição proteica que possuem estrutura molecular idêntica à proteína endógena humana e administradas em níveis indicados para retorno do paciente a um estado fisiológico normal são consideradas de preocupação reduzida com a administração.

Por fim, estudos sobre a toxicidade reprodutora e do desenvolvimento são considerados apenas de relevância secundária para produtos medicamentosos de FVIII, uma vez que a maioria dos pacientes com Hemofilia A seria do sexo masculino.

Portanto, à luz da legislação que restringe a experimentação animal a testes significativos e necessários, estudos não clínicos sobre a toxicidade reprodutora e do desenvolvimento não serão conduzidos durante todo o desenvolvimento não clínico.

3.2.4.5. Estudos de tolerância local e demais estudos de toxicidade

A tolerância local foi avaliada durante estudo de toxicidade de dose repetida em ratos e



macacos cynomolgus. Achados microscópicos nos locais de injeção dos animais foram comparáveis aos controles e foram compatíveis com uma resposta normal esperada após injeção intravenosa. Um estudo adicional em coelhos foi realizado para investigar a tolerância local de ADYNOVATE em uma potência nominal de 2000 UI de FVIII/frasco de 5 mL.

ADYNOVATE com uma potência nominal de 2000 UI de FVIII/frasco de 5 mL foi bem tolerado após administração intravenosa (via de administração clínica indicada), intra-arterial e paravenosa.

3.2.4.6. Excipientes e Impurezas

O PEG é uma molécula inerte e não metabolizada por enzimas. Com base em suas propriedades estáveis, os medicamentos contendo PEG podem causar vacuolização de certos tipos de células, após o tratamento com doses parentéricas elevadas, como observado no exame histopatológico de órgãos de animais em estudos anteriores.

Focando em possíveis problemas de segurança que poderiam surgir da modificação com PEG, o Requerente forneceu um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos com administração intravenosa de PEG2ru20KCOOH, um modelo de PEG de 20kD não ligado, toxicologicamente relevante.

Considerando uma dose de PEG de 0,095 µg por UI FVIII, a dose profilática máxima prevista de longo prazo de 80 UI FVIII / kg resulta em uma única aplicação de PEG de 7,6 µg/kg de peso corporal. Assim, a dose mais alta usada neste estudo (65 mg/kg) cobriu aproximadamente a 8552 vezes da pior exposição clínica ao PEG/dia.

O polímero PEG sem a parte da proteína FVIII foi bem tolerado em ratos e não mostrou sinais de toxicidade, mesmo na dose mais alta testada. Em vista dos achados relacionados ao PEG, como vacuolização de macrófagos, ou outras células, relatados na literatura, um exame histopatológico detalhado do cérebro (incluindo plexo coróide) e da medula espinhal foi realizado neste estudo pelo Requerente.

A dose cumulativa de PEG é importante, ao considerar um possível acúmulo e a vacuolização de células ependimárias *in vivo*. A exposição ao PEG prevista no cenário clínico é 105 vezes menor que o limiar de vacuolização de células ependimárias observado em estudos com animais ($\geq 0,4$ µmol/kg/mês).

3.2.4.7. Imunogenicidade

Com base na avaliação não clínica da imunogenicidade *in vitro*, Adynovate expressa um perfil de imunogenicidade similar ao FVIII como Advate. O Adynovate testado quanto ao seu potencial para induzir a liberação de citocinas, em um ensaio *in vitro* utilizando plasma humano e sangue total de indivíduos saudáveis, não induziu a liberação de citocinas. Os resultados obtidos em outro estudo comparativo *in vitro* de imunogenicidade, avaliando o potencial para induzir a ativação de complemento, revelaram que nem Adynovate nem Advate ativaram o sistema complemento no plasma humano de indivíduos saudáveis *in vitro*.

Além disso, Adynovate expressa um perfil de imunogenicidade similar ao FVIII como ADVATE *in vivo*, em ratos e macacos. Adynovate induziu anticorpos anti-PEG apenas em camundongos que reconhecem o FVIII como proteína heteróloga imunogênica. Este resultado indica que apenas os pacientes que reconhecem FVIII como proteína estranha podem estar em risco de desenvolver anticorpos contra o PEG após o tratamento com Adynovate.

3.2.5. Discussão e Conclusão sobre aspectos não clínicos

Nos modelos de farmacodinâmica primária testados, o tratamento com ADYNOVATE resultou em eficácia prolongada em comparação a doses equivalentes de ADVATE, condizentes com a melhora da PK demonstrada nos estudos de PK não clínica realizados. A administração de ADYNOVATE não resultou em nenhum efeito de trombogenicidade ou adverso na função respiratória e cardiovascular em nenhum nível de dose testado nos estudos de farmacologia de segurança realizados.

Não foi observada toxicidade para ADYNOVATE em ratos e macacos mesmo nos níveis de



dose mais elevada testados. Conforme esperado para uma droga proteica humana heteróloga, doses repetidas de ADYNOVATE resultaram na formação de anticorpos antidroga específicos para FVIII humano ou PEG e neutralizantes para atividade de FVIII em modelos animais.

É reconhecido que a duração do estudo com ADYNOVATE foi limitada a 4 semanas, uma vez que houve formação de anticorpos contra a proteína FVIII estranha. A exposição ao produto em teste foi reduzida significativamente após o período de 4 semanas e, portanto, estudos de maior duração não acrescentariam nenhuma informação adicional à toxicidade crônica de ADYNOVATE.

A administração repetida de PEG2ru20KCOOH, um PEG de modelo toxicológico de 20 kD não ligado relevante, foi bem tolerada em ratos e não mostrou quaisquer sinais de toxicidade mesmo na dose mais alta testada. O NOAEL de 65 mg/kg PC para PEG de 20 kDa representa exposição superior aos múltiplos da dose clínica máxima profilática prevista de 80 UI/kg ou 10 vezes a exposição clínica média superior cumulativa por toda a vida (80 UI de rFVIII/kg PC/dia, 2x por semana).

Não surgiram preocupações de segurança relacionadas ao PEG nos estudos não clínicos realizados com ADYNOVATE ou PEG de 20 kDa. Vacúolos não relacionados ao artigo em teste foram detectados apenas raramente em animais individuais nos grupos de tratamento e controle, sem tendência de uma resposta à dose. A reavaliação específica do cérebro e medula vertebral foi realizada nos estudos de toxicidade para investigar se houve vacuolização atribuída a PEG. Não foram observados achados indicativos de alterações histopatológicas no cérebro ou medula vertebral em animais que receberam ADYNOVATE ou PEG não conjugado de 20 kDa, e a ausência de vacuolização nestes órgãos foi confirmada mesmo na dose mais elevada testada.

É reconhecido que não foram realizados estudos específicos em animais jovens. No entanto, uma vez que o desenvolvimento do plexo coroide e rins nas espécies animais e humanas é considerado completo ao nascimento ou pouco depois deste, consideramos que os estudos não clínicos concluídos em animais jovens pré-púberes também são relevantes e representativos para crianças. A barreira hematoencefálica já está formada em neonatos, e a funcionalidade completa dos rins é atingida o mais tardiamente nos primeiros dois anos de idade, com eventos principais de desenvolvimento renal finalizados logo aos 45-180 dias após o nascimento. Portanto, não se espera que estudos em animais jovens forneçam informações adicionais de segurança significativas. O baixo nível de exposição a PEG com terapia com ADYNOVATE, bem como a ausência de dados experimentais que indiquem um potencial para acúmulo do PEG específico (20 kDa) utilizado para PEGuilação de rFVIII demonstram que o potencial para acúmulo de PEG com ADYNOVATE no plexo coroide e efeitos adversos associados no SNC é insignificante. Este risco não deverá ser maior em crianças, uma vez que o desenvolvimento do plexo coroide nas espécies animais e humanos é considerado concluído ao nascimento ou pouco depois deste.

Além disso, recentemente, um artigo foi publicado para abordar preocupações sobre a exposição ao PEG especificamente na população pediátrica (Stidl 2018). Dados publicamente disponíveis sobre a exposição anual estimada ao PEG em crianças com hemofilia em uso de terapia profilática de reposição de fatores, bem como em pacientes pediátricos tratados com outros medicamentos i.v. ou terapias intramusculares (PIM) contendo PEG foram avaliadas. Foi demonstrado que existe uma ampla gama de exposição ao PEG, seja na forma conjugada, derivada ou excipiente. Notavelmente, a exposição anual estimada ao PEG a partir do ADYNOVATE é comparável ou inferior à exposição ao PEG com outros produtos FVIII em que o PEG é usado como excipiente. Não foram encontrados padrões de eventos adversos atribuíveis ao PEG para nenhum desses produtos, incluindo possíveis eventos adversos renais, neurológicos ou hepáticos. As análises sugeriram que a população pediátrica teve exposição substancial ao PEG por várias décadas, sem evidência de consequências adversas.



Os resultados dos estudos clínicos, demonstraram que o tratamento foi bem tolerado na profilaxia e tratamento de episódios hemorrágicos, inclusive para uso a longo prazo (com cumulativamente 3565 dias de exposição no estudo 261202 e outros 45310 dias acumulados de exposição no estudo 261302) em pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com hemofilia grave A. O perfil de segurança foi comparável ao ADVATE e outros produtos de substituição convencionais do FVIII, incluindo um perfil imunogênico, sem desenvolvimento de inibidores. Especificamente, não foi observada diferença na incidência ou gravidade de EAs relacionados ao sistema nervoso ou rins, em comparação com o ADVATE, após o tratamento por até 2,8 anos.

Desta forma a empresa não acredita haver risco maior em crianças que em adultos no desenvolvimento de vacuolização em tecidos e órgãos.

Por fim, ADYNOVATE foi bem tolerado após administração intravenosa, intra-arterial e paravenosa e a imunogenicidade comparativa demonstrou que ADYNOVATE e ADVATE possuem perfil de imunogenicidade similar.

Concluindo, foi demonstrado nos estudos não clínicos que a PEGuilação ou rFVIII aumenta a meia-vida, porém mantém o perfil de segurança de ADVATE favorável.

3.3. Estudos clínicos

3.3.1 Análise Biofarmacêutica

3.3.2.1 Farmacocinética

Estudo PK 261101

O estudo 261101 foi um estudo de Fase 1, aberto, multicêntrico, cruzado, escalonamento de dose projetado para avaliar a segurança e a farmacocinética de doses únicas de Adynovate (30 e 60 UI / kg) em 8 pacientes do sexo masculino, adultos, com hemofilia A grave (Níveis de FVIII <1%), por nível de dose, em comparação com doses únicas correspondentes de Advate. Este ensaio de fase I foi concebido para determinar as propriedades de segurança e farmacocinética de doses intravenosas únicas de BAX 855 em doentes com hemofilia A (fator VIII <1%) em duas coortes de dose, 30 U/kg e 60 U/kg. Além disso, as propriedades PK do Advate foram comparadas com as do Adynovate ao mesmo nível de dose. O estudo demonstrou diferenças farmacocinéticas entre Adynovate e Advate em pacientes adultos com hemofilia A. AUC_{∞} foi cerca de 1,5 a 1,7 vezes maior após a administração de Adynovate, correspondendo a uma diminuição na depuração, de cerca de 30-50%, e $t_{1/2}$ foi cerca de 1,4 vezes maior que para Advate com o ensaio de coagulação de 1 estágio e 1,5 maior com o ensaio cromogênico. O aumento do MRT (tempo médio de persistência) de BAX 855 versus Advate foi de aproximadamente 1,4 vezes.

Estudo Pivotal 261201

O estudo 261201 foi um estudo de fase 2/3, multicêntrico e aberto, para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética de Adynovate administrado como injeção IV em 137 pacientes, adultos ou adolescentes com ≥ 12 anos de idade com hemofilia A grave. 26 indivíduos forneceram dados de PK na dose de 45 UI/kg. Os dados do estudo de fase 2/3 261201 demonstraram diferenças farmacocinéticas entre Adynovate e Advate em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A. AUC_{∞} foi 2 vezes e 1,8 vezes superior em adultos e adolescentes, respectivamente, após a administração de Adynovate, correspondendo a uma diminuição na depuração de cerca de 35-40% em comparação com Advate. A meia-vida foi cerca de 1,4 vezes maior que a do Advate em ambos os grupos etários. O aumento médio estimado da MRT (tempo médio de residência) do Adynovate versus Advate foi de aproximadamente 1,5.

Estudo pediátrico 261202

O estudo 261202 foi multicêntrico, aberto, de Fase 3 para avaliação da segurança,

farmacocinética e eficácia de Adynovate, para profilaxia de rotina e controle de sangramento em 66 pacientes <12 anos de idade com hemofilia A grave. 12 indivíduos tratados com uma dose de 60 UI/kg forneceram os dados de PK. Todos os indivíduos receberam tratamento profilático, duas vezes por semana, com a dose de 50 ± 10 UI/kg de BAX 855 durante um período de 6 meses, ou pelo menos 50 dias de exposição (DE), o que ocorresse por último. Um subconjunto de 31 indivíduos (14 e 17 na coorte de idade mais jovem e mais velha, respectivamente) forneceu dados de PK. Todos os indivíduos avaliados que participaram da porção PK do estudo deveriam ter 1 coleta de sangue pré-infusão e 3 extrações de sangue pós-infusão. Os últimos deveriam ser selecionados aleatoriamente de 3 escolhas para cada coleta de sangue. O IWRS (Interactive Web Response System) foi utilizado para administrar, o número total de indivíduos inscritos em cada braço da porção PK do estudo, os pontos de tempo da infusão de PK e os pontos de tempo pós-infusão para coleta de sangue. Os objetivos deste estudo foram determinar a população PK de Adynovate e Advate em pacientes pediátricos com hemofilia A grave e identificar fontes de variabilidade da exposição de Adynovate e Advate por análise de covariáveis.

Com base na análise farmacocinética da população atual, a meia-vida foi mais curta para Adynovate em crianças <12 anos do que em adultos e adolescentes. Além disso, a resposta incremental foi menor para crianças do que para pacientes adultos/adolescentes.

Visão geral dos parâmetros PK de acordo com as faixas etárias:

**Tabela 1: Parâmetros Farmacocinéticos
(Média Aritmética \pm DP)**

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

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

^a NA, Não aplicável como Recuperação suplementar e C_{máx} em crianças foram determinadas por PK individual.

Os resultados determinados por PK individual estão contidos em parênteses

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

3.3.2 Discussão sobre Farmacologia Clínica

O Requerente explorou os parâmetros de PK de Adynovate em 16 adultos no ensaio de PK 261101, comparativamente com Advate, que é a molécula parental não-peguiada de Adynovate. Dados de 8 indivíduos tratados com a dose de 30 UI e de 8 indivíduos na dose de 60 UI estão disponíveis. Além disso, estão disponíveis dados de farmacocinética de 25 indivíduos inscritos no ensaio principal 261201, com um nível de dose de 45 ± 5 UI, em comparação com a mesma dose de Advate. O exercício de PK para Adynovate foi repetido



após 6 meses de tratamento profilático.

As propriedades farmacocinéticas de Adynovate em crianças foram investigadas usando uma abordagem não-linear do modelo de efeitos mistos no estudo 261202 em 31 indivíduos, 14 com idade até 6 anos e 17 com idade entre 6 e <12 anos. Além disso, as estimativas pontuais para os parâmetros PK resumidos foram derivadas pela abordagem de estimativa não compartimental.

Os parâmetros PK fornecidos, entre os quais AUC, IR (incremental recovery), $t_{1/2}$, MRT e depuração são os mais importantes, estão em linha com os requisitos das diretrizes europeias e, portanto, são endossados. O número de indivíduos nas diferentes faixas etárias excede os requisitos da atual diretriz válida EMA / CHMP / BPWP / 144533/2009 rev. 1. Em todos os estudos, foi fornecida uma comparação direta dos parâmetros farmacocinéticos de Adynovate com sua molécula original não-peguilada, Advate.

É evidente que um modesto prolongamento da meia-vida e uma maior exposição em comparação com a molécula parente não-peguilada pode ser alcançado em adultos e adolescentes. Como esperado, a coorte de idade mais jovem mostrou um *turnover* mais rápido do que as coortes mais velhas. Os resultados obtidos com o ensaio de coagulação de uma só etapa e o ensaio cromogênico são semelhantes.

Os dados farmacocinéticos atuais indicam que a depuração de Adynovate ajustado para o peso corporal diminui com a idade. Não houve diferença relevante na meia-vida entre pacientes pediátricos mais jovens (<6 anos) e pacientes pediátricos mais velhos (6 a <12 anos). No entanto, a semivida em crianças <6 anos de idade pode ser mais curta.

A repetição da avaliação farmacocinética após o tratamento contínuo por 6 meses, o que foi feito no estudo principal 261201, mostra parâmetros farmacocinéticos similares e, portanto, satisfaz o requisito da diretriz de não demonstrar nenhuma diminuição na atividade do FVIII após o uso prolongado.

