



R1

20/11/2018

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: Biológico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA solicitou o registro do produto **IDELVION®** (alfa-albutrepenonacogue) - pó para solução injetável, nas concentrações: 250 UI, 500 UI, 1000 UI e 2000 UI na vigência da RDC nº 55/2010.

Cada frasco ampola contém 250 UI / 500 UI / 1000 UI ou 2000 UI de alfa-albutrepenonacogue.

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, manitol, sacarose e ácido clorídrico (em pequena quantidade para ajuste do pH). Diluente: água para injetáveis.

Apresentações registradas:

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

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

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

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



1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição e de uso adulto e pediátrico (idade acima de 1 ano).

a) Indicações terapêuticas

Este medicamento é indicado para o tratamento e profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia B (deficiência congênita do fator IX), incluindo o controle e a prevenção de sangramento em ambientes cirúrgicos.

b) Modo de administração e posologia

O medicamento deve ser administrado por via intravenosa (IV).

A dose e a duração da terapia de reposição dependem da gravidade da deficiência do fator IX, da localização e da extensão do sangramento, da condição clínica e da resposta do paciente.

O número de unidades de fator IX administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão atual da OMS para produtos de fator IX. Uma Unidade Internacional (UI) de atividade do fator IX é equivalente à quantidade de fator IX em um mL de plasma humano normal. A atividade do fator IX no plasma é expressa tanto em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) quanto em Unidades Internacionais (relativa a um Padrão Internacional para o fator IX no plasma).

I) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose necessária de fator IX baseia-se na observação empírica de que se espera que 1 Unidade Internacional (UI) de fator IX por kg de peso corporal seja capaz de aumentar o nível circulante de fator IX em uma média de 1,3 UI/dL (1,3% do normal) em pacientes ≥ 12 anos de idade e de 1,0 UI/dL (1,0% do normal) em pacientes < 12 anos de idade. A dose necessária é determinada utilizando as seguintes fórmulas:

$$\text{Dose necessária (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado do fator IX (\% do normal ou UI/dL)} \times \{ \text{recíproca da recuperação observada (UI/kg por UI/dL)} \}$$

$$\text{Aumento esperado do fator IX (UI/dl ou \% do normal)} = \text{Dose (UI)} \times \text{Recuperação (UI/dL por UI/kg)} / \text{peso corporal (kg)}$$

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em relação à efetividade clínica em cada caso individualmente.

Para a determinação da dose de manutenção adequada, deve-se considerar a meia-vida prolongada do produto.

Pacientes < 12 anos de idade

Para uma recuperação de 1 UI/dL por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator IX (UI/dL)} \times 1 \text{ dL/kg}$$



Pacientes ≥ 12 anos de idade

Para uma recuperação de 1,3 UI/dL por 1 UI/kg, a dose é calculada da seguinte forma:

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator IX (UI/dL)} \times 0,77 \text{ dL/kg}$$

A tabela a seguir pode ser utilizada para orientar a dose para controle e prevenção de episódios de sangramento e em cirurgia:

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível requerido de fator IX (%) (UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração da terapia (dias)
Hemorragia Hemartrose leve ou moderada, sangramento muscular (exceto iliopsoas) ou sangramento oral	30 - 60	Uma única dose deve ser suficiente para a maioria dos sangramentos. Dose de manutenção após 48 - 72 horas se houver mais evidências de sangramento.
Grave Hemorragias causando risco à vida, sangramento muscular profundo incluindo iliopsoas	60 - 100	Repetir a cada 48 - 72 horas na primeira semana, e depois dose de manutenção semanal até o sangramento parar e a cicatrização ser alcançada.
Cirurgias de pequeno porte Incluindo extração de dente sem complicações	50 - 80 (nível inicial)	Uma única dose pode ser suficiente para a maioria das cirurgias de pequeno porte. Se necessário, uma dose de manutenção pode ser administrada após 48 - 72 horas até parar o sangramento e a cicatrização ser alcançada.
Cirurgias de grande porte	60 - 100 (nível inicial)	Repetir a cada 48 - 72 horas na primeira semana, e depois dose de manutenção 1 - 2 vezes por semana até parar o sangramento e a cicatrização ser alcançada.

II) Profilaxia

Na profilaxia de rotina, para prevenir sangramentos em pacientes com hemofilia B, os esquemas recomendados são 25 a 40 UI/kg uma vez por semana. Pacientes bem controlados neste regime podem ter o esquema alterado para 50 a 75 UI/kg a cada 14 dias. O esquema posológico deve ser ajustado com base na condição clínica e na resposta do paciente.

Pacientes previamente não tratados

A segurança e eficácia de **IDELVION®** em pacientes previamente não tratados ainda não foram estabelecidas.

População pediátrica

Os dados atualmente disponíveis estão descritos no subitem **Propriedades farmacocinéticas** da bula para o profissional de saúde.

Para a profilaxia de rotina, a posologia recomendada para pacientes pediátricos é a mesma dos adultos. O esquema de administração deve ser ajustado com base na condição clínica e na resposta individual do paciente.



Idosos

A posologia e o modo de administração em pessoas idosas (> 65 anos) não foram determinados em estudos clínicos.

Monitoramento de inibidores

Monitore os pacientes em relação ao desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver também item 5. **Advertências e Precauções** da bula para o profissional de saúde.).

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
AbbVie Bioresearch Center	Rua Research (Research Drive) nº 100 - Worcester - Massachussets	Estados Unidos da América	Fabricante do intermediário do princípio ativo (BDI).
CSL Behring GmbH	Rua Emil-von-Behring, nº 76 – 35041 - Marburg	Alemanha	Fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico terminado e do diluente Embalagem primária e secundária.

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

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

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de confirmação da sequência de proteína (estrutura primária) e de ligações dissulfeto (estrutura secundária), avaliação da estrutura de ordem superior, modificações pós-translacionais (PTM), atividade específica molar, ligação da porção da Albumina ao receptor de Fc neonatal (FcRn), ligação a FVIIIa e formação do complexo da tenase, ativação de FX por FIXa, ativação do FIX por FXIa, ativação do FIX por TF/FVIIa, geração de trombina (no plasma deficiente em FIX) iniciada pela via intrínseca, geração de trombina (no plasma deficiente em FIX) iniciada pela via extrínseca e inativação do FIXa por Antitrombina III/heparina.

Os dados são consistentes com a estrutura química designada.

Para o teste de Aparência (inspeção visual), o controle de qualidade da substância ativa atende à monografia da Farmacopeia Europeia. Para o teste de pH (potenciometria), o controle atende a monografia da Farmacopeia Europeia bem como da Japonesa e USP.



Para os demais testes, o controle de qualidade da substância ativa atende a especificações internas.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade da substância ativa.

As validações dos métodos analíticos foram realizadas na CSL Behring GmbH e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

A substância ativa é estável por até 24 meses em temperatura $\leq -65^{\circ}\text{C}$, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, testes de degradação forçada com a substância ativa demonstraram sensibilidade a luz.

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

Para o teste de Umidade residual por titulação de Karl Fischer, o controle de qualidade do produto terminado atende às monografias das Farmacopeias Europeia e USP. O teste de Esterilidade atende às monografias da Farmacopeia Europeia, USP/ CFR e Japonesa/MRBPJ. Para ambos os testes o controle de qualidade é complementado com testes que foram objeto de desenvolvimento interno pela empresa.

Para os testes de Partículas sub-visíveis por detecção de dispersão de luz, Aparência por inspeção visual (bolo liofilizado), Uniformidade de dose unitária, Aparência por inspeção visual (tempo de dissolução), Aparência por inspeção visual (aparência após reconstituição), Osmolalidade por depressão do ponto de congelamento e pH por potenciometria (pH após reconstituição), o controle de qualidade do produto terminado atende às monografias das Farmacopeias Europeia, Japonesa, Japonesa/MRBPJ, CP e USP.

Para os demais testes, o controle de qualidade do produto terminado atende às especificações internas.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do produto. As validações dos métodos analíticos foram realizadas pela CSL Behring GmbH e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é acondicionado em frasco-ampola de vidro transparente (embalagem primária).

Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade para o produto, de 36 meses sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C).

Após reconstituição, o produto deve ser utilizado imediatamente.



3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação.

O **IDELVION[®]** (alfa-albutrepenonacogue) é um fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina (rIX-FP) que substitui de forma eficaz o fator IX de coagulação ausente, que é necessário para a hemostasia, e fornece intervalos de administração mais longos. O prolongamento da meia-vida de **IDELVION[®]** e a melhor exposição sistêmica são obtidos por meio da fusão com a albumina recombinante, a qual apresenta meia-vida intrínseca longa. A albumina é uma proteína transportadora natural e inerte no plasma, com uma longa meia-vida de cerca de 20 dias, que não está envolvida na defesa imunológica ou na resposta imune. A fusão genética do fator IX de coagulação recombinante com a albumina prolonga a meia-vida do fator IX.

O **IDELVION[®]** permanece intacto na circulação até o fator IX ser ativado, momento em que a albumina é clivada, liberando o fator IX ativado (FIXa), quando este é necessário para a coagulação.

3.2. Estudos não clínicos

3.2.1. Introdução

A alfa-albutrepenonacogue é uma proteína purificada produzida por tecnologia de DNA recombinante, gerada pela fusão genética de albumina recombinante ao fator IX de coagulação recombinante. A fusão genética do cDNA da albumina humana com o cDNA do fator IX de coagulação humana permite que a proteína seja produzida como uma única proteína recombinante e assegura a homogeneidade do produto, evitando a conjugação química. A porção do fator IX recombinante é idêntica à forma alélica Thr148 do fator IX derivado do plasma. O fator de ligação sujeito a clivagem que fica entre as moléculas do fator IX recombinante e da albumina é derivado do “peptídeo de ativação” endógeno no fator IX nativo.