Os dados do subconjunto farmacocinético no estudo 261201 indicaram que a taxa de hemorragia anualizada (ABR) aumentou com a diminuição da semivida de Adynovate. Estes dados podem sugerir que o ajuste da dose individual com base na IR na C_{max} não foi suficiente para obter eficácia adequada em pacientes com uma semivida de Adynovate curta, uma vez que os dados obtidos na C_{max} não podem ser utilizados para estimar a semivida. Pacientes com meia-vida curta podem possivelmente precisar de um intervalo de dosagem mais curto do que uma dose mais alta. A este respeito a Agência Europeia de Medicamentos solicitou que requerente discutisse se a mesma tendência, ou seja, aumento do ABR com diminuição da semivida do produto, foi observada para outros produtos a base de FVIII ou se este seria um problema específico para Adynovate, ou seja, se a variabilidade na semivida seria maior para Adynovate do que para outros produtos. Neste último caso, a EMA solicitou que o requerente discutisse como os pacientes com meia-vida curta de Adynovate devem ser identificados e tratados na prática clínica. O Requerente respondeu que a meia-vida dos produtos a base de FVIII é altamente variável e que as diferenças na semivida se refletem nas diferenças de tempo para os níveis de FVIII desçam abaixo de 1%. No entanto, os ajustes da dose geralmente não se baseiam nos níveis mínimos de atividade, mas na IR na C_{max} do FVIII, que não reflete a meia-vida. Este problema foi reconhecido anteriormente para o FVIII não peguilado, e no artigo de Collins et al (2011) citado pelo Requerente na resposta, os autores referiram simulações demonstrando que o nível mínimo e o tempo por semana com FVIII inferior a 1 UI/dL são mais afetados pela meia-vida e frequência de infusões e menos pela recuperação (IR) e dose/kg. Assim, este problema parece ser geral para o FVIII e não específico para o FVIII peguilado.

Como os efeitos de PD do FVIII como um dos principais componentes na cascata de coagulação são claros, a demonstração da farmacodinâmica apenas em estudos não clínicos é considerada aceitável.



3.3.3 Análise de Eficácia Clínica

ESTUDO 261201

Este foi um Estudo Aberto de Fase 2/3, Multicêntrico, de Eficácia, Segurança e Farmacocinética do Fator VIII Recombinante PEGuilado (Adynovate), administrado para profilaxia e tratamento de sangramento em pacientes previamente tratados com hemofilia A grave (atividade FVIII <1 %).

Principais Objetivos:

Objetivo primário

O objetivo primário foi comparar as taxas anualizadas de episódios de sangramento (ABR) entre indivíduos que receberam um regime de dosagem profilática de BAX 855, com aqueles que receberam um regime de tratamento sob demanda.

Objetivos Secundários

O principal objetivo secundário foi estimar a taxa de sucesso da BAX 855 para tratamento de episódios de sangramento.

Critério de inclusão

Os principais critérios de inclusão foram: diagnóstico de hemofilia A grave, tratamento prévio com concentrado de FVIII por pelo menos 150 DEs (dias de exposição) e que o indivíduo fosse do sexo masculino e com idades entre 12 e 65 anos.

Critério de exclusão

Os principais critérios de exclusão foram a presença de anticorpos inibidores do FVIII detectáveis ($\geq 0,4$ BU utilizando a modificação Nijmegen do ensaio Bethesda), história de anticorpos inibidores do FVIII, diagnóstico de um defeito herdado ou adquirido que não a hemofilia A, ou que o indivíduo tivesse recentemente usado outro medicamento peguilhado.

Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia

BAX 855 (10 a 60 ± 5 IU/kg) foi utilizado para o tratamento de episódios hemorrágicos. As seguintes orientações deveriam ser empregadas ao determinar a dose para o tratamento dos episódios de sangramento:

- Leve: pouca ou nenhuma dor; pouca ou nenhuma mudança na amplitude de movimento da articulação afetada (se evento de sangramento articular); restrição leve de mobilidade e atividade
- Moderado: dor leve a moderada; alguma diminuição na amplitude de movimento da articulação afetada (se evento de sangramento articular); diminuição moderada da mobilidade e atividade
- Grave/ameaça à vida ou de membro: dor significativa; diminuição substancial na amplitude de movimento da articulação afetada (se evento de sangramento articular); incapacidade; ameaça à vida

BAX 855 and ADVATE Treatment Guidelines for Bleeding Episodes		
Type of Bleeding Episode	FVIII Level Required (%)	Frequency of Dosing
	<i>Dose</i>	
Minor (corresponds with mild severity) Early hemarthrosis, mild muscle bleeding, or mild oral bleeding, including, epistaxis	20 to 40 % <i>Dose</i> <i>10 to 20 ± 5 IU/kg</i>	Repeat infusions every 12 to 24 hours. Duration: at least 1 day, until the bleeding episode is resolved or healing is achieved



Moderate (corresponds with moderate severity) Moderate bleeding into muscles, bleeding into the oral cavity, definite/more extensive hemarthroses, and known trauma	30 to 60% <i>Dose</i> <i>15 to 30 ± 5 IU/kg</i>	Repeat infusions every 12 to 24 hours for 3 days or more until the pain and acute disability/incapacity are resolved
Major/life-threatening (corresponds with severe/life or limb threatening severity) Significant gastrointestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal, or intrathoracic bleeding, central nervous system bleeding, bleeding in the retropharyngeal or retroperitoneal spaces or iliopsoas sheath, fractures, head trauma	60 to 100% <i>Dose</i> <i>30 to 60 ± 5 IU/kg</i> In case of life-threatening bleeding episodes a dose of 80 ± 5 IU/kg may be considered.	Repeat infusions every 8 to 12 hours until the bleeding episode/threat is resolved

Os indivíduos foram inscritos para receber tratamento profilático com Adynovate na dose de 45 ± 5 UI / kg duas vezes por semana (Braço A) por ≥ 50 DEs ou 6 meses ± 2 semanas, o que ocorresse por último, ou terapia sob demanda com Adynovate na dose de 10 a 60 UI / kg de dose (Braço B) por um período aproximado de 6 meses.

As unidades necessárias foram calculadas de acordo com a seguinte fórmula: *peso corporal (kg) x aumento desejado de FVIII (% ou UI / dL) x {recíproco da recuperação observada}*

Os indivíduos que atenderam a um dos seguintes critérios durante a profilaxia poderiam ter sua dose de Adynovate aumentada de 45 ± 5 UI / kg para 60 UI / kg:

- Dois ou mais episódios hemorrágicos espontâneos (não relacionados a trauma) na mesma articulação-alvo, dentro de um período de 2 meses, ou
- Um ou mais episódios de hemorrágicos espontâneos (não relacionados a trauma) em uma articulação não-alvo, dentro de um período de 2 meses ou
- Nível mínimo de FVIII $< 1\%$ e que pela avaliação do investigador, o indivíduo apresentasse risco aumentado para hemorragia.

Principais desfechos de eficácia

Desfecho de eficácia primário

O desfecho primário foi ABR.

Desfechos de eficácia secundários

- Taxa de sucesso do tratamento com Adynovate para tratamento de episódios hemorrágicos
- Número de infusões de adynovate utilizadas no tratamento de episódios hemorrágicos
- Intervalos de tempo entre episódios hemorrágicos
- Consumo de Adynovate ajustado ao peso

Metodologia estatística:

Conjuntos de Análise

O Conjunto de Análise Completa (FAS) compreendia todos os indivíduos que foram designados para o braço profilático ou o regime de tratamento a pedido.

O Conjunto de Análise por Protocolo (PPAS) incluiu todos os indivíduos que foram designados para o regime de tratamento profilático ou sob demanda, tratados com a dose originalmente atribuída para toda a duração da participação no estudo e que preencheram os requisitos de conformidade.

O Safety Analysis Set (SAS) incluiu todos os sujeitos tratados com pelo menos 1 dose de Adynovate. Todas as análises de segurança para Adynovate foram realizadas no SAS.

Análise estatística dos parâmetros de eficácia hemostáticos

O objetivo primário foi comparar as taxas anualizadas de episódios de sangramento (ABR) entre indivíduos que receberam um regime de dosagem profilático de Adynovate com aqueles



que receberam um regime de tratamento sob demanda, o braço sob demanda foi considerado como o grupo de controle do regime de tratamento para eficácia da profilaxia. O principal objetivo secundário foi estimar a taxa de sucesso de Adynovate para tratamento de episódios de sangramento.

Desfecho de eficácia primário

Comparações entre tratamento profilático e sob demanda foram baseadas em estimativas ABR de um modelo de regressão binomial negativo (com uma função de ligação logarítmica), levando em conta o efeito fixo do regime (profilaxia vs sob demanda), presença ou ausência de articulações-alvo em triagem, idade na triagem como uma covariável contínua e a duração do período de observação de eficácia, como compensação. As proporções de médias de tratamento (estimativas pontuais e seus IC95%) foram estimadas dentro deste modelo. O tratamento profilático foi considerado bem-sucedido se o limite superior do IC 95% para a razão entre o regime de tratamento não excedeu 0,5 (correspondendo a uma redução de 50% da média do PEATE em comparação com o tratamento a pedido).

A seguinte hipótese nula foi testada contra a hipótese alternativa unilateral no nível de significância estatística de 2,5%:

$$H_0: \mu_1 = 0,5 * \mu_2, H_a: \mu_1 < 0,5 * \mu_2$$

onde μ_1 e μ_2 foram os ABRs médios em profilaxia e sob demanda, respectivamente.

O logaritmo da expectativa de sangramentos por tempo de observação em anos (e seus IC95%) foi novamente transformado na escala original por exponenciação, resultando em razões (ICs de 95% para proporções) de ABRs médios. Além disso, análises de sensibilidade foram realizadas usando modelo alternativo: sem ajustes, ajustado para Stratum, ajustado para categoria de estrato e idade.

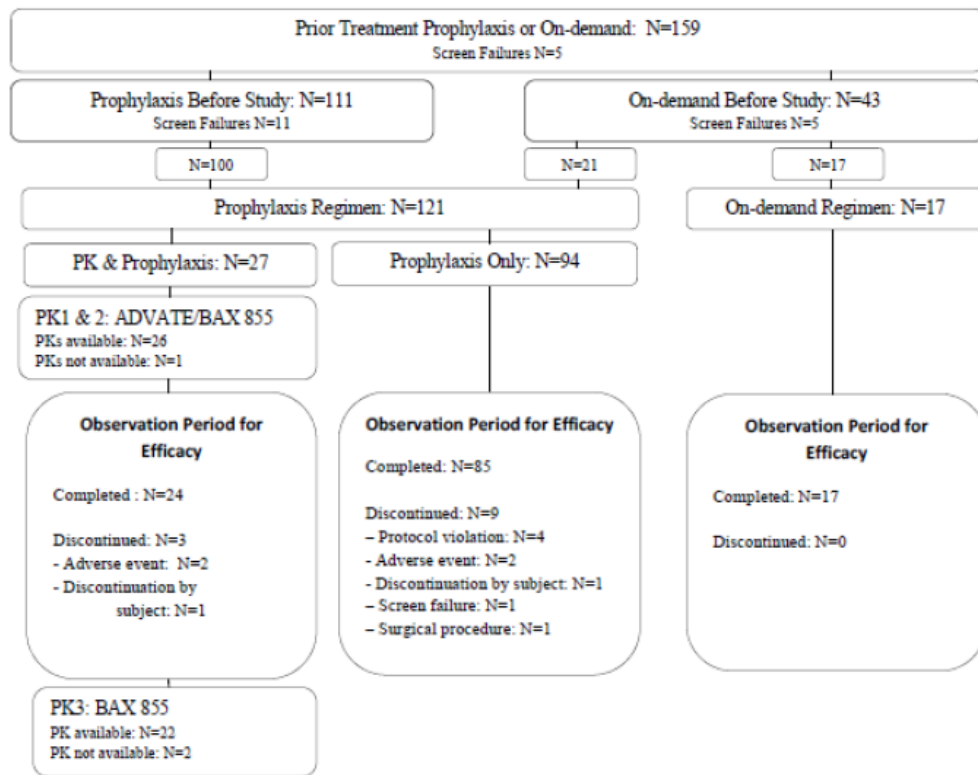
Principais desfechos de eficácia secundários

O sucesso no controle da hemorragia foi definido como uma classificação de excelente ou boa, utilizando a Escala de Avaliação da Eficácia para o Tratamento de Episódios de Hemorragia, medida 24 horas após o início do tratamento para o episódio de hemorragia. A proporção de sucesso (IC 95%) foi estimada dentro de uma estrutura de modelo de equação de estimativa geral (GEE). O modelo representou os efeitos fixos do regime sob demanda versus profilático, tipo de sangramento (sangramento da articulação versus sangramento não relacionado à articulação) e gravidade, e um efeito de sujeito aleatório. Para a variável dependente (sucesso: sim / não), uma distribuição binomial e um link de log devem ser assumidos, e para o efeito sujeito (definido por uma declaração repetida) uma estrutura de correlação de independência foi usada para iniciar a estimação. Os valores estimados dos parâmetros do modelo e os limites de IC foram retro-transformados para a escala original por exponenciação.

O limite inferior do IC 95% foi comparado com o limite de 70% (implicitamente testando a hipótese nula de taxa de sucesso = 70% versus a alternativa unilateral da taxa de sucesso > 70% no nível de significância estatística de 2,5%).

Disposição dos indivíduos

10.1.1 Subject Disposition Flowchart



Característica demográfica:

Tabela 02 - Idade dos indivíduos por braço de tratamento na população FAS do Estudo 261201

Mean (SD) and Median (Min ; Max) Age in Years of Subjects by Treatment Arm in FAS						
Subgroup	Total		Prophylaxis		On-Demand	
All	30.0 (12.34)	N=138	29.8 (12.53)	N=121	31.5 (11.05)	N=17
	29.0 (12 ; 58)		28.0 (12 ; 58)		32.0 (13 ; 56)	
12 to < 18 years	14.5 (1.58)	N=25	14.5 (1.53)	N=23	15.0 (NA)	N=2
	15.0 (12 ; 17)		15.0 (12 ; 17)		NA (13 ; 17)	
18 to 65 years	33.4 (10.96)	N=113	33.4 (11.18)	N=98	33.7 (9.7)	N=15
	31.0 (18 ; 58)		30.0 (18 ; 58)		32.0 (19 ; 56)	

Tabela 03 - Raça e etnia dos indivíduos por braço de tratamento na população FAS - Estudo - 261201

Race and Ethnicity of Subjects by Treatment Arm in FAS		
	Prophylaxis (N=121) n (%)	On-Demand (N=17) n (%)
Race		
Asian	27 (22.3%)	6 (35.3%)
Black or African American	1 (0.8%)	0 (0%)
White	93 (76.9%)	11 (64.7%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	6 (5.0%)	0 (0%)
Not Hispanic or Latino	115 (95.0%)	17 (100.0%)

Tabela 04 - Proporção de indivíduos (população FAS) com articulações-alvo na triagem - Estudo 261201

Proportion of Subjects with Target Joints at Screening in FAS		
Target Joints at Screening	Prophylaxis (N=121) n (%)	On-Demand (N=17) n (%)
0	42 (34.7%)	2 (11.8%)
1	24 (19.8%)	4 (23.5%)
2	22 (18.2%)	5 (29.4%)
3	16 (13.2%)	3 (17.6%)
4	9 (7.4%)	2 (11.8%)
5	6 (5.0%)	0 (0%)
6	2 (1.7%)	1 (5.9%)

A maioria dos indivíduos (84/137) desconhecia se tinha mutação do gene da hemofilia. Entre aqueles que conheciam a mutação genética, os mais comuns (29/137) foram inversão das mutações do íntron 22. A maioria dos indivíduos (73/137) não relatou história familiar de hemofilia. No caso de uma história familiar positiva, 34/137 indivíduos tinham um irmão afetado, seguido por um tio (15/137) e avô (7/137).

Resultado Primário: Taxas de Episódios de Sangramento Anualizado (ABRs)

As comparações entre o tratamento profilático e sob demanda foram baseadas nas estimativas do ABR de um modelo de regressão binomial negativo, levando em consideração o regime de tratamento, as articulações-alvo e a idade da triagem e a duração do período de observação de eficácia. A análise dos desfechos primários do ABR foi realizada na população FAS, e a análise realizada na população PPAS confirmou e apoiou o resultado do FAS para o desfecho primário. Na população FAS (Tabela 18), para todas as idades e subgrupo adulto, uma vez que o limite superior do IC estava claramente abaixo de 0,5, os critérios para o sucesso da profilaxia, que correspondiam a uma redução do ABR médio de pelo menos 50%, em comparação com o regime de tratamento sob demanda, foram cumpridos. No entanto, para o subgrupo adolescente, dado que havia apenas dois adolescentes incluídos na análise para o braço sob demanda, o resultado é inconclusivo.

ABR Primary Analyses with Age Subgroups in FAS					
	Statistics ^a	Prophylaxis	On-Demand	Ratio Prophylaxis/On-Demand	One-sided p-value
All Ages	N	120	17	NA	
	Mean (95% CI)	4.3 (3.4 ; 5.5)	43.4 (25.2 ; 74.8)	0.10 (0.06 ; 0.19)	p <0.0001
Subgroup: 12 to <18 Years	N	23	2	NA	
	Mean (95% CI)	5.0 (3.2 ; 7.7)	39.9 (11.5 ; 138.8)	0.17 (0.04 ; 0.68)	p =0.0630
Subgroup: 18 to 65 Years	N	97	15	NA	
	Mean (95% CI)	4.1 (3.1 ; 5.5)	43.9 (23.9 ; 80.8)	0.10 (0.05 ; 0.19)	p <0.0001
^a Point estimates for the mean with 95% CI from negative binomial regression model					
Source: Table 18, Table 20.					