O programa de desenvolvimento não clínico para **IDELVION[®]** foi desenhado para demonstrar a eficácia potencial do **IDELVION[®]**, permitir testes seguros em estudos clínicos e para apoiar sua administração em pacientes com Hemofilia B. O programa de estudo não clínico consistiu em estudos de farmacodinâmica primária, farmacologia de segurança, farmacocinética, bem como toxicologia de dose única e repetida.

3.2.2. Farmacologia

Uma investigação farmacodinâmica inicial realizada *in vitro* para identificar espécies de teste farmacologicamente relevantes indicou que rIX-FP é farmacologicamente ativo em macacos cynomolgus, ratos e coelhos com efeitos em aPTT superiores ou comparáveis aos efeitos observados no plasma humano. Os estudos farmacodinâmicos *in vivo* foram realizados em duas espécies animais deficientes em FIX, isto é, camundongos e cães deficientes em FIX. Em cães com hemofilia B, rIX-FP (100 UI/kg IV) demonstraram uma redução do TTPa e do tempo de coagulação do sangue total (WBCT). A administração IV de 50, 100 e 200 UI/kg de rIX-FP, respectivamente, a camundongos deficientes em FIX revelou uma redução significativa e dependente da dose da perda de sangue total, tempo para hemostasia e aPTT em comparação com o grupo controle.

Não foram realizados estudos farmacológicos secundários, o que é considerado aceitável com base no tipo de produto.

Em termos de farmacologia de segurança, os efeitos da administração de rIX-FP nas funções pulmonares (p. ex., taxa de respiração, volume corrente e volume minuto) foram investigados em ratos



conscientes usando pletismografia. Não foram observados efeitos do tratamento com rIX-FP nos parâmetros respiratórios (NOAEL 500 UI/kg) neste estudo. A avaliação farmacológica de segurança dos efeitos no sistema cardiovascular foi coberta pelo estudo de toxicologia de dose repetida em macacos cynomolgus. Em resumo, a eletrofisiologia das medições cardíacas, da pressão arterial e das medidas de frequência de pulso foram consideradas não afetadas pelo tratamento com rIX-FP. Os potenciais efeitos no sistema nervoso central foram avaliados durante os estudos de toxicidade de dose única em ratos e macacos cynomolgus, bem como durante os estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos cynomolgus com base em observações clínicas, bem como avaliações macroscópicas e histopatológicas. Em todos estes estudos não foram observados sinais de efeitos tóxicos no sistema nervoso central.

O tipo e a quantidade de estudos farmacológicos de segurança são considerados suficientes. A inclusão de parâmetros de farmacologia de segurança em estudos de toxicidade de dose repetida é o processo mais tecnologicamente avançado. A avaliação da farmacologia de segurança em termos de sistema cardiovascular, respiratório e nervoso central obviamente não revelou preocupações de segurança sobre o uso de rIX-FP dentro da faixa de administração pretendida.

3.2.3. Farmacocinética

A fim de avaliar a farmacocinética do rIX-FP, foi realizado um estudo com administração intravenosa única em macacos e em cães com hemofilia B. Em termos de meia-vida prolongada do rIX-FP os níveis de antígeno revelam resultados favoráveis.

A fim de avaliar a biodistribuição tecidual de rIX-FP, um estudo quantitativo de autorradiografia de corpo inteiro (QWBA) foi conduzido em ratos. Neste estudo foi demonstrado que a distribuição tecidual de [3H]-rIX-FP e [3H]-BeneFIX era comparável, ambos penetrando predominantemente em tecidos bem vascularizados e/ou órgãos de excreção, enquanto a biodistribuição de [3H]-albumina parecia ser diferente. A noção de meia-vida tecidual prolongada de [3H]-rIX-FP devido à fusão de albumina foi corroborada, pois radioatividade derivada de [3H]-rIX-FP e [3H]-albumina foi detectada

ao longo de 120 horas, enquanto a radioatividade associada com [3H]-BeneFIX só foi detectável ao longo de 24 horas. Estes resultados apoiam a noção de que rIX-FP possui uma meia-vida prolongada. Outras análises cinéticas foram realizadas como parte das avaliações de toxicidade de dose única e de dose repetida em ratos e macacos.

3.2.4. Toxicologia

Em termos de toxicologia, três estudos de toxicologia de dose única e dois de dose repetida foram realizados. Ratos e macacos foram selecionados porque representam os animais padrão para estes tipos de investigações toxicológicas e o rIX-FP mostrou ser farmacologicamente ativo nestas espécies. Uma única injeção intravenosa em bólus de rIX-FP em doses de até 500 UI/kg foi bem tolerada em macacos cynomolgus e ratos sem alterações toxicologicamente significativas. O NOAEL foi considerado como sendo 500 UI/kg para ambas as espécies.



Um estudo de toxicidade adicional em ratos após uma única administração intravenosa da alta dose (500 UI/kg), incluindo uma análise toxicocinética, foi realizado e pôde-se concluir que não houve toxicidades significativas em qualquer material em escala piloto ou em escala comercial.