Enquanto a análise acima foi realizada com um modelo linear generalizado pré-especificado, análises de sensibilidade de ABR também foram realizadas usando equações modelo alternativas que examinaram os efeitos da presença ou ausência de articulações-alvo e categorias de idade. Os resultados demonstraram que a diferença entre os regimes de tratamento ainda era significativa, independentemente do efeito da presença ou ausência de articulações-alvo ($p < 0,0001$) ou idade ($p < 0,0001$). As estimativas do efeito do tratamento foram consistentes entre os modelos alternativos considerados. A média (IC 95%) das médias dos grupos de tratamento para profilaxia/sobre demanda foi de 0,12 (0,06; 0,21) ajustada para presença ou ausência de articulações-alvo, 0,11 (0,06; 0,20) ajustada para articulações-alvo e categoria etária e 0,11 (0,06; 0,20) sem ajuste.

Análises Descritivas ABR

ABR por Local de Hemorragia e Causa

Análise para o PPAS: na Tabela 78, os ABRs são apresentados por local de sangramento e causa e resumidos para profilaxia e sob demanda para o PPAS. Para todas as hemorragias, bem como para cada categoria, os ABRs foram menores para os participantes do braço profilático em comparação com o braço sob demanda:

ABRs by Bleeding Site and Cause for Each Treatment Arm in PPAS			
Category	Statistic	Prophylaxis N=101	On-Demand N=17
All Sites/Causes	Mean (SD)	3.7 (4.7)	40.8 (16.3)
	Median (Q1 ; Q3)	1.9 (0.0 ;5.8)	41.5(31.7;51.1)
Site: Joint	Mean (SD)	1.8 (3.0)	34.7 (15.1)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0 ;2.0)	38.1 (24.5; 44.6)
Site: Non-Joint	Mean (SD)	1.8 (3.2)	6.1 (6.7)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0; 2.1)	3.7 (2.1; 9.3)
Cause: Spontaneous/Unknown	Mean (SD)	2.1 (3.5)	26.0 (19.6)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0 ;2.2)	21.6(11.2;33.2)
Cause: Injury	Mean (SD)	1.6 (2.6)	14.9 (15.3)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0; 2.0)	9.3 (0.0; 25.5)

Source [Table 78](#).

Subgrupo de 12 a <18 anos: Para todos os episódios de sangramento, bem como para cada categoria, os ABRs foram mais baixos para os adolescentes no braço profilático, em comparação com o braço sob demanda (Tabela 78); no entanto, a comparação é limitada, pois havia apenas dois adolescentes no braço de tratamento sob demanda.

Subgrupo de 18 a 65 anos: Para todos os episódios de sangramento, bem como para cada categoria, os ABRs foram menores para adultos no braço profilático em comparação com o braço sob demanda (Tabela 78).

Análise para o FAS: os resultados do ABR para o FAS foram semelhantes aos do PPAS, para todas as categorias.

ABR pelo estado da articulação-alvo, local de sangramento e causa

Análise para o PPAS: Os resultados do ABR são apresentados na Tabela 79 pelo *status* da articulação alvo na inscrição, local do sangramento e causa. Os ABRs médios foram menores para aqueles indivíduos sem articulações-alvo na triagem, em comparação com aqueles com articulações-alvo na triagem, embora os ABRs medianos tenham sido semelhantes para os indivíduos tanto sem, como com artropatia na triagem. No entanto, havia apenas dois indivíduos no braço sob demanda sem articulações-alvo à triagem e, portanto, uma comparação entre aqueles sem e com articulações-alvo é limitada.

Mean (SD) and Median (Q1 ; Q3) ABRs by Target Joints at Screening in PPAS					
Treatment	Target Joints ^a (Y/N)	Subjects	Site: Joint	Cause: Spontaneous or Unknown	All Sites & Causes
Prophylaxis	N	32	1.2 (2.4) 0.0 (0.0 ; 1.8)	1.9 (2.9) 0.0 (0.0 ; 2.8)	3.7 (4.4) 3.4 (0.0 ; 5.8)
	Y	69	2.2 (3.2) 0.0 (0.0 ; 2.0)	2.2 (3.7) 0.0 (0.0 ; 2.2)	3.6 (4.9) 1.9 (0.0 ; 6.0)
On-Demand	N	2	22.0 (28.5) 22.0 (1.9 ; 42.2)	35.8 (45.4) 35.8 (3.7 ; 67.9)	40.4 (38.8) 40.4 (13.0 ; 67.9)
	Y	15	36.4 (13.3) 38.1 (24.5 ; 47.7)	24.6 (16.6) 21.6 (11.2 ; 33.2)	40.9 (13.9) 41.5 (31.7 ; 51.1)

^a Target joints at screening, defined as a single joint with ≥ 3 spontaneous bleeding episodes in any consecutive 6-month period
Source [Table 79](#).

Resultados Secundários

Taxa de Sucesso da BAX 855 para o Tratamento de Episódios Hemorrágicos

Análise para o PPAS: O sucesso no controle do sangramento foi definido como uma classificação de excelente ou boa, usando a Escala de Avaliação de Eficácia para o Tratamento de Episódios Hemorrágicos, medida 24 horas após o início do tratamento para o episódio hemorrágico. A taxa de sucesso estimada para os 70 indivíduos no PPAS é de 0,97, com um IC de 95% correspondente variando de 0,94 a 0,98; o valor p unilateral ($p < 0,0001$) demonstrou uma classificação de excelente/bom que é considerada significativamente maior que 70%.

As estimativas pontuais para a proporção de episódios hemorrágicos com tratamento BAX 855 classificados como excelentes ou bons para adolescentes e adultos foram:

- subgrupo de 12 a <18 anos (n = 14): estimativa pontual de 0,98 (IC 95%: 0,90; 0,99), $p = 0,0002$
- subgrupo de 18 a 65 anos (n = 56): estimativa pontual de 0,98 (IC 95%: 0,92; 0,99), $p < 0,0001$

Eficácia Hemostática do Tratamento de Episódios de Sangramento

Os episódios hemorrágicos foram caracterizados por localização (conjunta, não articular ou desconhecida), causa (espontânea/desconhecida ou lesão), gravidade (leve, moderada ou grave e regime terapêutico (profilaxia ou sob demanda). A eficácia hemostática de BAX 855 para o tratamento de episódios de sangramento foi avaliada pelo número de infusões necessárias para tratar um episódio de sangramento, avaliação da eficácia hemostática e a dose total administrada para tratar um episódio hemorrágico.

De todos os indivíduos tratados na população FAS, 591 episódios hemorrágicos foram relatados durante o período de observação de eficácia, dos quais 230 estavam no braço profilático e 361 estavam no braço sob demanda. Dos 120 indivíduos no braço profilático, 45 (37,5%) relataram nenhum episódio de sangramento durante o período de tratamento. Em contraste, todos os 17 indivíduos do braço sob demanda relataram episódios de sangramento durante o período de tratamento.

Tratamento de episódios hemorrágicos por sangramento e causa

Análise para PPAS: Durante o estudo houve um total de 518 episódios hemorrágicos, dos quais 394 foram episódios de hemorragia articular e 124 episódios hemorrágicos não articulares, e dos quais 321 episódios hemorrágicos foram de etiologia espontânea ou desconhecida e 197 episódios hemorrágicos foram atribuídos à lesão.

A maioria dos episódios hemorrágicos (497/518; 95,9% para todos os locais/causas) foram tratados com 1 ou 2 infusões (443/518; 85,5% foram tratados com 1 infusão),

independentemente do local da hemorragia ou causalidade, que foi semelhante para eventos articulares, não-articulares, espontâneos/desconhecidos e relacionados a lesões.

O número médio (DP) e mediano (Mín; Máx) de infusões usadas para tratar um episódio de sangramento articular foi semelhante ao usado para tratar um episódio de sangramento não articular: 1,2 (0,6) e 1,0 (1; 6) vs 1,3 (0,9) e 1,0 (1; 8), respectivamente.

A eficácia hemostática do tratamento 24 horas após a infusão foi classificada como excelente ou boa para a maioria dos episódios de sangramento tratados (498/518; 96,1% para todos os locais/causas), que foi semelhante para articulares, não-articulares, espontâneas/desconhecidas, e eventos relacionados a lesões.

Características dos episódios de hemorragia por faixa etária:

Table 84					
Characteristics of All Bleeding Episodes Treated with BAX 855 by Joint/non-Joint by Age Group (Study 261201: Per Protocol Analysis Set)					
Parameter	Category/ Statistics	Units	Joint ^a N=394 n (%)	Non-Joint ^b N=124 n (%)	All N=518 n (%)
Age Group = All					
# of infusions per bleed	1		338 (85.8)	105 (84.7)	443 (85.5)
	2		42 (10.7)	12 (9.7)	54 (10.4)
	3		10 (2.5)	4 (3.2)	14 (2.7)
	≥4		4 (1.0)	3 (2.4)	7 (1.4)
	Mean (Std)		1.2 (0.6)	1.3 (0.9)	1.2 (0.7)
	Median		1.0	1.0	1.0
	Min ; Max		1 ; 6	1 ; 8	1 ; 8
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent		162 (41.1)	57 (46.0)	219 (42.3)
	Good		220 (55.8)	59 (47.6)	279 (53.9)
	Fair		11 (2.8)	4 (3.2)	15 (2.9)
	None		1 (0.3)	2 (1.6)	3 (0.6)
	Not Reported		0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.4)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	394	124	518
	Mean (Std)	IU/kg	35.7 (22.6)	42.5 (41.5)	37.3 (28.4)
	Median	IU/kg	30.1	37.6	30.9
	Q1 ; Q3	IU/kg	20.0 ; 46.1	22.5 ; 44.6	21.6 ; 45.3
	Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 257.1	8.4 ; 400.0	6.8 ; 400.0

Table 84
Characteristics of All Bleeding Episodes Treated with BAX 855 by Joint/non-Joint by Age Group (Study 261201: Per Protocol Analysis Set)

Parameter	Category/ Statistics	Units	Joint ^a N=52 n (%)	Non-Joint ^b N=31 n (%)	All N=83 n (%)
Age Group = 12 to <18 years					
# of infusions per bleed	1		46 (88.5)	27 (87.1)	73 (88.0)
	2		4 (7.7)	4 (12.9)	8 (9.6)
	3		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥4		2 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.4)
	Mean (Std)		1.3 (1.0)	1.1 (0.3)	1.2 (0.8)
	Median		1.0	1.0	1.0
	Min ; Max		1 ; 6	1 ; 2	1 ; 6
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent		7 (13.5)	17 (54.8)	24 (28.9)
	Good		44 (84.6)	13 (41.9)	57 (68.7)
	Fair		1 (1.9)	1 (3.2)	2 (2.4)
	None		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Reported		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	52	31	83
	Mean (Std)	IU/kg	39.9 (37.3)	41.3 (18.3)	40.4 (31.4)
	Median	IU/kg	30.9	38.9	31.4
	Q1 ; Q3	IU/kg	28.9 ; 38.3	30.9 ; 43.7	29.1 ; 41.8
	Min ; Max	IU/kg	14.8 ; 257.1	8.4 ; 87.4	8.4 ; 257.1

Table 84
Characteristics of All Bleeding Episodes Treated with BAX 855 by Joint/non-Joint by Age Group (Study 261201: Per Protocol Analysis Set)

Parameter	Category/ Statistics	Units	Joint ^a N=342 n (%)	Non-Joint ^b N=93 n (%)	All N=435 n (%)
Age Group = 18 to 65 years					
# of infusions per bleed	1		292 (85.4)	78 (83.9)	370 (85.1)
	2		38 (11.1)	8 (8.6)	46 (10.6)
	3		10 (2.9)	4 (4.3)	14 (3.2)
	≥4		2 (0.6)	3 (3.2)	5 (1.1)
	Mean (Std)		1.2 (0.5)	1.3 (1.1)	1.2 (0.7)
	Median		1.0	1.0	1.0
	Min ; Max		1 ; 4	1 ; 8	1 ; 8
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent		155 (45.3)	40 (43.0)	195 (44.8)
	Good		176 (51.5)	46 (49.5)	222 (51.0)
	Fair		10 (2.9)	3 (3.2)	13 (3.0)
	None		1 (0.3)	2 (2.2)	3 (0.7)
	Not Reported		0 (0.0)	2 (2.2)	2 (0.5)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	342	93	435
	Mean (Std)	IU/kg	35.1 (19.5)	42.8 (46.8)	36.8 (27.8)
	Median	IU/kg	28.9	32.5	29.2

Table 84
Characteristics of All Bleeding Episodes Treated with BAX 855 by Joint/non-Joint by Age Group (Study 261201: Per Protocol Analysis Set)

Q1 ; Q3	IU/kg	19.2 ; 47.3	21.7 ; 44.6	19.7 ; 46.5
Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 131.4	11.5 ; 400.0	6.8 ; 400.0

Only infusions required until resolution of bleed are considered

Abbreviations: N= Number of bleeds

^a Joints: wrist, elbow, shoulder, hip, knee and ankle

^b Non-Joints: Soft tissue, muscle, body cavity, intracranial, and other

Tratamento de episódios hemorrágicos por gravidade

Análise para PPAS: Dos 518 episódios de sangramento, 245 foram menores, 238 moderados e



35 graves. Mais infusões tenderam a ser usadas à medida que a gravidade dos episódios de sangramento aumentava. Indivíduos nos braços profiláticos e sob demanda tenderam a tratar episódios de sangramento leve e moderado com proporções semelhantes de infusões, mas para episódios de sangramento grave, os indivíduos no braço sob demanda tenderam a tratar com mais infusões em comparação com indivíduos no braço profilático, embora os números sejam muito pequenos para chegar a uma conclusão significativa (n = 35).

ESTUDO 261202

Um estudo multicêntrico, prospectivo, não controlado, de Fase 3, avaliando a farmacocinética, eficácia, segurança e imunogenicidade da BAX 855 (FVIII recombinante de comprimento total peguulado) em pacientes pediátricos previamente tratados com hemofilia A grave.

Principais Objetivos de Eficácia:

Objetivo primário

O objetivo primário foi avaliar a incidência de anticorpos inibidores do FVIII ($\geq 0,6$ unidades Bethesda [BU] usando a modificação Nijmegen do ensaio Bethesda).

Objetivos Secundários

Os objetivos secundários foram:

1. Avaliar os parâmetros farmacocinéticos da BAX 855 em pacientes pediátricos com PTP <12 anos de idade
2. Para monitorar a recuperação incremental (IR) da BAX 855 ao longo do tempo
3. Avaliar a eficácia hemostática da BAX 855 no tratamento de episódios hemorrágicos agudos e profilaxia durante um período de 6 meses

Critérios de inclusão:

Os principais critérios de inclusão foram o diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1%) conforme determinado pelo laboratório central, ou um nível histórico de FVIII <1% conforme determinado em qualquer laboratório local e/ou mutação do gene FVIII compatível com hemofilia grave A. Os indivíduos tinham que ter idade <12 anos no momento da triagem e, com base nos registros médicos de cada paciente, terem sido previamente tratados com concentrado (s) derivado de plasma e/ou rFVIII por um mínimo de 150 DEs (indivíduos de 6 a 12 anos) ou um mínimo de 50 EDs (indivíduos com idade <6 anos).

Critérios de exclusão:

Os principais critérios para a exclusão foram anticorpos inibidores do FVIII detectáveis ($\geq 0,6$ BU utilizando a modificação Nijmegen do ensaio Bethesda) como confirmado pelo laboratório central no recrutamento ou uma história confirmada de anticorpos inibidores do FVIII ($\geq 0,6$ BU utilizando a modificação Nijmegen do ensaio Bethesda ou $\geq 0,6$ BU usando o ensaio Bethesda) a qualquer momento antes da triagem. Indivíduos com hipersensibilidade conhecida para proteínas de camundongo ou hamster, PEG ou Tween 80, diagnóstico de um defeito hemostático hereditário ou adquirido que não seja hemofilia A (por exemplo, defeito plaquetário qualitativo ou doença de von Willebrand) e/ou, atual ou recente (<30 dias) o uso de outros medicamentos peguulados antes da participação no estudo ou programado para usar tais drogas durante a participação no estudo foi excluído.

Tratamentos:

Tratamentos Administrados

O BAX 855 foi administrado por via intravenosa (i.v.) em infusão em *bolus*, com uma taxa máxima de infusão de 10 mL/min. O BAX 855 reconstituído deve ser administrado à temperatura ambiente e no prazo de 3 horas. O cálculo da dose de BAX 855 deve basear-se na potência real indicada nos frascos nos respectivos lotes.

Os indivíduos foram tratados com 50 ± 10 IU / kg de BAX 855 administrados duas vezes por semana. Os indivíduos deveriam ser tratados com infusões profiláticas para um mínimo de 50



EDs até a BAX 855 ou aproximadamente 6 meses, o que ocorrer por último.

A dose tinha de ser administrada duas vezes por semana, com intervalos de 3 e 4 dias (Opção X) ou intervalos de 3,5 dias (Opção Y com dosagem de AM e PM) e deveria ser mantida durante o estudo.