A administração de rIX-FP por injeções intravenosas em 28 dias consecutivos em doses de até 500 UI/kg/dia foi bem tolerada em ratos, sem resultados indicativos de toxicidade adversa e um NOAEL de 500 UI/kg foi considerado sob as condições deste estudo. O mesmo foi observado após doses repetidas em macacos cynomolgus, levando a um NOAEL de 500 UI/kg.

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos mostraram que o rIX-FP provocou uma forte resposta imune na maioria dos animais, caracterizada pela formação de anticorpos anti-medicação (ADA) neutralizantes contra o rIX-FP. O número de animais positivos para ADA aumentou com o número de ocasiões de administração e o nível de dose, resultando em níveis de exposição reduzidos, conforme indicado por reduções na AUC e Cmax em animais positivos para ADA.

Para avaliar o potencial risco de genotoxicidade, dois estudos *in vitro* com rIX-FP foram conduzidos, isto é, o teste de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) e o teste de aberração cromossômica em linfócitos humanos. Nenhum dos testes mostrou evidências de atividade mutagênica.

Investigações de tolerância local foram incluídas nos estudos de toxicidade de dose única e dose repetida em ratos e macacos. Além disso, um estudo de tolerância local separado foi realizado em coelhos sem sinais locais ou sistêmicos de reação ao tratamento, levando à conclusão geral de que rIX-FP foi bem tolerado localmente após injeções intravenosas repetidas em bólus em rato e macaco cynomolgus e após uma única administração intravenosa, intra-arterial e perivenosa a coelhos.

O potencial trombogênico do rIX-FP foi avaliado usando um modelo de estase de Wessler modificado em coelhos, um modelo padrão para investigar a trombogenicidade. Neste estudo não houve indicação de atividade trombogênica nas três doses de rIX-FP testadas, isto é, 75 UI/kg, 150 UI/kg e 500 UI/kg.

Os estudos de carcinogenicidade não foram apresentados e não são necessários uma vez que as proteínas no rIX-FP (fator IX humano e albumina humana) são proteínas de ocorrência natural no corpo humano. Pelas mesmas razões, uma justificativa para a omissão de estudos sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento é reconhecida. No entanto, as investigações macro e histopatológicas dos órgãos reprodutores masculinos e femininos foram incluídas nos estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida (ratos e macacos), com o resultado de que não houve resultados indicativos de toxicidade adversa. Além disso, não há necessidade de realizar estudos sobre toxicidade embrionária e desenvolvimento fetal, já que a população de pacientes é masculina. Com base na ocorrência rara de hemofilia B em mulheres, a experiência relativa à utilização do rIX-FP durante a gravidez não está disponível. Estudos de reprodução animal não foram realizados com rIX-FP. Entretanto, rIX-FP deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação apenas se for claramente indicado.

Não há informação sobre os efeitos do rIX-FP na fertilidade.

Não foram realizadas investigações sobre a carcinogenicidade e toxicologia reprodutiva.

De modo geral, o tipo e a quantidade de investigações sobre a toxicologia do rIX-FP são considerados suficientes para corroborar a solicitação de autorização de comercialização do rIX-FP. Os resultados



dos estudos de toxicologia não levantam preocupações de segurança em relação ao uso de rIX-FP dentro do intervalo de dose pretendido.

3.2.5. Discussões e conclusões sobre os Estudos não clínicos

No geral, a extensão do programa de toxicologia não clínica é considerada adequada. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, trombogenicidade e tolerabilidade local.

3.3. Estudos clínicos

3.3.1. Introdução

O programa de desenvolvimento clínico do rIX-FP foi desenvolvido para determinar o perfil PK, a segurança e a eficácia do rIX-FP em indivíduos adultos e pediátricos com hemofilia B (atividade FIX $\leq$ 2%). O programa inclui os seguintes 5 estudos clínicos abertos e prospectivos.

Nº do estudo	Desenho	Objetivo principal	População	Tratamento, dose
2001	Fase 1, prospectivo, multicêntrico, aberto	Segurança (EAs, alterações laboratoriais)	25 indivíduos do sexo masculino com hemofilia B População PK total=22 FIX anterior PK n=15	rIX-FP IV 25, 50, 75 UI/Kg FIX anterior IV 50 UI/kg
2004	Fase 1/2, prospectivo, multicêntrico, aberto	Segurança (EAs, alterações laboratoriais, formação de inibidores, desenvolvimento de anticorpos)	17 indivíduos do sexo masculino com hemofilia B População PK total=13	rIX-FP IV 25, UI/Kg
3001	Fase 2/3, prospectivo, multicêntrico, aberto piloto	Eficácia na profilaxia, segurança (desenvolvimento de inibidores)	63 indivíduos do sexo masculino com hemofilia B População PK total=57 FIX anterior PK n=13	rIX-FP IV 25, 50, 75 UI/Kg FIX anterior IV 50 UI/kg
3002	Fase 3, prospectivo, multicêntrico, aberto pediátrico	PK de uma dose única, segurança (desenvolvimento de inibidores)	27 indivíduos do sexo masculino com hemofilia B População PK total=27 FIX anterior n= 17	rIX-FP IV 25, 50, 75 UI/Kg FIX anterior IV 50 UI/kg
3003	Fase 2/3, prospectivo, multicêntrico, aberto	Segurança (em termos de formação de inibidores, desenvolvimento de anticorpos) Subestudo cirúrgico:	80 indivíduos masculinos com hemofilia B	