Tratamento de Episódios Hemorrágicos

O Adynovate era o medicamento de escolha para o tratamento de episódios de hemorragia (ou seja, episódios de hemorragia durante a profilaxia) logo que possível, após a ocorrência do episódio de hemorragia, de acordo com as diretrizes descritas na tabela abaixo:

BAX 855 Treatment Guidelines for Bleeding Episodes		
Severity and Type of Bleeding Episode	FVIII Level Required (%)	Suggested Dose Frequency of Dosing
Minor Early hemarthrosis, mild muscle bleeding or mild oral bleeding, including epistaxis	20 to 40%	<i>10 to 20 ±5 IU/kg</i> Repeat infusions every 12 to 24 hours. Duration: at least 1 day, until the bleeding episode is resolved or healing is achieved
Moderate Moderate bleeding into muscles, bleeding into the oral cavity, definite/more extensive hemarthroses and known trauma	30 to 60%	<i>15 to 30 ±5 IU/kg</i> Repeat infusions every 12 to 24 hours for 3 days or more until the pain and acute disability/incapacity are resolved
Major/life-threatening Significant gastrointestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, central nervous system bleeding, bleeding in the retropharyngeal or retroperitoneal spaces or iliopsoas sheath, fractures, head trauma	60 to 100%	<i>30 to 60 ±5 IU/kg</i> <i>In case of life-threatening bleeds a dose of 80 ±5 IU/kg may be considered</i> Repeat infusions every 8 to 12 hours until the bleeding episode/threat is resolved

Um subconjunto de 14 indivíduos (12 avaliáveis) dentro de cada grupo etário foi para participar da parte PK do estudo. Antes do início do tratamento profilático de 6 meses, eles foram submetidos a uma análise farmacocinética com uma dose única de 60 ± 5 UI / kg de Advate, seguida por uma dose única de 60 ± 5 UI / kg de Adynovate.

Desfechos do estudo:

Desfecho de eficácia primário

O desfecho primário foi a incidência de anticorpos inibidores do FVIII ($\geq 0,6$ BU usando a modificação Nijmegen do ensaio Bethesda).

Desfechos de eficácia secundários

1. Taxa de sangramento anualizada (ABR)
2. Consumo de BAX 855: número de infusões e consumo ajustado ao peso por mês e por ano
3. Número de infusões por episódio de sangramento, avaliação global da eficácia hemostática na resolução do sangramento
4. Consumo ajustado ao peso por episódio de sangramento

Métodos de Análise Estatística

Para todas as medidas de resultados, as estatísticas descritivas foram apresentadas por estrato etário. Estimativas pontuais (média ou mediana) e intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados.

Tamanho da amostra

Um total de 50 indivíduos <12 anos distribuídos uniformemente entre duas faixas etárias <6 anos e 6 a <12 anos foi necessário. Para contabilizar a possibilidade de abandono dos indivíduos, pelo menos 60 indivíduos deveriam estar inscritos, com 30 indivíduos em cada faixa etária. Um subconjunto de 14 indivíduos em cada coorte (28 no total) foi submetido a



uma avaliação farmacocinética com Advate e Adynovate para se obter 12 indivíduos avaliáveis em cada coorte etária.

Conduta de estudo estatístico

O Plano de Análise Estatística (Versão 1.2) foi datado de 2015, OCT 15. Métodos estatísticos planejados também foram resumidos no protocolo do estudo (Emenda 2 versão 2015 MAR 20). Os seguintes aspectos de interesse estatístico foram modificados:

- O PPAS foi adicionado para fins de análise. As análises de eficácia deveriam ser repetidas para o PPAS, que deveria conter todos os sujeitos da FAS que preenchessem os critérios de conformidade.
- O conjunto de sujeitos a serem analisados incluiu todos os indivíduos que desenvolveram um inibidor (a qualquer momento) e todos os indivíduos que não desenvolveram um inibidor e tinham ≥ 50 DEs (dias de exposição) com uma avaliação dos inibidores de FVIII após 50 DEs.
- O ABR foi calculado para indivíduos com menos de 6 meses de tratamento. Uma vez que os indivíduos podem ter hemorragias sem a duração adequada para o tratamento, foi excluído o critério de ter pelo menos 6 meses de tratamento.

Métodos de Análise Estatística

Taxa de Inibidor

O desfecho primário do estudo foi a incidência de anticorpos inibidores do FVIII, e o objetivo do estudo foi avaliar a incidência de anticorpos inibidores do FVIII durante 6 meses de tratamento profilático duas vezes por semana com Adynovate, ou 50 DEs, o que ocorreu por último. O número e a proporção (Clopper-Pearson, IC exato de 95%) dos indivíduos que desenvolveram anticorpos inibitórios para o FVIII deveriam ser fornecidos. O conjunto de indivíduos a serem analisados incluiu todos os indivíduos que desenvolveram um inibidor (a qualquer momento) e todos os indivíduos que não desenvolveram um inibidor e tinham ≥ 50 DEs. Apenas os anticorpos inibidores desenvolvidos após a primeira exposição à Adynovate deveriam ser incluídos na análise, os anticorpos inibitórios desenvolvidos antes da primeira exposição à Adynovate deveriam ser listados separadamente.

Número de episódios hemorrágicos durante a profilaxia

A medida primária da eficácia hemostática foi o ABR. A taxa anualizada de episódios hemorrágicos durante a profilaxia deveria ser calculada apenas para indivíduos que tinham tempo de tratamento adequado (ou seja, 6 meses) para avaliação do ABR. O período de observação para a profilaxia foi o tempo entre a primeira e a última infusão profilática. O período de tratamento para cirurgia foi excluído do cálculo da taxa de sangramento. A taxa anualizada de episódios de hemorragia foi calculada como (número de episódios de hemorragia / período de tratamento observado em dias) * 365,2425. O ABR deveria ser analisado em uma estrutura de modelo linear generalizada, assumindo uma distribuição binomial negativa com função de ligação logarítmica e presença ou ausência de articulações-alvo e idade à inscrição < 6 anos versus 6 a < 12 anos como covariáveis, e a duração do período de observação em anos como compensação. Ponto e IC 95% foram estimados dentro deste modelo.

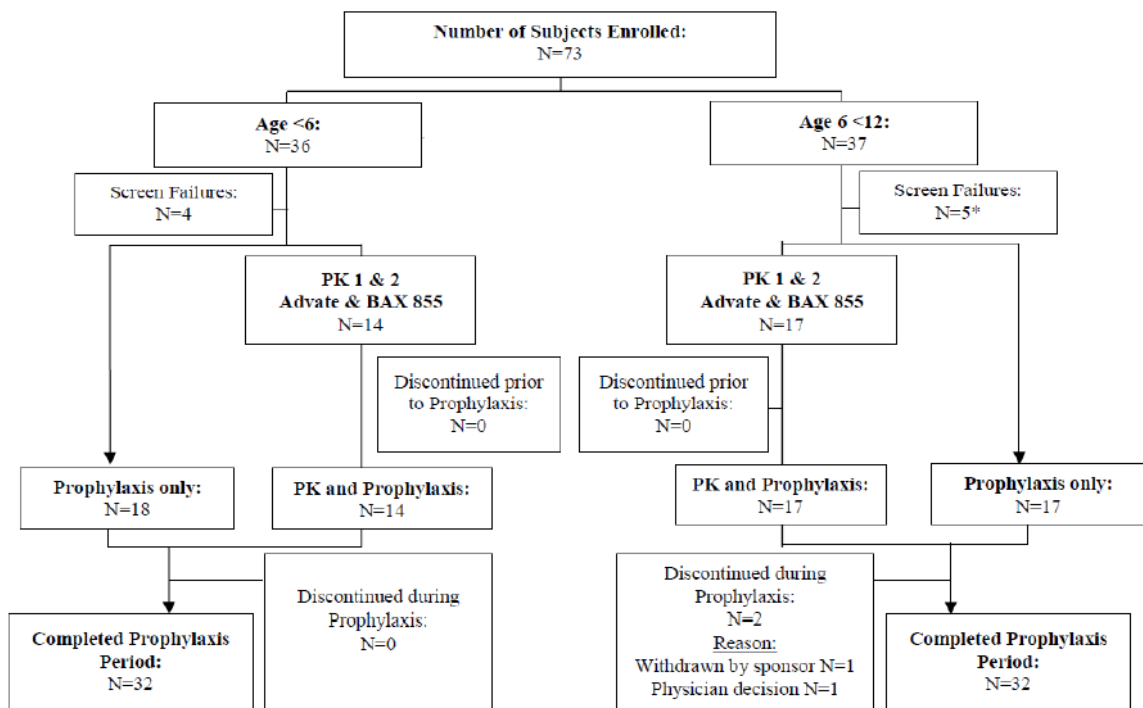
Efeito hemostático no tratamento de episódios hemorrágicos

A resposta do indivíduo ao tratamento foi avaliada usando uma escala de classificação de eficácia de 4 pontos. A proporção de sangramentos incluindo ICs de 95% para a proporção de sangramentos com uma classificação de eficácia de “Excelente” e “Boa” (resumida como uma entidade) deveria ser apresentada. O IC deveria ser determinado usando um teste exato de Clopper-Pearson. O IC95% foi comparado a 70% para implementar uma hipótese de uma taxa de sucesso de 70% ou menos contra a hipótese alternativa de mais de 70% ao nível de significância estatística de 2,5%.

Resultados

Fluxograma de distribuição dos indivíduos:

Figure 1 Subject Disposition Flowchart



* Two subjects counted as Screen Failures were later enrolled (Unique Subject ID 261202-113001 and 261202-311003).

Dados de linha de base

Entre os 66 indivíduos que receberam pelo menos 1 infusão de Adynovate, um (1,5%) era do sexo feminino (Sujeito 254002), todos os outros sujeitos (98,5%) eram do sexo masculino.

A maioria dos indivíduos 43/66 (65,2%) era branca, 18/32 (56,3%) tinham < 6 anos de idade e 25/34 (73,5%) estavam na faixa etária de 6 a <12 anos. Em relação à raça, 17 de 66 (25,8%) indivíduos [10/32 (31,3%) no grupo < 6 anos e 7/34 (20,6%) no grupo de 6 a <12 anos de idade] eram asiáticos. Entre os asiáticos, 1 era japonês, 4 eram chineses, 2 eram indianos e 10 eram “outros”. Quatro indivíduos (4/66; 6,1%) eram negros ou afro-americanos, 2/32 (6,3%) com idade <6 anos e 2/34 (5,9%) com idade entre 6 e <12 anos. Na coorte de < 6 anos de idade, a raça foi indicada como “outra” para um sujeito e como “múltipla” para outra. Quatro dos 66 (6,1%) dos indivíduos, 1/32 (3,1%) na coorte de <6 anos de idade e 3/34 (8,8%) na faixa etária de 6 a <12 anos eram de etnia hispânica ou latina.

A idade média (DP) de todos os indivíduos foi de 6,0 (2,70) anos. Na faixa etária <6 anos, a média (DP) foi de 3,7 (1,17) anos, na faixa etária de 6 a <12 anos, a média (DP) foi de 8,1 (1,92) anos.

O peso médio (DP) foi 17,27 (3,561) kg no grupo etário mais jovem e 29,62 (7,599) kg no grupo mais velho. A média (DP) da altura foi de 103,80 (9,564) cm no grupo < 6 anos e 131,92 (12,676) cm no grupo etário de 6 a <12 anos.

Características da doença nos pacientes à inscrição do estudo:

Table 25 Disease and subjects characteristics - FAS-STUDY 261202

	Statistic	Age <6 Years (N = 32)	Age 6 to <12 Years (N = 34)	Total (N = 66)
Number of Target Joints at Screening				
0	n (%)	29 (90.6)	23 (67.6)	52 (78.8)
1	n (%)	3 (9.4)	3 (8.8)	6 (9.1)
2	n (%)	0 (0.0)	7 (20.6)	7 (10.6)
3	n (%)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.5)
Hemophilic Arthropathy				
Presence	n (%)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (4.5)
Absence	n (%)	32 (100.0)	31 (91.2)	63 (95.5)
Historical Average Annualized Bleeding Rate				
	n	32	34	66
	Mean (SD)	4.3 (3.72)	12.4 (27.29)	8.5 (20.04)
	Median	4.0	3.0	4.0
	IQR (Q1, Q3)	6.00 (0.50, 6.50)	8.00 (1.00, 9.00)	6.00 (1.00, 7.00)
	Minimum, Maximum	0, 12	0, 117	0, 117
	Statistic	Age <6 Years (N = 32)	Age 6 to <12 Years (N = 34)	Total (N = 66)
Historical Average Annualized Bleeding Rate Category (Previously Treated on Prophylaxis)				
<1	n (%)	8 (25.0)	5 (17.2)	13 (21.3)
1 to <3	n (%)	4 (12.5)	11 (37.9)	15 (24.6)
3 to <5	n (%)	7 (21.9)	4 (13.8)	11 (18.0)
5 to <7	n (%)	5 (15.6)	5 (17.2)	10 (16.4)
7 to <10	n (%)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (4.9)
10 to <20	n (%)	5 (15.6)	3 (10.3)	8 (13.1)
20 to <30	n (%)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (1.6)
Total	n (%)	32 (100.0)	29 (100.0)	61 (100.0)
Historical Average Annualized Bleeding Rate Category (Previously Treated On-demand)				
7 to <10	n (%)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
20 to <30	n (%)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
50 to <60	n (%)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
>=60	n (%)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)
Total	n (%)	0	5 (100.0)	5 (100.0)

IQR = Inter quartile range. Q1 = First quartile. Q3 = Third quartile. SD = Standard deviation.

n = Number of subjects in each category. N = Total number of subjects in the relevant analysis set.

% = Percentage of subjects in each category relative to the number of subjects in the relevant analysis set (n/N*100), except for the historical average annualized bleeding rates where percentage are determined from the total number of subjects based on whether subjects were previously treated on prophylaxis or on-demand.

Average annualized bleeding rate based on the 12 months prior to Screening.

O FAS incluiu 66 sujeitos (65 no PPAS). O conjunto de análise por protocolo excluiu apenas um indivíduo de acordo com os critérios pré-especificados. Este indivíduo com idade entre 6 e <12 anos não se qualificou para o PPAS porque recebeu doses abaixo de 40 UI/kg em mais de 10% das infusões. Contudo, mais 5 indivíduos tiveram desvios importantes do protocolo e não é claro se foram avaliados quanto ao impacto potencial na análise estatística e/ou na interpretação, segurança e/ou eficácia do medicamento.

Os desvios de protocolo menores, mais frequentemente relatados foram os procedimentos não realizados (189 em 56 indivíduos e desvios na categoria “administração de produtos sob investigação” (112 em 40 sujeitos).

Pacientes analisados:

Table 26 Distribution of subjects in the data sets -STUDY 261202

	Age < 6	Age 6 to <12	Total
All Subjects Enrolled Set (ENR)	36	37	73
ADVATE Safety Analysis Set (ASAS)	14	17	31
BAX 855 Safety Analysis Set (BSAS) ³	32	34	66
Full Analysis Set (FAS)	32	34	66
Pharmacokinetic Full Analysis Set (PKFAS)	14	17	31
Per Protocol Analysis Set (PPAS)	32	33	65

³ All subjects in the ASAS had received BAX 855 and are therefore all included in the BSAS

Eficácia hemostática

Um total de 66 indivíduos receberam Adynovate para profilaxia de hemorragia na dose média (\pm DP) por perfusão profilática de 51,13 (\pm 5,460) UI/kg (mediana 51,26 UI/kg; intervalo 39,9, 66,8 UI/kg). Em indivíduos com idade < 6 anos, a média da dose (\pm DP) foi de 51,29 (\pm 4,875) UI/kg (mediana 51,58 UI / kg; intervalo de 42,3, 61,3 UI/kg); em indivíduos com idade entre 6 e <12 anos, a média da dose (\pm DP) foi de 50,99 (\pm 6,029) UI/kg (mediana 50,42 UI/kg; intervalo 39,9, 66,8 UI/kg).

A média da frequência (\pm DP) de infusões por semana foi de 1,82 (\pm 0,170) (mediana 1,87, intervalo 1,0, 2,0). Na coorte de idade mais jovem, a média de frequência (\pm DP) de infusões por semana foi de 1,86 (\pm 0,057) (mediana 1,87, variação de 1,7, 2,0); na coorte etária mais avançada, a média de frequência (\pm DP) de infusões por semana foi de 1,78 (\pm 0,225) (mediana 1,85; variação de 1,0; 1,9).

O número médio (\pm SD) de dias de exposição (DE) à profilaxia foi 48,45 (\pm 7,679) (mediana 49,00; intervalo 3,0, 61,0) dias. Na coorte de idade mais jovem, o número médio (\pm DP) de DE profilático foi de 50,34 (\pm 3,807) (mediana de 50,00; intervalo de 45,0, 61,0); na coorte de crianças mais velhas, foi de 46,68 (\pm 9,788) (mediana 49,00; intervalo 3,0, 54,0). Um total de 62 indivíduos, 31 em cada faixa etária, teve pelo menos 50 EDs para Adynovate.

Table 27 ABR and interval between episode- FAS- STUDY 261202

Parameter	Statistic	Statistic Unit	Age < 6 (N = 32)	Age 6 to <12 (N = 34)	Total (N = 66)
Annualized Bleeding Rate	Number of Subjects	n	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Mean (SD)	2.40 (3.508)	4.76 (9.046)	3.61 (6.988)
		Median	1.95	2.00	2.00
		IQR (Q1, Q3)	3.850 (0.000, 3.850)	5.900 (0.000, 5.900)	3.900 (0.000, 3.900)
	Minimum, Maximum		0, 18.4	0, 49.8	0, 49.8
	Patients Included in Analysis		32	34	66
	Point Estimate for Mean		2.37	3.75	3.04
	95% Confidence Interval for the Mean		[1.486 - 3.778]	[2.429 - 5.781]	[2.208 - 4.186]

IQR = Inter quartile range. Q1 = First quartile. Q3 = Third quartile. SD = Standard deviation.

N = Total number of subjects in the relevant analysis set.

Point estimate and 95% confidence intervals obtained from a generalized linear model assuming a negative binomial distribution with logarithmic link function. The model includes the presence or absence of target joints and age category (< 6 versus \geq 6 - <12) as covariates and the duration of the observation period as an offset.

Table 28 ABR by cause- FAS- STUDY 261202

Parameter	Statistic	Statistic Unit	Age < 6 (N = 32)	Age 6 to <12 (N = 34)	Total (N = 66)
Injury					
Annualized Bleeding Rate	Number of Subjects	n	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Mean (SD)	1.63 (2.308)	3.71 (8.678)	2.71 (6.471)
		Median	0.80	1.95	1.80
		IQR (Q1, Q3)	2.000 (0, 2.000)	3.900 (0, 3.900)	3.800 (0, 3.800)
		Minimum, Maximum	0, 10.2	0, 49.8	0, 49.8
	Patients Included in Analysis		32	34	66
	Point Estimate for Mean		1.628	2.586	2.089
95% Confidence Interval for the Mean		[0.989 - 2.679]	[1.639 - 4.080]	[1.492 - 2.925]	
Spontaneous/Unknown					
Annualized Bleeding Rate	Number of Subjects	n	32	34	66
	Bleeding Rate per Subject	Mean (SD)	1.05 (2.048)	1.31 (2.467)	1.18 (2.260)
		Median	0	0	0
		IQR (Q1, Q3)	1.900 (0, 1.900)	1.900 (0, 1.900)	1.900 (0, 1.900)
		Minimum, Maximum	0, 10.2	0, 11.5	0, 11.5
	Patients Included in Analysis		32	34	66
	Point Estimate for Mean		1.018	1.316	1.164
95% Confidence Interval for the Mean		[0.523 - 1.978]	[0.710 - 2.438]	[0.740 - 1.832]	

IQR = Inter quartile range. Q1 = First quartile. Q3 = Third quartile. SD = Standard deviation.

N = Total number of subjects in the relevant analysis set.

Point estimate and 95% confidence intervals obtained from a generalized linear model assuming a negative binomial distribution with logarithmic link function. The model includes the presence or absence of target joints and age category (< 6 versus ≥ 6 - <12) as covariates and the duration of the observation period as an offset.

Durante o período de tratamento profilático de 6 meses, 25/66 (37,9%) indivíduos não tiveram episódios hemorrágicos, 13/32 (40,6%) nos mais jovens e 12/34 (35,3%) nos mais velhos.

Um total de 70 episódios de sangramento tratados ocorreram em 34 indivíduos: 25 episódios de sangramento tratados em 15 indivíduos na coorte de idade mais jovem e 45 episódios de sangramento tratados em 19 indivíduos na coorte de crianças mais velhas. Vinte e quatro dos 65 indivíduos (37%) não apresentaram episódios de sangramento, 47 de 65 indivíduos (72%) não apresentaram episódios de sangramento articular e 43 de 65 indivíduos (66%) não apresentaram episódios de sangramento espontâneo na profilaxia.

Uma média (\pm DP) de 1,30 (\pm 0,551) infusões (mediana: 1,00, variação: 1,0-3,3) foi administrada por sangramento. O número médio (\pm SD) de DEs para tratamento de sangramento foi de 2,74 (\pm 2,538) (mediana: 2,00, variação: 1,0-13,0).

Table 29 Characteristics of bleeding episodes treated with Adynovi

Parameter	Statistic Unit	Statistic	Age < 6 (N = 32/n' = 25)	Age 6 to <12 (N = 34/n' = 45)	Total (N = 66/n' = 70)
Number of Infusions/ Bleed					
1	# of Bleeds	n (%)	22 (88.0)	36 (80.0)	58 (82.9)
2		n (%)	3 (12.0)	3 (6.7)	6 (8.6)
3		n (%)	0 (0.0)	4 (8.9)	4 (5.7)
>=4		n (%)	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.9)
Efficacy Rating					
Excellent	# of Bleeds	n (%)	15 (60.0)	19 (42.2)	34 (48.6)
Good		n (%)	9 (36.0)	20 (44.4)	29 (41.4)
Fair		n (%)	1 (4.0)	3 (6.7)	4 (5.7)
Not Reported		n (%)	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.3)
Average Dose/ Infusion to Treat Bleed (IU/kg)					
	# of Bleeds	n	25	45	70
		Mean (SD)	46.59 (13.649)	41.31 (13.900)	43.20 (13.946)
		Median	48.3	45.5	46.9
		IQR (Q1, Q3)	14.797 (41.013, 55.810)	23.230 (28.087, 51.317)	23.883 (28.394, 52.278)
		Minimum, Maximum	15.5, 66.7	11.2, 75.9	11.2, 75.9
Severity					
Minor	# of Bleeds	n (%)	17 (68.0)	18 (40.0)	35 (50.0)
Moderate		n (%)	8 (32.0)	27 (60.0)	35 (50.0)
Time Since Previous Prophylaxis Dose (h)					
	# of Bleeds	n	25	45	70
		Mean (SD)	47.77 (22.447)	51.04 (38.370)	49.87 (33.415)
		Median	52.9	47.0	48.2
		IQR (Q1, Q3)	38.600 (31.000, 69.600)	47.500 (24.000, 71.500)	47.500 (24.000, 71.500)
		Minimum, Maximum	0.0, 85.0	0.0, 216.0	0.0, 216.0

IQR = Inter quartile range. Q1 = First quartile. Q3 = Third quartile. SD = Standard deviation.

n' = Number of bleeding episodes treated with BAX 855 in each category.

N = Total number of patients in the relevant analysis set.

% = Percentage of bleeds in each category relative to the number of bleeds in the relevant analysis set.

Table 30 Exposure to Adynovi Infusion- Safety analysis set- study 261202

Table 20 Exposure to BAX855 Infusion (Study 261202: BAX 855 Safety Analysis Set)					
Statistic Unit	Statistic	Age < 6 (N = 32)	6 <= Age < 12 (N = 34)	Total (N = 66)	
	IQR (Q1, Q3)	2.638 (95.801, 98.440)	3.032 (94.766, 97.797)	2.237 (95.801, 98.039)	
	Minimum, Maximum	87.1, 101.8	49.8, 100.8	49.8, 101.8	
Average dose (IU/kg) per prophylactic infusion					
Number of Subjects	n	32	34	66	
Average Dose per Infusion	Mean (SD)	51.29 (4.875)	50.99 (6.029)	51.13 (5.460)	
	Median	51.58	50.42	51.26	
	IQR (Q1, Q3)	6.223 (48.103, 54.326)	6.149 (47.073, 53.222)	6.159 (47.398, 53.557)	
	Minimum, Maximum	42.3, 61.3	39.9, 66.8	39.9, 66.8	
Average dose (IU/kg) per month					
Number of Subjects	n	32	34	66	
Average Dose per Month	Mean (SD)	458.93 (46.161)	455.86 (76.101)	457.35 (62.919)	
	Median	461.93	438.33	456.18	
	IQR (Q1, Q3)	65.069 (421.933, 487.002)	65.819 (415.058, 480.877)	67.338 (417.295, 484.832)	
	Minimum, Maximum	379.9, 561.5	305.0, 613.8	305.0, 613.8	
Average dose (IU/kg) per year					
Number of Subjects	n	32	34	66	
Average Dose per Year	Mean (SD)	5507.20 (553.931)	5470.32 (913.210)	5488.20 (755.033)	
	Median	5543.19	5259.98	5474.14	

O desfecho primário foi um parâmetro de segurança, a incidência de anticorpos inibidores do FVIII confirmados ($\geq 0,6$ BU utilizando a modificação Nijmegen do ensaio Bethesda).

A proporção de indivíduos com título de anticorpos inibitório $\geq 0,6$ BU, após pelo menos 50 DE até o tratamento com Adynovate foi 0 (95% IC: 0,00-0,06, n = 57). Um indivíduo (3,1%) com idade <6 anos apresentava anticorpos inibidores do FVIII com um título de > 0,6 BU na inscrição (-56 dias antes da primeira perfusão de Adynovate), que não foi confirmado no novo teste. Para 7 indivíduos (2 indivíduos com idade <6 anos e 5 indivíduos com idades entre 6 e <12 anos), o título de inibidor à inscrição não pôde ser determinado. No término do estudo, o título de inibidor de FVIII também não pôde ser determinado em 7 indivíduos (3 indivíduos com idade <6 anos e 4 indivíduos com idade entre 6 e <12 anos). As razões foram predominantemente uma quantidade insuficiente de amostras, mas também a presença de coágulos de fibrina na amostra ou nenhuma amostra recebida. Para um sujeito que foi



prematuramente retirado por decisão do médico, nenhuma amostra foi coletada. Para os outros 6 indivíduos, os resultados para anticorpos anti FVIII e PEG-FVIII foram negativos na visita finalização, o que exclui a presença de um anticorpo inibidor de FVIII.

Um total de 45 indivíduos foi negativo para anticorpos de ligação em qualquer momento; 16 indivíduos foram positivos para anticorpos contra FVIII, PEG-FVIII ou PEG antes e 5 indivíduos após exposição a Adynovate. Não houve anticorpos não neutralizantes persistentes. Nenhum indivíduo teve anticorpos contra as proteínas do ovário de hamster chinês (CHO).

ESTUDO 261204

Este foi um estudo de Fase 3, prospectivo, aberto, de grupo único, não controlado, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de Adynovate em aproximadamente 40 pacientes masculinos (≥ 150 DE), 2-75 anos de idade, com hemofilia A grave (Nível de FVIII $< 1\%$), sendo submetidos a aproximadamente 50 procedimentos cirúrgicos, odontológicos ou outros procedimentos invasivos eletivos menores ou maiores ou de emergência menores.

Objetivos:

Primário:

- Eficácia: Avaliar a eficácia hemostática peri-operatória na população acima mencionada submetida a cirurgia, conforme determinado pela pontuação *Global Haemostatic Efficacy Assessment* (GHEA).

Secundário:

- Eficácia: Avaliação da perda sanguínea intra e pós-operatória; necessidade de transfusão; ocorrência de episódios hemorrágicos; e consumo diário e total ajustado ao peso de Adynovate por indivíduo.

Tratamentos e dose:

Grandes cirurgias

Antes da cirurgia, os indivíduos deveriam receber uma dose de ataque de Adynovate para elevar o nível plasmático de FVIII a 80-100% do normal para cirurgias de grande porte. Após a dose de ataque inicial pré-operatória, um *bolus* adicional opcional, suficiente para elevar os níveis de FVIII ao nível apropriado, conforme definido para o tipo de cirurgia, pôde ser administrado, após a análise de uma amostra de sangue para determinação de FVIII ter sido coletada (preferivelmente dentro de 6-8 horas após a cirurgia) e os níveis necessários de FVIII terem sido determinados. Os níveis de FVIII pré-infusão no pós-operatório deveriam ser pelo menos 80% do normal para o primeiro período pós-operatório de 72 horas e pelo menos 50% no pós-operatório Dias 4-7. Do dia 8 até a alta, os níveis de FVIII não devem cair abaixo de 30% ou conforme especificado no plano de substituição.

Pequenas cirurgias

Antes da cirurgia, os participantes deveriam receber uma dose de ataque de Adynovate para elevar o nível plasmático de FVIII a 30-60% do normal para procedimentos menores. No pós-operatório, indivíduos submetidos a pequenas cirurgias poderiam receber novas doses de Adynovate a cada 8 a 24 horas. Os níveis mínimos de pré-infusão de FVIII deveriam ser mantidos a 30-60% do normal durante as primeiras 24 horas ou mais, conforme considerado necessário pelo investigador. Pelo menos uma dose pós-operatória deveria ser administrada; o cálculo da dose deveria basear-se no valor IR individual determinado antes da cirurgia.

Para cirurgias de grande porte, a dose de ataque pré-operatória variou de 36 UI/kg a 109 UI/kg (mediana: 68 UI/kg); e a dose total no pós-operatório variou de 186 UI/kg a 808 UI/kg (mediana: 320 UI/kg). A mediana da dose total para cirurgias de grande porte foi de 380 UI/kg (variação: 249 a 907 UI/kg) e a mediana da dose total de cirurgias menores foi de 100 UI/kg (variação de 76 a 131 UI/kg).

Desfecho primário:

Avaliação da eficácia hemostática peri-operatória de Adynovate, conforme GHEA

Avaliação pelo cirurgião, 3 avaliações individuais:

- intra-operatório
- pós-operatório (no dia 1 de pós-operatório, ou seja, no dia seguinte ao da cirurgia)
- Peri-operatório (na alta ou no pós-operatório Dia 14, o que ocorrer primeiro)

Escala de avaliação:

Excelente, Pontuação 3: a perda de sangue foi menor ou igual à esperada para o tipo de procedimento realizado em uma população não hemofílica ($\leq 100\%$)

Bom, Pontuação 2: perda de sangue foi até 50% maior do que o esperado para o tipo de procedimento realizado em uma população não hemofílica (101-150%)

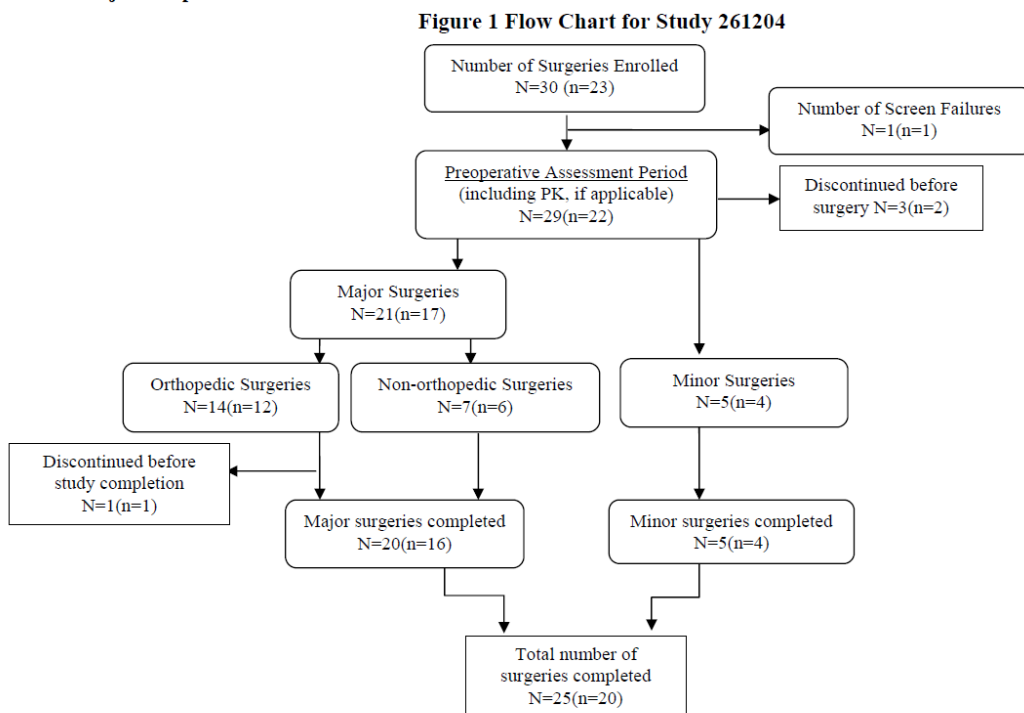
Razoável, Pontuação 1: a perda de sangue foi mais de 50% daquela esperada para o tipo de procedimento realizado em uma população não hemofílica ($> 150\%$)

Nenhuma, Pontuação 0: Hemorragia não controlada que foi o resultado de resposta terapêutica inadequada, apesar da dosagem adequada, necessitando de terapia de resgate

Para avaliação na visita de alta ou no Dia 14, o que ocorrer primeiro, os componentes sanguíneos necessários para transfusão também foram levados em consideração.

Resultados

10.1.1 Subject Disposition Flowchart



N=X(n=x): The number outside the parenthesis is counted based on surgical enrollments, and the number inside the parenthesis is counted based on unique subjects.

Pacientes do estudo:

Todos os indivíduos eram do sexo masculino e tinham entre 16 e 61 anos de idade (idade média \pm desvio padrão SD para N = 22 indivíduos únicos: $34,8 \pm 13,47$ anos) no momento da inscrição. A maioria dos indivíduos era branca (27/29 inscrições cirúrgicas; 20/22 indivíduos únicos). Um sujeito era asiático e um era negro ou afro-americano (1 inscrição cirúrgica cada). Todos, exceto 2 indivíduos únicos (3 inscrições cirúrgicas) tinham histórico de artropatia hemofílica. A mutação do gene FVIII estava disponível para 8 indivíduos únicos (9 inscrições): 4 tiveram uma inversão no íntron 22, e deslocamento de quadro, deleção, absurdo e mutação pontual foram relatados em 1 indivíduo cada.