Nº do estudo	Desenho	Objetivo principal	População	Tratamento, dose
		Eficácia na profilaxia e tratamento do sangramento nos procedimentos cirúrgicos		

3.3.2. Análise Biofarmacêutica

3.3.2.1. Farmacocinética

População adulta

A farmacocinética de **IDELVION®** foi avaliada a partir de uma injeção intravenosa de uma dose única de 25, 50 e 75 UI/kg. Os parâmetros farmacocinéticos (ver tabela abaixo) foram baseados na atividade do fator IX no plasma medida pelo estudo de coagulação de estágio único. As amostras de sangue para análise farmacocinética foram colhidas antes da administração e até 336 horas (14 dias) após a administração. Os dados farmacocinéticos demonstraram que **IDELVION®** apresenta um melhor perfil farmacocinético, com meia-vida prolongada na circulação.

Parâmetros farmacocinéticos (média aritmética, CV%) após uma única injeção de 50 UI/kg de IDELVION®

Parâmetros farmacocinéticos	IDELVION® (50 UI/kg) (N=47)
IR (UI/dL)/(UI/kg)	1,30 (23,8)
C _{máx} (UI/dL)	66,6 (26,7)
AUC _{0-inf} (hxUI/dL)	7482 (28,4)
t _{1/2} (h)	104,2 (25,4)
MRT (h)	142,8 (22,7)
CL (mL/h/kg)	0,731 (26,8)
V _{ss} (dL/kg)	1,020 (27,9)
Tempo para 1% da atividade do fator IX (d) ^a	23,0
Tempo para 3% da atividade do fator IX (d) ^a	16,0

a = tempo estimado para a atividade média do fator IX acima do nível pré-especificado %; IR = recuperação incremental; AUC = área sob a curva de tempo da atividade do fator IX; CL = depuração ajustada ao peso corporal; V_{ss} = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado de equilíbrio; t_{1/2} = meia-vida; MRT = tempo médio de residência; tempo para 1% da atividade do fator IX = tempo estimado em dias após a administração quando a atividade do fator IX cai para 1 UI/dL acima dos valores basais.

Os dados farmacocinéticos demonstraram que **IDELVION®** apresenta meia-vida circulante prolongada, área sob a curva de tempo de atividade do fator IX aumentada, menor depuração e maior recuperação incremental. No estudo pivotal, a média (CV%) de recuperação incremental de



IDELVION® foi 1,30 (23,8%), que é maior do que o valor de 1,00 (25,7%) alcançado com o produto de fator IX anterior (pdFIX ou rFIX). Portanto, uma UI/kg de **IDELVION®** proporciona um aumento médio de 1,30 UI/dL no nível circulante de fator IX.

As avaliações farmacocinéticas repetidas por até 30 semanas demonstraram um perfil farmacocinético estável e a recuperação incremental foi consistente ao longo do tempo.

A farmacocinética após uma única dose de 75 UI/kg de **IDELVION®** foi derivada a partir da avaliação de 8 indivíduos. A atividade média do fator IX no dia 14 foi de 6,65%. Com base na população das simulações de modelagem farmacocinéticas, o tempo estimado para 1% de atividade do fator IX é de cerca de 28 dias após uma única dose de 75 UI/kg de **IDELVION®**.

A farmacocinética após uma única dose de 25 UI/kg de **IDELVION®** foi derivada a partir da avaliação de 7 indivíduos. A atividade média do fator IX no dia 14 foi de 2,97%. Com base na população das simulações de modelagem farmacocinéticas, o tempo estimado para 1% de atividade do fator IX é de aproximadamente 16,5 dias após uma única dose de 25 UI/kg de **IDELVION®**.

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos de **IDELVION®** foram avaliados em 5 adolescentes (12 a < 18 anos de idade) e em 27 crianças (1 a < 12 anos de idade) em estudos multicêntricos, abertos, após uma injeção intravenosa de uma dose única de 50 UI/kg. As amostras farmacocinéticas foram coletadas antes da administração e em vários momentos até 336 horas (14 dias) após a administração. Os parâmetros farmacocinéticos (apresentados abaixo) foram estimados com base na atividade do fator IX no plasma em função do perfil de tempo.

A tabela a seguir resume os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos dados pediátricos de 32 indivíduos de 1 a < 18 anos de idade. Comparativamente aos adultos, a recuperação incremental em crianças pareceu ser um pouco menor e a depuração, ajustada ao peso corporal, pareceu ser maior.