Cirurgias:

Um total de 26 inscrições (21 indivíduos únicos) foram tratadas com o BAX 855 para cirurgia. As 21 cirurgias principais incluíram 14 procedimentos ortopédicos: (3 substituições de joelho,



1 substituição de quadril, 1 revisão de substituição de quadril, 3 sinovectomias artroscópicas, 1 extirpação de cisto de cotovelo, 1 remoção de agulha do cotovelo, 3 cirurgias aloplásticas de joelho e 1 reconstrução de tendão de Aquiles) e, 7 procedimentos não ortopédicos: (5 extrações dentárias múltiplas, incluindo 1 remoção de cisto radicular, extrações radiculares), 1 colocação de mediportas cardiovasculares e 1 inserção de banda gástrica abdominal. As cinco cirurgias menores compreendem: 2 dermatológicas, 1 ortopédica (sinoviortese) e 1 procedimento odontológico e 1 radiosinovectomia.

O BAX 855 foi utilizado no manejo perioperatório em 26 procedimentos cirúrgicos, incluindo 14 procedimentos ortopédicos principais, 7 procedimentos não ortopédicos principais e 5 procedimentos menores.

Resultados de eficácia:

Resultado de Eficácia Primária:

Pontuação global da avaliação da eficácia hemostática:

Todas as 24 cirurgias (21 maiores e 3 menores) com escores disponíveis na Avaliação global da eficácia hemostática (GHEA) foram classificadas como excelentes e, portanto, consideraram um sucesso no tratamento (IC 90%: 88,3% a 100,0%; IC 95%: 85,8% a 100,0%). A eficácia intraoperatória do BAX 855 para fornecer controle hemostático foi classificada pelo cirurgião operacional como "excelente" (definida como perda de sangue menor ou igual à esperada para o mesmo tipo de procedimento realizado em uma população não-hemofílica) para todas as cirurgias da população FAS para o qual estava disponível uma avaliação. Para um procedimento dermatológico menor, a classificação intraoperatória foi desconhecida.

A eficácia pós-operatória do BAX 855, avaliada pelo cirurgião em operação no primeiro dia de pós-operatório (por ex., no dia seguinte ao dia da cirurgia), foi classificada como "excelente" para 24 procedimentos. Uma cirurgia menor foi classificada como "boa" (cirurgia dentária menor) e outra cirurgia menor (um procedimento dermatológico menor) teve classificação desconhecida.

A eficácia perioperatória do BAX 855, avaliada na alta ou no dia 14 (o que ocorreu primeiro, para todos os 26 procedimentos) foi classificada como "excelente", ou seja, a perda de sangue foi menor ou igual à esperada para o mesmo tipo de procedimento realizado em uma população não-hemofílica e os componentes sanguíneos necessários para transfusões foram menores, ou semelhantes ao esperado em uma população não hemofílica.

Resultados de eficácia secundários:

Perda de sangue no intra e pós-operatório

A mediana (Q1; Q3) da perda sanguínea intraoperatória foi de 10,0 (10,0; 30,0) mL para as principais cirurgias ortopédicas, que foi substancialmente menor que o volume médio previsto no pré-operatório pelo investigador/cirurgião (mediana [Q1; Q3] da diferença prevista volume: 125,0 [0,0; 140,0] mL). A mediana (Q1; Q3) da perda sanguínea intraoperatória foi de 4,5 (3,0; 50,0) mL para cirurgias principais não ortopédicas e 5,0 (0,0; 15,0) mL para cirurgias menores, semelhante aos volumes médios previstos (mediana [Q1; Q3] diferença da média prevista: 1,5 [0,0; 6,0] mL e 0,0 [0,0; 0,0] mL, respectivamente).

A perda mediana real de sangue no pós-operatório (Q1; Q3) foi de 750,0 (15,0; 1100,0) mL para cirurgias ortopédicas importantes, 1,0 (0,0; 33,5) mL para cirurgias principais não ortopédicas e 0,0 (0,0; 4,0) mL para cirurgias menores. A perda sanguínea real no pós-operatório de grandes cirurgias ortopédicas apresentou mediana de 50,0 mL superior ao volume médio previsto no pré-operatório (diferença mediana [Q1; Q3]: -50,0 [-400,0; -15,0] mL), mas uma mediana de 100,0 mL inferior a da perda sanguínea máxima prevista (diferença mediana [Q1; Q3]: 100,0 [0,0; 300,0] mL). A perda sanguínea pós-operatória para cirurgias não ortopédicas de grande porte e pequenas cirurgias foi semelhante à prevista (diferença mediana [Q1; Q3] em relação à média prevista: 4,0 [-7,5; 16,5] mL e 0,0 [0,0; 196,0] mL, respectivamente).



Necessidade de transfusão

Cinco transfusões de sangue (PRBC) foram administradas no pós-operatório de 4 cirurgias em 3 indivíduos únicos. O volume médio (\pm DP) de sangue transfundido por inscrição cirúrgica com transfusões foi de 438,0 (\pm 152,86) mL (intervalo: 293 a 600 mL).

Episódios de sangramento (ESs)

Um total de 5 ESs em 5 indivíduos únicos ocorreu desde o início da cirurgia até o último tratamento intensificado após a alta hospitalar (ou até a alta hospitalar, se não houver tratamento intensificado). Três ESs eram leves, 1 moderado e 1 grave. Três episódios não necessitaram de tratamento com produtos FVIII e o restante foi tratado com BAX 855. Todos os ESs foram categorizados como relacionados a lesões. Um ocorreu após uma pequena cirurgia e 4 BEs ocorreram após cirurgias ortopédicas (n = 2) ou não ortopédicas (n = 2).

Consumo de BAX 855

A média da dose de carga pré-operatória (\pm DP) do BAX 855 foi de 69,4 (\pm 14,5) UI/kg para as principais cirurgias ortopédicas, 56,9 (\pm 14,9) UI/kg para as principais cirurgias não ortopédicas e 50,9 (\pm 12,3) para cirurgias menores. O consumo médio diário ajustado de peso de BAX 855 antes da alta hospitalar para grandes cirurgias ortopédicas foi de 37,1 UI/kg, 62,0 UI/kg, 52,4 UI/kg, 47,1 UI/kg, 38,0 UI/kg, 32,3 UI/kg, 35,2 UI/kg, 24,9 UI/kg e 136,8 UI/kg nos dias pós-operatórios 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8+, respectivamente.

O tratamento com BAX 855 antes da alta hospitalar foi necessário para pelo menos 7/14 cirurgias ortopédicas importantes em cada dia pós-operatório até o dia 6, mas apenas para 3 e 2 cirurgias nos dias 7 e 8+, respectivamente. Para grandes cirurgias não ortopédicas, o consumo médio diário de BAX 855 ajustado ao peso antes da alta hospitalar nos dias pós-operatórios 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 foi de 31,1 UI/kg, 50,7 UI/kg, 50,1 UI/kg, 39,9 UI/kg, 32,3 UI/kg, 31,8 UI/kg, 30,4 UI/kg e 17,2 UI/kg; não houve infusões no dia pós-operatório 8+. O tratamento com BAX 855 antes da alta hospitalar foi necessário para apenas 1 das 5 cirurgias menores no dia 0 do pós-operatório (20,8 UI / kg) e para 4 cirurgias no dia 1 do pós-operatório (consumo médio: 45,4 UI / kg).

Farmacocinética pré-cirúrgica

Uma infusão na dose média (\pm DP) de 59,9 UI/kg (\pm 3,5) (intervalo: 51,2 - 67,4 UI/kg) foi administrada em 25 inscrições cirúrgicas. Os parâmetros de farmacocinética com base nos níveis de FVIII determinados pelo teste de coagulação em um estágio apresentaram os seguintes resultados médios (\pm DP): meia-vida terminal de 14,63 (\pm 3,179) horas (intervalo: 8,8-22,3 horas), recuperação incremental aos 15 minutos após a infusão de 2,106 (\pm 0,3823) UI/dL: UI/kg, recuperação incremental na C_{max} de 2,123 (\pm 0,4041) UI/dL: UI/kg, AUC_{0-inf} de 2743,3 (\pm 751,83) UI * h/dL, tempo de retenção média de 19,26 (\pm 4,901) horas, depuração de 0,02347 (\pm 0,006821) mL/(dL/[kg * h]) e V_{ss} de 0,4316 (\pm 0,09633) dL/kg.

Os valores medianos de recuperação incremental determinados na população SAF durante o estudo (no pré-operatório, no pós-operatório dias 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 14 e na alta) variaram de 1,60 a 2,23 UI/dL: UI/kg.

Os níveis mínimos de FVIII determinados 30 minutos antes das infusões de BAX 855 nos dias 1, 2, 3 e 4 de pós-operatório, respectivamente, foram: 60,00 (54,60; 93,50) UI/dL, 89,40 (54,40; 107,80) UI/dL, 69,00 (42,00; 113,70) UI/dL e 52,00 (45,90; 69,50) UI/dL para grandes cirurgias ortopédicas e de 90,70 (52,00; 104,50) UI/dL, 88,20 (51,70; 100,10) UI/dL, 74,60 (61,30; 79,90) UI/dL e 74,15 (58,30; 91,10) UI/dL para grandes cirurgias não-ortopédicas. Cirurgias menores exigiram poucas infusões nesse período e os níveis mínimos de FVIII não estavam disponíveis.

Conclusões de eficácia

Resultados de 21 cirurgias principais e 5 menores em 21 pacientes com hemofilia A indicam que o BAX 855 tem eficácia para uso perioperatório em grandes cirurgias com perda de sangue comparável à esperada para o mesmo tipo de procedimento realizado em um paciente não



hemofílico.

DISCUSSÃO SOBRE EFICÁCIA CLÍNICA

Concepção e realização de estudos clínicos

A concepção dos dois ensaios clínicos principais que investigaram a eficácia (261201 pacientes > 12 anos e 261202 pacientes ≤12 anos) de Adynovate segue e excede os requisitos da atual diretriz da União Europeia para produtos FVIII recombinantes (EMA / CHMP / BPWP / 144533/2009 rev 1) em relação ao número e à distribuição etária dos indivíduos incluídos e preenche os requisitos das diretrizes em relação ao número de dias de exposição observados. Além disso, o ensaio cirúrgico dedicado 261204 fornece dados que apoiam a eficácia do Adynovate no tratamento da hemostasia em procedimentos cirúrgicos maiores e menores. O estudo de extensão 261302 foi realizado com acompanhamento de 216 pacientes com média de 209 dias de exposição, durante um período médio de 2,2 anos.

Nos ensaios clínicos, a eficácia do Adynovate foi explorada para a prevenção, bem como para o tratamento de eventos hemorrágicos. O estudo 261201 investigou a eficácia do Adynovate tanto para tratamento profilático quanto sob demanda em 137 PPTs > 12 anos de idade (braço A: profilaxia com 45 ± 5 UI/kg uma vez por semana, 120 indivíduos; braço B: tratamento sob demanda de eventos hemorrágicos, 17 indivíduos). O ensaio 261202 investigou a eficácia de Adynovate na profilaxia e tratamento de hemorragias em 66 pacientes com idade ≤ 12 anos, com uma dose profilática de 50 ± 10 UI/kg. O ensaio cirúrgico dedicado 261204 contribuiu com dados de 21 procedimentos cirúrgicos maiores e 5 menores em 21 pacientes > 16 anos para o dossiê. O teste de extensão 261302 com 216 pacientes.

A população de pacientes investigada foi multinacional e incluiu 66 crianças previamente tratadas ($0 \leq 12$ anos de idade), adolescentes (26 adolescentes entre 13 e 17 anos de idade) e adultos com hemofilia A grave definida como níveis de FVIII <1%. Isso cumpre os requisitos das diretrizes.

O desfecho primário no ensaio pediátrico 261202 foi a incidência de anticorpos inibidores (inibidores) contra o FVIII. Os parâmetros relacionados com a eficácia no ensaio principal e pediátrico foram definidos como se segue: efeito hemostático de Adynovate, quando utilizado para tratamento de hemorragias (escala de 4 pontos); número de injeções de Adynovate necessárias por episódio de sangramento; consumo de Adynovate; taxa de sangramento anualizada estimada. Todos esses desfechos são considerados apropriados e relevantes.

Para a avaliação dos efeitos da BAX 855 no ensaio cirúrgico 261204, as avaliações dos cirurgiões quanto a resposta dos pacientes à cirurgia em uma escala de 4 pontos, bem como a perda de sangue intra e pós-operatória, necessidade de transfusão, episódios de sangramento e consumo foram definidas como desfechos de eficácia, cumprindo os requisitos da diretriz.

Nos estudos 261201 e 261202, foram observadas discrepâncias entre os principais desvios do protocolo e os critérios de exclusão do paciente. O requerente concluiu após uma revisão completa que 31 desvios principais do protocolo em 21 indivíduos no estudo 261201 e 7 desvios principais do protocolo em 5 indivíduos no estudo 261202, não afetaram a segurança, eficácia ou integridade dos dados. No entanto, há uma inconsistência entre a definição de PPAS e os indivíduos realmente selecionados para essa população. Considerando que o Conjunto de Análise Completa foi o conjunto de análise principal e que o PPAS não foi crucial para a interpretação dos resultados, isso foi considerado aceitável.

Métodos estatísticos no ensaio clínico principal 261201

Um teste hierárquico de apenas um desfecho primário (ABR) primeiro e somente depois de testar a eficácia quanto ao sucesso hemostático no tratamento de sangramentos foi pré-definido. O ABR sob tratamento profilático foi estimado usando um modelo de regressão binomial negativo. Embora o modelo de análise estatística seja apropriado, a comparação específica com o braço de tratamento sob demanda, representa uma comparação de diferentes populações de pacientes e a interpretação de uma "redução" de ABR de pelo menos 50% não é admissível. O



requerente forneceu uma comparação da eficácia profilática do Adynovate em pacientes previamente em tratamento sob demanda, *versus* pacientes previamente em tratamento profilático e comparando a eficácia profilática do Adynovate com a taxa de sangramento sob tratamento sob demanda, ambos em uma população comparável de pacientes anteriormente em tratamento sob demanda.

Para a análise do tratamento de sangramentos; a categorização de uma resposta "excelente" ou "boa" como sucesso do tratamento e, de outro modo, como falha, aumenta a interpretabilidade do resultado na escala de 4 pontos. As hemorragias observadas no estudo não são independentes, mas decorrem de hemorragias repetidas nos mesmos pacientes. O método executado de um modelo de regressão logística para dados de medição repetidos é capaz de considerar apropriadamente a estrutura de dados repetida.

As percentagens de indivíduos no grupo de tratamento de profilaxia foram calculadas com base em 120 indivíduos, embora o FAS incluísse 121 indivíduos. Como apenas um (0,8%) indivíduo estava causando a discrepância no conjunto de análise, esse problema foi menor.

Entre os 118 participantes do PPAS, 40 indivíduos não relataram episódios hemorrágicos, mas a taxa de sucesso do Adynovate para o tratamento de episódios hemorrágicos foi baseada em 70 indivíduos e não em 78, como esperado. O requerente confirmou que os 8 indivíduos que foram excluídos das análises relataram episódios hemorrágicos. Aparentemente, 7 deles foram incorretamente incluídos no PPAS, pois não foram tratados, ou foram tratados com o Advate em vez do Adynovate, o que não está de acordo com a definição do PPAS. Considerando que o Conjunto de Análise Completa foi o conjunto de análise principal e que o PPAS não foi crucial para a interpretação dos resultados, isso foi considerado aceitável.

Métodos estatísticos em ensaios pediátricos 261202

A taxa de inibidor foi definida como o desfecho primário e a análise da taxa de sangramento anualizada foi a principal entre as análises de eficácia. A análise estatística do desfecho primário de anticorpos inibidores de FVIII foi realizada utilizando intervalos de confiança de Clopper-Pearson exatos apropriados. O uso de um IC bilateral de dois lados é apropriado, mas devido ao pequeno tamanho da amostra, é óbvio que isto apenas descreve o que é cientificamente demonstrado, em vez de permitir uma exclusão de uma taxa de inibidor suficientemente pequena.

Para o número de episódios de sangramento durante a profilaxia, a taxa de sangramento anualizada foi apresentada com base em um modelo apropriado de regressão binomial negativa, e forneceu estimativas pontuais, bem como intervalos de confiança de 95%. As estimativas de ABR foram calculadas usando coeficientes proporcionais às frequências de variáveis de classificação (usando 'BYLEVEL OM' como opções na declaração LSMEANS) observadas no estudo, em vez de usar a parametrização padrão de coeficientes iguais entre os efeitos de classificação. Isso é considerado apropriado, pois a população do estudo é considerada representativa para a população a ser tratada. Também análises de sensibilidade demonstraram que as duas abordagens não forneceram estimativas notavelmente diferentes.