Comparação dos parâmetros farmacocinéticos de **IDELVION®** por faixa etária (Média Aritmética, CV%) após uma única injeção de 50 UI/kg de **IDELVION®**

Parâmetros farmacocinéticos	1 a < 6 anos (N=12)	6 a < 12 anos (N=15)	12 a < 18 anos (N= 5)
IR (UI/dL)/(UI/kg)	0,951 (21,5)	1,06 (22,6)	1,11 (27,7)
C _{máx} (UI/dL)	48,3 (19,0)	52,9 (23,2)	55,3 (28,1)
AUC _{0-inf} (hxUI/dL)	4583 (33,2)	5123 (31,4)	5347 (48,2)
t _{1/2} (h)	89,6 (12,5)	92,8 (20,5)	87,3 (35,7)
MRT (h)	123 (14,2)	129,2 (19,0)	119 (31,2)
CL (mL/h/kg)	1,18 (27,8)	1,06 (28,5)	1,08 (39,3)
V _{ss} (dL/kg)	1,43 (24,1)	1,32 (19,7)	1,16 (14,0)

IR = recuperação incremental; AUC = área sob a curva de tempo da atividade do fator IX; CL = depuração ajustada ao peso corporal; V_{ss} = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado de equilíbrio; t_{1/2} = meia-vida; MRT = tempo médio de residência



3.3.3. Análise de Farmacologia Clínica

3.3.3.1. Farmacodinâmica

A hemofilia B é um distúrbio hereditário da coagulação sanguínea ligada ao sexo causada pela redução dos níveis de fator IX que resulta em sangramento importante nas articulações, nos músculos e nos órgãos internos, podendo ocorrer espontaneamente ou como resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. A terapia de reposição aumenta os níveis plasmáticos de fator IX, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e a correção das tendências a sangramentos.

O fator IX é ativado pelo complexo do fator VII/fator tecidual na via extrínseca, e também pelo fator XIa na via intrínseca de coagulação. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. Isso resulta, em última análise, na conversão de protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogênio em fibrina, para formar um coágulo. A atividade do fator IX é muito reduzida ou ausente em pacientes com hemofilia B, e a terapia de substituição pode ser necessária.

3.3.4. Análise de Eficácia Clínica

3.3.4.1. Introdução

Os benefícios clínicos do alfa-albutrepenonacogue foram demonstrados no programa de desenvolvimento clínico pivotal que incluiu quatro estudos clínicos concluídos (132 pacientes; estudo 2001 de fase 1 (n = 25), estudo 2004 de fase 1/2 (n = 17), estudo 3001 de fase 2/3 em adultos (n = 63) e estudo 3002 de fase 3 pediátrico (n = 27). Todos os participantes do estudo haviam recebido fator IX previamente e nenhum tinha histórico de anticorpos neutralizadores do fator IX. Os sujeitos tinham idades entre 12 e 61 anos nos estudos 2004 e 3001 e de 1 a 10 anos de idade no estudo 3002. Os resultados dos 4 estudos clínicos fornecem suporte para a eficácia do alfa-albutrepenonacogue no tratamento de pacientes com hemofilia B para: profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento, controle e prevenção de episódios de sangramento e controle e prevenção de sangramento no cenário perioperatório.

O estudo 2001 estabeleceu um perfil farmacocinético favorável. O estudo 2004 avaliou a eficácia do alfa-albutrepenonacogue tanto na profilaxia quanto no tratamento sob demanda (quando necessário) dos episódios de sangramento. O estudo 3001 avaliou a eficácia do alfa-albutrepenonacogue utilizado na profilaxia, sob demanda no tratamento de episódios de sangramento e na hemostasia perioperatória. O estudo 3002 caracterizou a segurança, a farmacocinética e a eficácia do alfa-albutrepenonacogue na profilaxia de rotina para a prevenção de sangramento e no tratamento de episódios de sangramento na população pediátrica.

Existe um estudo de extensão, o estudo 3003, atualmente em andamento.

No estudo 2004, no grupo do tratamento profilático, 6/13 sujeitos (46,2%) não apresentaram nenhum episódio de sangramento espontâneo com necessidade de tratamento durante o período de tratamento ativo do estudo. A maioria dos episódios de sangramento (76/85; 89,4%) foi tratada com sucesso com uma injeção de alfa-albutrepenonacogue e não houve nenhum episódio de sangramento que necessitasse de mais de duas injeções de alfa-albutrepenonacogue para controle.

No estudo 3001, no braço de tratamento sob demanda (n = 19) todos os sujeitos apresentaram pelo menos um episódio de sangramento espontâneo durante o período de tratamento sob demanda e 9 sujeitos (47,4%) apresentaram pelo menos um episódio de sangramento espontâneo durante o período de tratamento profilático. Nos dois braços, a maioria dos episódios de sangramento (98,6%) foi tratada com sucesso com uma ou duas injeções de alfa-albutrepenonacogue. No total, 4 sujeitos relataram 5 episódios de sangramento (1,4%) que necessitaram de mais de duas injeções de alfa-albutrepenonacogue para alcançar a hemostasia.