O efeito hemostático no tratamento de episódios hemorrágicos foi investigado pela categorização de uma resposta "excelente" ou "boa" como sucesso do tratamento e, de outro modo, como falha. Isso aumenta a interpretabilidade do resultado na escala de 4 pontos. A análise estatística foi realizada utilizando um teste exato de Clopper-Pearson e intervalos de confiança de 95%, ignorando a estrutura de dados correlacionada. Consequentemente, a pedido, uma análise adicional respectiva considerando esta correlação foi fornecida, e isto demonstrou robustez dos resultados.

Os resultados da análise primária da incidência de anticorpos inibidores do FVIII no estudo 261202 foram baseados em 57 indivíduos no conjunto de análise de Segurança de Adynovate. No entanto, um total de 62 indivíduos tiveram ≥ 50 DEs para Adynovate. No entanto, como os anticorpos de ligação a FVIII foram negativos na conclusão/terminação do estudo para os 5



indivíduos que não foram incluídos na análise primária, a presença de um inibidor de FVIII é impedida nestes sujeitos.

Dados de eficácia e análises adicionais

No ensaio principal 261201, as taxas médias de hemorragia baseadas em estimativas de um modelo de regressão binomial negativo (4,3 e 43,4 no braço de profilaxia e no braço sob demanda, respectivamente) confirmam o efeito benéfico da profilaxia com Adynovate observada neste estudo. Essas taxas de sangramento anualizado estão na faixa de resultados publicados de ensaios com outros produtos FVIII licenciados. Um número substancial de indivíduos no braço profilático, 45 (37,5%) relataram episódios de sangramento durante o período de tratamento. Em contraste, todos os 17 indivíduos no braço sob demanda relataram episódios de sangramento durante o período de tratamento. O estudo não foi randomizado; os indivíduos foram designados para profilaxia, ou tratamento sob demanda, principalmente com base no regime de tratamento antes da inscrição. Diferenças nos dados da linha de base foram observadas entre os braços de tratamento, que podem ser considerados como duas coortes, assim, uma comparação entre os regimes de tratamento foi considerada com cuidado.

Quanto à eficácia no tratamento de eventos hemorrágicos, em 93,1% das hemorragias no braço profilático e 96,6% dos episódios hemorrágicos no braço a pedido, a resposta ao Adynovate foi classificada como excelente ou boa em 81,3% das hemorragias no braço profilático e 88,1% no braço sob demanda foram controladas por 1 injeção e 13,5% e 9,1% por 2 injeções. A quantidade mediana de Adynovate necessária para o tratamento de uma hemorragia foi de ~ 30 UI / kg.

As classificações da eficácia hemostática diminuíram à medida que a gravidade dos episódios de sangramento aumentou; no entanto, a eficácia hemostática do tratamento foi classificada como excelente ou boa para a maioria dos episódios de sangramento tratados, independentemente da gravidade.

O requisito da diretriz para apresentar dados de um mínimo de 5 pacientes submetidos a pelo menos 10 procedimentos cirúrgicos (incluindo cirurgias de grande porte) foi excedido. No ensaio cirúrgico dedicado 261204, a eficácia de Adynovate durante a cirurgia foi investigada através de 21 procedimentos cirúrgicos maiores e 5 menores em 21 indivíduos. A eficácia intra-operatória de Adynovate para fornecer controle hemostático foi classificada pelo cirurgião como "excelente" para todos os 26 procedimentos.

A eficácia pós-operatória de Adynovate, avaliada pelo cirurgião no pós-operatório no Dia 1 foi classificada como "excelente" para 24 procedimentos. Uma pequena cirurgia foi classificada como "boa" (pequena cirurgia dentária) e outra pequena cirurgia (pequena cirurgia dermatológica) não foi avaliada no momento do corte de dados.

3.3.5.1. Análise de segurança clínica

Introdução

Os dados de segurança de Adynovate são derivados de um Resumo Integrado/Análise de Segurança que inclui 7 estudos e resumos dos resultados apresentados nos relatórios individuais de estudos clínicos finais.

6 estudos concluídos:

- 261101 (fase 1)
- 261201 Fase 2/3 (Pivotal)
- 261202 Fase 3 (pediátrico)
- 261204 Fase 3 (cirurgia)
- 261302 Fase 3b (continuação)
- 261303 Fase 3 (dosagem guiada por PK)

1 estudo em andamento:

- 261203 Fase 3 (PUP – pacientes não tratados previamente)



Eventos adversos

Um total de 819 eventos adversos (EAs) foi relatado em 182/243 (74,9%) indivíduos durante ou após o tratamento, com pelo menos 1 infusão de Adynovate. Os EA (independentemente da causalidade ou gravidade) que foram relatados na maior proporção de indivíduos foram nasofaringite (17,7%), infecções do trato respiratório superior (11,1%), cefaleia (9,9%), pirexia (8,2%), diarreia (6,6%), tosse (6,6%) e artralgia (7,4%).

Eventos adversos relacionados ao tratamento com Adynovate

Dos 14 EAs em 10 indivíduos, nenhum destes EAs relacionados foi grave e nenhum indivíduo foi descontinuado de qualquer estudo devido a um destes eventos. Os únicos eventos adversos comuns avaliados como relacionados ao tratamento pelo patrocinador (em $\geq 1\%$ dos indivíduos) foram cefaleia (2,1%) e náusea (0,8%). Isso está de acordo com o perfil de segurança relatado do Advate.

Na análise do estudo 261204 (cirúrgico), apenas dois eventos adversos de intensidade leve (aumento da enzima hepática ALT e cefaleia) foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento com Adynovate pelo requerente.

Óbitos

No estudo principal 261201, um indivíduo apresentou carcinoma neuroendócrino que resultou em morte. Este óbito foi considerado não relacionado ao produto do estudo pelo investigador ou pelo requerente. Não há preocupações de segurança decorrentes deste evento com resultado fatal.

Eventos adversos graves

Ao longo dos 7 estudos incluídos na análise integrada, houve um total de 46 eventos adversos graves que ocorreram em 29/243 (10,9%) indivíduos tratados com Adynovate, nenhum dos quais foram considerados relacionados com Adynovate, conforme avaliado pelo investigador e pelo patrocinador.

Reações alérgicas / reações de hipersensibilidade

Não houve EAs consideradas reações alérgicas, avaliadas pelo requerente, relatadas em qualquer indivíduo na análise integrada. No entanto, houve 1 evento adverso de urticária considerado como reação alérgica pelo investigador.

Reações no sítio de aplicação

Seis indivíduos experimentaram 10 eventos adversos (EA) que podem ser considerados como reações relacionadas a uma infusão. Seis desses 10 EAs em 3 indivíduos estão relacionados a um dispositivo venoso central já inserido. Os 4 EAs restantes em 3 indivíduos foram dor no local da injeção (2), descarga/exsudação no local da punção do vaso venoso (1) e extravasamento (1). Todos os 4 EAs foram leves, avaliados como não relacionados e todos recuperados/resolvidos.

Achados laboratoriais

No geral, não foram observadas tendências ao longo do tempo para estes parâmetros de bioquímica clínica e hematologia. Valores laboratoriais anormais estavam relacionados com as doenças subjacentes. Os dados não implicam um impacto do tratamento com Adynovate nos parâmetros laboratoriais.

Não foi realizado nenhum estudo específico de insuficiência hepática. No entanto, os pacientes com história de doenças hepáticas associadas (por exemplo, hepatite B ou C) foram incluídos também nos estudos, sem qualquer evidência de um risco maior para esses pacientes.

População Geriátrica

Os estudos clínicos de Adynovate não incluíram indivíduos com 65 anos ou mais. A segurança de Adynovate não pôde, portanto, ser analisada separadamente para indivíduos com idade ≥ 65 anos.

Uso na gravidez e lactação

A experiência clínica com Adynovate em mulheres grávidas não está disponível. Estudos de



reprodução animal não foram realizados com Adynovate. Não se sabe se Adynovate pode causar danos fetais, quando administrado a uma mulher grávida, ou pode afetar a capacidade de reprodução.

Não existe informação sobre a presença de Adynovate no leite humano, o efeito no lactente amamentado ou os efeitos na produção de leite.

População Pediátrica

Estudos de segurança e eficácia foram realizados em 91 pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade previamente tratados, que receberam pelo menos uma dose de Adynovate como parte da profilaxia de rotina, tratamento sob demanda de episódios hemorrágicos ou manejo perioperatório.

Adolescentes com idades entre 12 e <18 (n = 25) foram incluídos no ensaio de segurança e eficácia de adultos e adolescentes, e indivíduos com idade <12 anos (n = 66) foram incluídos em um estudo pediátrico.

As crianças tiveram uma taxa semelhante de SAEs / infusão em comparação com os outros grupos etários. No entanto, eles tenderam a ter uma taxa maior de EAs/infusão não graves. Os 4 SAEs em crianças com idade inferior a 12 anos (pancitopenia, neutropenia febril, gastrite, dor abdominal) não foram considerados relacionados com Adynovate. Uma proporção maior de adultos teve EAs do que qualquer outro grupo etário. A maioria dos eventos considerados relacionados pelo patrocinador foram relatados em indivíduos adultos. Uma porcentagem um pouco maior de adolescentes tendeu a ter mais EAs não graves do que os indivíduos dos outros grupos etários.

No geral, não surgiram sinais de segurança inesperados na subpopulação pediátrica.

Eventos imunológicos

Nenhum dos sujeitos expostos a Adynovate na análise integrada desenvolveu um anticorpo inibitório para FVIII de $\geq 0,6$ BU / mL, incluindo:

- 191 indivíduos com ≥ 50 DEs (IC 95%: 0,000 a 0,019)
- 135 indivíduos com ≥ 100 DEs (IC 95%: 0,000 a 0,027)
- 98 indivíduos com ≥ 150 DEs (IC 95%: 0,000 a 0,037)
- 52 indivíduos com ≥ 200 DEs (IC 95%: 0,000 a 0,068)

Os ensaios para a detecção de anticorpos de ligação às proteínas FVIII, PEG-FVIII e PEG foram estabelecidos em conformidade com diretrizes regulatórias recentes (Diretriz sobre avaliação de imunogenicidade de proteínas terapêuticas derivadas da biotecnologia. CHMP / BMWP / 14327/2006) e seguindo os princípios descritos por Whelan et al. Foi utilizada uma abordagem com vários níveis, incluindo um ensaio de rastreio ELISA sensível, seguido de um teste ELISA confirmatório.

Para 3 indivíduos com resultados de anticorpos positivos, com base nos dados anteriores fornecidos (dados de corte 2015-10-15), não foi possível concluir se estes anticorpos eram de natureza transitória ou persistente. Dados adicionais de anticorpos foram disponibilizados para 2 indivíduos, mas não para 1 indivíduo (dados cortados em 2016-03-01):

Para 1 dos indivíduos, nenhuma conclusão final pode ser tirada, porque os dados disponíveis, até a data limite de 01-03-2016, sugerem um padrão inconclusivo, com aumento do título na linha de base PK e diminuição na visita de acompanhamento de 3 meses (antes da data de corte de dados). Mais pontos de tempo são necessários para confirmar se os anticorpos são de natureza transitória ou persistente.

Para outro indivíduo, testes subsequentes do desenvolvimento de anticorpos, no estudo de continuação 261202 foram negativos. Portanto, pode-se concluir que neste indivíduo, o desenvolvimento de anticorpos foi de natureza transitória.

Para outros pacientes, não há mais resultados disponíveis, porque foram retirados do estudo devido à não conformidade com os procedimentos do estudo.

Para todos os 3 indivíduos, a ligação de anticorpos não teve impacto na eficácia, nos parâmetros



farmacocinéticos ou nos EA observados.

De acordo com o conjunto de dados de segurança mais atualizado (março de 2016), a maioria dos indivíduos (238/243) na análise integrada não desenvolveu uma resposta de anticorpos de ligação persistente contra as proteínas FVIII, PEG-FVIII, PEG ou CHO durante os estudos. 5 dos 243 sujeitos (3 no estudo de continuação 261202 e 2 no estudo pediátrico 261203) desenvolveram anticorpos de ligação a PEG, PEG-FVIII ou FVIII no final do estudo, em várias visitas incluindo conclusão do estudo, ou no momento do corte dos dados. Com base nos dados atuais, não se pode tirar conclusões sobre se esses anticorpos são de natureza transitória ou persistente:

- 1 indivíduo desenvolveu anticorpos contra PEG-FVIII
- 1 indivíduo desenvolveu anticorpos contra o FVIII
- 1 O indivíduo foi positivo para anticorpos IgG contra PEG-FVIII na conclusão do estudo 261202 e na sequência no estudo de acompanhamento 261302
- 1 indivíduo desenvolveu anticorpos para PEG-FVIII e PEG que ainda estavam presentes no momento do corte dos dados.
- 1 indivíduo desenvolveu anticorpos contra PEG e PEG-FVIII no momento da conclusão do estudo. Este indivíduo experimentou uma reação de hipersensibilidade sistêmica leve, que estava em associação temporal com os anticorpos IgG/IgM PEG-FVIII e PEG, enquanto ele testou negativo para anticorpos IgE contra FVIII e PEG-FVIII.

No estado atual, nenhuma conclusão final sobre a persistência de anticorpos pode ser tirada para os cinco indivíduos mencionados acima. Para um sujeito no estudo pediátrico (261203-524001) não pode ser excluída uma associação temporal com um EA relacionado a Adynovate.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Nove indivíduos descontinuaram devido a um EA. Estes incluem 4 indivíduos do estudo concluído 261201 (estudo Pivotal), 1 indivíduo do estudo 261204 (estudo cirúrgico) e 3 indivíduos do estudo em curso 261302 (estudo de continuação). Nenhum destes indivíduos foi descontinuado devido a um evento adverso considerado relacionado com Adynovate pelo requerente. 1 paciente do estudo 261203 (PUP) em curso foi descontinuado devido a um AE (Hipersensibilidade), considerado relacionado ao Adynovate pelo investigador e pelo requerente.

Nenhum indivíduo no estudo 261101 (estudo de Fase 1), ou no estudo 261202 (estudo Pediátrico) descontinuou o tratamento devido a um EA.

Discussão sobre segurança clínica

O programa de desenvolvimento clínico da Adynovate está em conformidade com a atual diretriz relativa às Diretrizes para Produtos Medicinais para Uso Humano (CHMP) na investigação clínica de produtos FVIII derivados de plasma humano e recombinante.

Um primeiro estudo prospectivo, aberto, cruzado, com escalonamento de dose (estudo 261101) foi realizado para avaliar os parâmetros de segurança e farmacocinética de doses únicas de Adynovate. O estudo foi realizado em pacientes previamente tratados (PTPs) adultos com hemofilia A grave (FVIII <1%). Este estudo da fase 1 incluiu um total de 19 PTP adultos avaliáveis. Com base nos resultados do estudo de fase 1, foi realizado o estudo aberto de fase 2/3, multicêntrico, não randomizado, principal (estudo 261201) em PTPs masculinos adultos e adolescentes com hemofilia A grave para avaliar parâmetros de eficácia, a segurança e farmacocinética de Adynovate e para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), em indivíduos que usam um regime de dosagem profilático, ou um regime de tratamento sob demanda. O estudo incluiu 138 sujeitos avaliáveis.

Um estudo em PTPs pediátricos <12 anos (estudo 261202) foi iniciado apenas após os dados de 20 PTPs ≥12 anos de idade que tinham sido tratados por ≥50 dias de exposição (DEs) e os dados PK de pelo menos 12 PTPs ≥12 anos de idade tornaram-se disponíveis no estudo principal 261201. O estudo multicêntrico de fase 3, prospectivo, não controlado, avaliou PK,



eficácia hemostática, segurança, imunogenicidade e HrQoL de Adynovate e incluiu 66 pacientes pediátricos que receberam tratamento profilático.

Um estudo está atualmente em andamento:

- Estudo 261203 (PUP): Um estudo para avaliar a segurança e a imunogenicidade em pacientes previamente não tratados (PUPs) com <6 anos de idade, e

Um número adequado de indivíduos com PTP foi incluído para avaliar o perfil de segurança da Adynovate. Adynovate foi bem tolerado em 243 PTPs com hemofilia A grave de 6 estudos completos (261101, (261302, 261204, 261201, 261303 e 261202) e 1 em curso (261203) que foram tratados com Adynovate para profilaxia, episódios hemorrágicos e tratamento perioperatório, ou que receberam uma dose única para uma avaliação farmacocinética.

Cento e oitenta e oito indivíduos foram tratados a longo prazo com Adynovate, iniciando o tratamento no estudo de fase 1, estudo principal, no estudo pediátrico e no estudo cirúrgico, e continuando no estudo de continuação em curso (março de 2016).

Os dados da linha de base mostram que a maioria dos participantes era branca. No ensaio pediátrico houve menos indivíduos com articulações-alvo e artralgia em comparação com os indivíduos adultos, o que é esperado.

Um paciente anteriormente não tratado (PUP) no estudo 261203 apresentou 2 EAs relacionados com Adynovate (erupção cutânea ligeira e uma reação de hipersensibilidade sistêmica ligeira). Embora ambos os EAs tenham sido resolvidos, o sujeito foi retirado do estudo.

A parte de segurança da bula foi adaptada em conformidade de modo a incluir a “Hipersensibilidade” e “erupção cutânea”.