No estudo 3002, durante o período de tratamento, os sujeitos receberam alfa-albutrepenonacogue como tratamento semanal de profilaxia e sob demanda para o tratamento de episódios de sangramento.



O estudo 3002 inicialmente incluiu sujeitos de 6 a < 12 anos de idade. Após os primeiros 4 sujeitos desta faixa etária terem completado a avaliação farmacocinética com o uso do alfa-albutrepenonacogue e terem sido avaliados por um Comitê de Segurança, os outros sujeitos < 6 anos de idade foram incluídos no estudo. No total, 12 sujeitos eram < 6 anos de idade e 15 sujeitos tinham de 6 a < 12 anos de idade. Na população de eficácia, 51,9% dos sujeitos não apresentaram nenhum episódio de sangramento espontâneo durante o período de tratamento. A maioria dos episódios de sangramento espontâneo (60,0%) ocorreu em 9 sujeitos de 6 a < 12 anos de idade. A taxa anualizada de sangramento geral mediana para o total de episódios de sangramento durante o tratamento profilático foi de 3,12; a taxa anualizada de sangramentos, mediana, para sujeitos < 6 anos de idade (2,64) e sujeitos de 6 a < 12 anos de idade (3,39) foram comparáveis. A taxa anualizada de sangramento geral, mediana, conjunta foi de 0,99 e foi comparável entre as duas faixas etárias.

A maioria dos episódios de sangramento foi tratada com sucesso com uma (94/106; 88,7%) ou duas (9/106; 8,5%) injeções de alfa-albutrepenonacogue. Três sujeitos tiveram três episódios de sangramento que necessitaram de mais de duas injeções.

Durante os estudos 3001 e 3002, se um sujeito necessitasse de um procedimento cirúrgico, esse sujeito podia ser incluído em um subestudo cirúrgico. Em todos os estudos, antes de um procedimento cirúrgico os sujeitos precisavam receber uma única injeção em *bolus* de alfa-albutrepenonacogue (50 a 100 IU/kg) para aumentar a atividade do fator IX para 60% a 80% ou mais. Durante a cirurgia, caso fossem necessárias injeções adicionais de alfa-albutrepenonacogue, eram feitos testes da atividade do fator IX. Durante o período pós-operatório (logo após o fechamento da ferida operatória), injeções adicionais de alfa-albutrepenonacogue podiam ser administradas para manter os níveis necessários de atividade do fator IX conforme recomendado pela Federação Mundial de Hemofilia (WFH).

Nesses estudos, o controle da hemostasia foi considerado excelente ou bom em todos os procedimentos cirúrgicos. Nos casos em que os níveis de fator IX foram medidos, esses estavam dentro dos limites aceitáveis antes, durante e depois da cirurgia.

Resposta ao tratamento profilático

Sujeitos ≥ 12 a 65 anos (Adultos e Adolescentes)

O estudo 3001 foi desenhado para demonstrar a eficácia do alfa-albutrepenonacogue na profilaxia de rotina. A análise primária incluiu sujeitos que receberam tratamento sob demanda durante a primeira metade do estudo, seguido por tratamento profilático (Braço 2), permitindo assim uma comparação de dados sobre as taxas de sangramento espontâneo entre o tratamento sob demanda e o tratamento profilático em um mesmo sujeito. O estudo 3001 também obteve dados sobre a probabilidade de sucesso (ou seja, a probabilidade de obter hemostasia com uma ou duas injeções de alfa-albutrepenonacogue) para o tratamento de episódios de sangramento por esquema de tratamento no Braço 2 (ou seja, tratamento sob demanda vs tratamento profilático) e não encontrou nenhuma diferença aparente. A probabilidade de sucesso do tratamento sob demanda foi de 98,6% (95% CI: 94,3% a 99,7%) e da profilaxia foi de 94,6% (95% CI: 76,9% a 98,9%).

O desenho do estudo 3001 permitiu a extensão do intervalo do tratamento profilático para 10 ou 14 dias nos sujeitos do Braço 1 que preencheram os critérios de troca definidos pelo protocolo (ou seja, sujeitos com dose estável ≤ 40 IU/kg e sem nenhum sangramento espontâneo no mês anterior).

Para os sujeitos do braço de tratamento profilático (Braço 1), as taxas anualizadas de sangramento durante o tratamento com o esquema de 7 dias (uma vez por semana) foram comparadas com as dos esquemas de tratamento estendidos (10 dias e 14 dias). Os resultados demonstraram que é possível estender o intervalo do tratamento profilático com alfa-albutrepenonacogue de 7 para 14 dias.



Sujeitos < 12 anos (População pediátrica)

No estudo 3002, todos os sujeitos tiveram esquema de profilaxia semanal. As taxas anualizadas de sangramento gerais medianas foram de 0,00, com mais de metade dos sujeitos (52%) não tendo sido relatado nenhum episódio de sangramento durante o período de tratamento de 11 meses. Não foi observada nenhuma diferença entre as duas faixas etárias (isto é, sujeitos < 6 anos de idade e sujeitos de 6 a < 12 anos de idade) com relação à eficácia do esquema semanal de profilaxia. É importante considerar que esses resultados são consistentes com as taxas anualizadas de sangramento derivadas das populações de adultos / adolescentes recebendo profilaxia de rotina no estudo 3001.