Nenhum dos pacientes desenvolveu anticorpos inibitórios para o FVIII de $\geq 0,6$ BU/mL. Não se desenvolveram anticorpos de ligação persistentes a FVIII, PEG-FVIII ou PEG. Seis indivíduos (estudo 261202 / estudo 261302/ estudo 261303) apresentaram anticorpos no momento do corte de dados. Para um indivíduo no estudo PUP (261203-524001) não foi possível excluir uma associação temporal com um EA relacionado a Adynovate. O requerente alega que não foi observada qualquer relação causal de anticorpos com EAs ou ocorrência aumentada de episódios hemorrágicos espontâneos. “Anticorpos anti-PEG FVIII” foram adicionados como um risco potencial importante como parte da especificação de segurança no PGR.

Um evento trombótico leve foi identificado, mas isso não foi considerado relacionado ao Adynovate pelo investigador e pelo requerente. Isso foi considerado aceitável. Não houve tendências ao longo do tempo para a bioquímica clínica, hematologia e parâmetros lipídicos ou para sinais vitais.

Um total de 46 eventos adversos graves em 29 indivíduos foi relatado. Nenhum dos quais considerado relacionado com Adynovate, conforme avaliado pelo investigador e pelo requerente. O perfil de segurança para a população pediátrica não levantou preocupações de segurança, em comparação com adolescentes e adultos incluídos nos estudos.

Os eventos adversos comuns avaliados como relacionados pelo requerente (em $\geq 1\%$ dos indivíduos) foram cefaleia (2,1%) e náusea (0,9%). Isto é comparável com o perfil de segurança reportado do Advate e está refletido na bula.

3.3.6. Dados Pós-comercialização

ADYNOVATE foi licenciado nos EUA em novembro de 2015, no Japão em março de 2016, Porto Rico em outubro de 2016, Canadá em novembro de 2016, Austrália em março de 2017 e Colômbia em setembro de 2017. ADYNOVATE foi autorizado para comercialização (sob o nome comercial ADYNOVATE/ADYNOVI) na Coreia do Sul em janeiro de 2018, Taiwan em abril de 2018, Área Econômica Europeia em janeiro de 2018 e Suíça em fevereiro de 2018.

A exposição mundial estimada dos pacientes a ADYNOVATE é de 2055 (663 com uso de tratamento sob demanda e 1392 com uso de tratamento profilático) pacientes-anos



cumulativamente desde o lançamento até a data limite para a atualização de segurança mais recente (12 maio de 2018). Um total cumulativo global de 558.353.257 UI de ADYNOVATE foi distribuído comercialmente mundialmente, 105.426,6 UI para tratamento sob demanda e 351.039,5 UI para profilaxia de sangramento, conforme estimado com base em dados de estudos clínicos.

Durante intervalos de relato de segurança anteriores (de 13 novembro de 2015 a 12 maio de 2017), com base na análise de dados de estudos clínicos em andamento, diarreia, náusea, dor de cabeça, rubor, erupção cutânea, eventos de hipersensibilidade e desenvolvimento de inibidor foram adicionados às ADRs (reação adversa ao medicamento) para ADYNOVATE. Não foram realizadas medidas relacionadas à segurança pela detentora da autorização para comercialização, patrocinador, autoridades regulatórias, comitês de monitoramento de dados ou comitês de ética, e não foram realizadas alterações às Informações Principais de Segurança da Empresa de ADYNOVATE durante o período de relato de segurança mais recente (13 novembro de 2017 a 12 maio de 2018).

Após a data de corte de limite de dados para o ISS (1 março de 2018), os dados preliminares sobre 6 casos de desenvolvimento de inibidor de FVIII foram recebidos de estudos de intervenção em andamento: 5 do estudo em andamento em PUP 261203 e 1 do estudo em andamento PROPEL 261303.

3.3.7. Avaliação de risco/benefício

Efeitos favoráveis

Os parâmetros PK alterados de Adynovate foram caracterizados em comparação direta com sua molécula mãe, Advate. No estudo principal, a meia-vida média de Adynovate foi de 14,30 horas e a de Advate 10,40 horas com o teste de estágio único em 26 pacientes. Em geral, a AUC, T1/2 e MRT foram maiores e a depuração e Vss menores para Adynovate, enquanto a recuperação incremental pareceu ser semelhante para os dois produtos. A razão média entre a coagulação em 1 etapa e os ensaios cromogênicos para estimativa dos níveis de atividade do FVIII foi relativamente semelhante para Advate (0,89) e Adynovate (0,81).

Um total de 243 indivíduos recebeu pelo menos uma dose de Adynovate. A população de pacientes investigada era multinacional e incluiu 66 crianças tratadas anteriormente (0 a <12 anos), 6 PUPs (<6 anos), adolescentes (26 adolescentes entre 13 e 17 anos) e 145 adultos que sofriam de hemofilia grave A definida como níveis de FVIII <1%. O estudo central 261201 foi um estudo aberto, não randomizado, com dois braços de tratamento, um com regime profilático com Adynovate na dose de 45 ± 5 UI/kg duas vezes por semana ($n = 120$) e um braço com tratamento por demanda na dose de 10 a 60 UI/kg ($n = 17$). As taxas médias de sangramento baseadas em estimativas de um modelo de regressão binomial negativo (4,3 e 43,4 no braço de profilaxia e no braço sob demanda, respectivamente) confirmam o efeito benéfico da profilaxia com Adynovate. O estudo pediátrico 261202 foi um estudo aberto, de braço único, com 66 indivíduos com hemofilia A grave divididos em duas coortes etárias; <6 anos ($n = 32$) e 6 a <12 anos ($n = 34$). Os indivíduos deveriam receber tratamento profilático com 50 ± 10 UI/kg de peso corporal duas vezes por semana. A estimativa pontual para a média do ABR foi de 2,37 na coorte <6 anos, 3,75 na coorte de 6 a 12 anos e 3,04 no total de ambas as faixas etárias.

Com relação à eficácia hemostática no tratamento de eventos hemorrágicos, em 93,1% dos sangramentos no braço profilático e em 96,6% dos episódios hemorrágicos no braço sob demanda, a resposta ao Adynovate foi classificada como excelente ou boa. 81,3% no grupo profilático e 88,1% no braço sob demanda foram controlados por 1 injeção e 13,5% e 9,1% por 2 injeções. A quantidade média de Adynovate necessária para o tratamento de um sangramento foi de ~ 30 UI / kg. No total, 591 eventos hemorrágicos foram tratados com Adynovate no estudo principal. No estudo pediátrico, 70 episódios de sangramento tratados ocorreram. Para 90% dos episódios hemorrágicos na população geral, a resposta ao Adynovate foi classificada



como excelente ou boa, com 96% para crianças mais novas e 86,6% para crianças mais velhas. No geral, 82,9% foram controlados por 1 injeção (88% em crianças mais jovens e 80% em crianças mais velhas) e 8,6% por 2 injeções (12% e 6,7%). A quantidade média de Adynovate necessária para o tratamento de um sangramento foi de ~ 46 UI / kg em ambas as coortes de idade.

A cirurgia de grande porte é um modelo desafiador para estabelecer a eficácia hemostática de um novo fator de coagulação. No ensaio cirúrgico dedicado 261204, a eficácia de Adynovate durante e após a cirurgia foi investigada em 21 procedimentos cirúrgicos principais e 5 menores em 21 indivíduos. Todas as cirurgias foram avaliadas como excelentes ou boas pelo cirurgião. A perda sanguínea máxima intraoperatória real foi inferior à perda prevista para indivíduos saudáveis.

Incertezas e limitações sobre efeitos favoráveis

Do ponto de vista metodológico, para o estudo central 261201, a comparação com o braço de tratamento sob demanda, representa uma comparação não aleatória, com uma população de pacientes diferente e a interpretação de uma 'redução' do ABR de pelo menos 50% dessa comparação é inadequada. No entanto, o requerente forneceu análises adicionais sobre o ABR, a fim de permitir uma avaliação mais aprofundada da eficácia profilática do Adynovate. Isso incluiu uma análise no braço do tratamento das taxas de sangramento individuais em estudo e pré-estudo, usando um modelo de regressão binomial negativa repetida, considerando a estrutura de dados repetidos nos indivíduos. Além disso, análises de subconjunto que comparam taxas de sangramento na profilaxia com Adynovate, com pacientes sob tratamento Adynovate sob demanda, ambas restritas a pacientes anteriormente sob tratamento sob demanda, bem como a taxa de sangramento sob profilaxia Adynovate ao comparar pacientes anteriormente em tratamento sob demanda a pacientes já previamente em profilaxia forneceu suporte para a conclusão da eficácia de Adynovate.

Para o estudo pediátrico, 261202 ABRs foram calculados usando um modelo de regressão binomial negativa. No entanto, isso foi considerado apropriado. As estimativas para os ABRs foram calculadas usando pesos proporcionais às frequências das variáveis de classificação observadas no estudo, em vez de usar a parametrização padrão de coeficientes iguais entre os efeitos da classificação. Isso se relaciona à pergunta sobre o que deve ser estimado, e concordasse que essa ponderação proporcional represente uma abordagem razoável neste estudo, pois a população do estudo é considerada representativa da população-alvo.

Nenhum paciente > 65 anos de idade foi incluído nos estudos. Contudo, não há razão para esperar um perfil de eficácia diferente em pacientes idosos com hemofilia em comparação com a população estudada.

Efeitos desfavoráveis

Adynovate foi bem tolerado em 243 PTPs com hemofilia A grave em 6 estudos concluídos (261302, 261101, 261204, 261303, 261201 e 261202) e 1 em curso, (261203) que foram tratados com Adynovate para profilaxia, episódios hemorrágicos e tratamento perioperatório, ou que receberam uma dose única para uma avaliação farmacocinética. Os eventos adversos mais comuns são dor de cabeça, diarreia, náusea e erupção cutânea.

Não houve EAs de reações alérgicas considerados como associados ao Adynovate. Houve 1 EA de urticária no estudo 261202 em um paciente com predisposição alérgica, conhecida e não houve recorrência de urticária apesar da exposição contínua. 1 EA de uma reação de hipersensibilidade e 1 EA de erupção cutânea foram identificados em 1 paciente do estudo PUP relacionado ao Adynovate e o sujeito foi retirado do estudo. Foram relatados dois casos de reações de hipersensibilidade, um no Estudo 261302 (estudo de continuação, sujeito a predisposição alérgica com sintoma ainda em andamento) e um no Estudo 261303 (estudo PROPEL, sujeito com alergia a medicamentos relatada que foi resolvida até o momento do corte de dados). É sabido que produtos FVIII podem causar reações de hipersensibilidade e



isso está descrito na bula do produto. Além disso, a hipersensibilidade à substância ativa, à molécula parental octocogue alfa ou a qualquer um dos excipientes foi adicionada como contra-indicação na bula.

Incertezas e limitações sobre efeitos desfavoráveis

A empresa foi questionada pela Anvisa sobre a segurança do uso do Adynovate em crianças menores de 12 anos, dado ao maior desenvolvimento dos órgãos e tecidos nesta fase da vida e a proibição da indicação do produto para crianças abaixo de 12 anos pela Agência Europeia. A empresa justificou o risco como insignificante diante dos seguintes fatos: Os principais fatores que determinam a acumulação e a vacuolização são 1) tamanho do PEG (≥ 40 kDa), 2) alta exposição cumulativa e 3) o perfil de distribuição da proteína conjugada. O risco de acúmulo e vacuolização de PEG em pacientes tratados com ADYNOVATE é considerado baixo devido ao PEG de baixo peso molecular utilizado na fabricação de ADYNOVATE, à baixa exposição cumulativa esperada durante o uso da vida em ADYNOVATE e ao fato de o FVIII não ser amplamente distribuído nos tecidos.

Não se projeta que, o risco de efeitos adversos possa ser maior em crianças do que em adultos, uma vez que o desenvolvimento do plexo coroide e dos rins nas espécies animais e humanas é considerado completo no nascimento ou logo após o nascimento.

Além disso, recentemente, um artigo foi publicado para abordar preocupações sobre a exposição ao PEG especificamente na população pediátrica (Stidl 2018), tendo sido demonstrado que existe uma ampla gama de exposição ao PEG, seja na forma conjugada, derivada ou excipiente. Notavelmente, a exposição anual estimada ao PEG a partir do ADYNOVATE é comparável ou inferior à exposição ao PEG com outros produtos FVIII em que o PEG é usado como excipiente. Não foram encontrados padrões de eventos adversos atribuíveis ao PEG para nenhum desses produtos, incluindo possíveis eventos adversos renais, neurológicos ou hepáticos. As análises sugeriram que a população pediátrica teve exposição substancial ao PEG por várias décadas, sem evidência de consequências adversas.

Os resultados dos estudos clínicos, demonstraram que o tratamento foi bem tolerado na profilaxia e tratamento de episódios hemorrágicos, inclusive para uso a longo prazo (com cumulativamente 3565 dias de exposição no estudo 261202 e outros 45310 dias acumulados de exposição no estudo 261302) em pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com hemofilia grave A. O perfil de segurança foi comparável ao ADVATE e outros produtos de substituição convencionais do FVIII, incluindo um perfil imunogênico, sem desenvolvimento de inibidores. Especificamente, não foi observada diferença na incidência ou gravidade de EAs relacionados ao sistema nervoso ou rins, em comparação com o ADVATE, após o tratamento por até 2,8 anos.

Desta forma a empresa não acredita haver risco maior em crianças que em adultos no desenvolvimento de vacuolização em tecidos e órgãos.

Cinco indivíduos (3 no estudo 261202 e 2 no estudo 261302) tinham anticorpos PEG-FVIII, FVIII ou PEG no momento do corte de dados. No entanto, ainda não é possível chegar a uma conclusão final sobre a persistência ou transitoriedade de anticorpos de ligação. "Anticorpos anti-PEG FVIII" foi adicionado como um risco potencial importante como parte da especificação de segurança no RMP.

Avaliação benefício-risco e discussão

Importância de efeitos favoráveis e desfavoráveis

A quantidade de experiência no tratamento de sangramentos e profilaxia dos estudos realizados é considerada suficiente para concluir que as propriedades hemostáticas do Adynovate são consistentes com o que geralmente é observado para outras preparações de FVIII. As principais diferenças observadas nas taxas de sangramento entre os pacientes em profilaxia e o número limitado de pacientes em tratamento sob demanda são as esperadas e estão alinhadas com o que foi observado em estudos de preparações aprovadas para FVIII.



Além da demonstração de taxas de sangramento reduzidas, o requerente demonstrou uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a molécula correspondente não-peguiada de rFVIII, com uma meia-vida prolongada resultante (em média 50% em média) em adolescentes e adultos. A eliminação prolongada permitiu a administração menos frequente em vários indivíduos da população de hemofilia grave estudada. A diferença entre as administrações três ou duas vezes por semana pode não parecer impressionante, mas 50 infusões a menos ao longo de um ano provavelmente são apreciadas por muitos pacientes. Para outros pacientes, p.ex. em pacientes fisicamente ativos, pode ser mais importante atingir níveis mínimos mais altos sem alterar a frequência de administração.

A administração regular de Adynovate foi capaz de resolver as articulações-alvo: ao longo de ambos os estudos (261201, 261302 ambos em PTPs ≥ 12), para 51 indivíduos tratados duas vezes por semana com Adynovate por ≥ 18 meses, 36/51 pacientes relataram 89 articulações-alvo na linha de base. Após 18 meses consecutivos de profilaxia, duas vezes por semana com Adynovate, 75/89 articulações-alvo foram resolvidas.

Os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, diarreia, náusea e erupção cutânea. A natureza e a frequência dos eventos adversos não causam preocupação e não revelam sinais de segurança inesperados.

Com base nas evidências apresentadas no dossiê de registro, um possível impacto do acúmulo de PEG na função dos tecidos/órgãos afetados após tratamento a longo prazo pode ser excluído com razoável segurança. Dados de segurança disponíveis derivados de ensaios clínicos com o Adynovate, embora limitados em relação ao número de pacientes, duração do tratamento e ausência de monitoramento específico para eventos adversos associados ao PEG, não revelam sinais que indiquem efeitos negativos do acúmulo de PEG.

Avaliação risco-benefício

Relativamente aos dados clínicos e pré-clínicos, os efeitos benéficos do Adynovate no que diz respeito à sua capacidade de substituir o fator VIII funcional e, assim, prevenir e tratar eventos hemorrágicos e permitir grandes cirurgias em pacientes com hemofilia grave, foram demonstrados satisfatoriamente em um intervalo de tratamento aprimorado em comparação com os produtos convencionais FVIII. Além disso, níveis mínimos na faixa de hemofilia leve ou mesmo indivíduos saudáveis podem ser alcançados durante a maior parte do intervalo de tratamento, o que pode ser uma vantagem específica do Adynovate, pois é provável que tenha um impacto benéfico nas articulações-alvo, preserve a função articular e menor morbidade e consequências ortopédicas a longo prazo.

Com base nos dados de ensaios clínicos com Adynovate e nos dados de segurança de produtos peguiados aprovados para uso crônico, foi concedida a aprovação de Adynovate para o tratamento e profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.6979.0024 para o medicamento Adynovate no Diário Oficial de União nº 008 em 13/01/2020, através da Resolução-RE nº 63 de 09/01/2020.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, entre outras normativas relacionadas.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.