Consumo

Sujeitos ≥ 12 a 65 anos (Adultos e Adolescentes)

No estudo 3001, dentre os 3 esquemas de tratamento profilático examinados, o consumo foi similar entre os esquemas de 7 e 10 dias, e levemente menor no esquema de 14 dias.

Sujeitos < 12 anos (População pediátrica)

O consumo foi similar entre as duas faixas etárias pediátricas no estudo 3002. Além disso, o consumo relatado em sujeitos pediátricos foi similar ao de adultos no esquema de profilaxia de 7 dias no estudo 3001.

Controle e prevenção de episódios de sangramento

Sujeitos ≥ 12 a 65 anos (Adultos e Adolescentes)

Tanto no estudo 2004 quanto no 3001, 93,0% dos episódios de sangramento foram tratados com sucesso com uma única injeção. Em ambos os estudos, a probabilidade de tratar com sucesso um episódio de sangramento com duas injeções ou menos foi de 98,9% (95% CI: 96,9% a 99,6%). A alta taxa de sucesso no tratamento de episódios de sangramento com alfa-albutrepenonacogue é consistente com os valores relativamente altos de atividade do fator IX mesmo após um evento de sangramento.

Sujeitos < 12 anos (População pediátrica)

No estudo 3002, 23/27 os sujeitos apresentaram um total de 106 episódios de sangramento que foram tratados com alfa-albutrepenonacogue; a maioria dos episódios de sangramento (103/106; 97,2%) foi tratada com sucesso com uma ou duas injeções de alfa-albutrepenonacogue. Essa alta taxa de sucesso é consistente com as observações feitas na população adulta no estudo 3001. A eficácia do alfa-albutrepenonacogue na profilaxia de rotina semanal em sujeitos pediátricos tem o suporte dos achados farmacocinéticos.

Manejo do sangramento perioperatório

Os dados de segurança e eficácia durante e após cirurgia foram registrados (dose de alfa-albutrepenonacogue, avaliação do investigador sobre a eficácia em geral em uma escala de 4 pontos, perda de sangue prevista e real estimada, necessidades de transfusão previstas e reais, hematologia, medicações concomitantes e eventos adversos). Foram realizadas 15 cirurgias no programa de desenvolvimento clínico do alfa-albutrepenonacogue, sendo 12 em adolescentes e adultos (estudos 3001 e 3003) e 3 em crianças de até 12 anos de idade (estudos 3002 e 3003). A hemostasia foi avaliada pelo investigador e/ou o cirurgião no momento do fechamento da ferida operatória, 72 horas após a cirurgia ou no momento da alta hospitalar e ao término do subestudo cirúrgico através de uma escala de 4 pontos (excelente, boa, moderada, ruim/ sem resposta). A eficácia hemostática foi classificada como excelente ou boa em todas as cirurgias e em todos os momentos avaliados.

Das 15 cirurgias relatadas nos estudos 3001, 3002 e 3003, somente um sujeito (prótese total de joelho)



necessitou de transfusão de hemáceas (280 mL); antes da cirurgia era previsto que esse sujeito precisaria de 500 mL. Nenhum outro sujeito recebeu transfusão durante ou após a cirurgia. A perda intraoperatória estimada relatada foi menor ou igual à prevista em todas as cirurgias. Não foi necessária nenhuma outra intervenção ou transfusão (plasma fresco congelado, concentrados de complexo protrombínico, plaquetas, concentrado de hemácias ou fator VIIa) durante a cirurgia. O valor da hemoglobina permaneceu estável durante e após a cirurgia na maioria das cirurgias. Dois sujeitos (um no estudo 3001 e um no estudo 3003) tiveram níveis de hemoglobina significativamente baixos durante ou após a cirurgia; em ambos os casos, a anemia foi relatada como evento adverso e os sujeitos receberam tratamento para resolver os eventos.

Todas as cirurgias necessitaram somente de uma injeção de alfa-albutrepenonacogue antes da cirurgia para manter a hemostasia durante o período intraoperatório. Os dados agrupados de eficácia dos estudos 2004 e 3001 demonstraram que aproximadamente 99% dos episódios de sangramento foram efetivamente controlados com um ou duas doses de alfa-albutrepenonacogue com uma dose combinada mediana de 45,5 IU/kg. Resultados similares foram observados no estudo 3002, no qual aproximadamente 97% dos episódios de sangramento foram efetivamente controlados com uma ou duas doses de alfa-albutrepenonacogue com uma dose combinada mediana de 46,0 IU/kg.

O cálculo da dose necessária de alfa-albutrepenonacogue se baseia no achado empírico de que é esperado que 1 IU alfa-albutrepenonacogue por kg de peso corpóreo aumente os níveis circulantes de fator IX em média em 1,3 IU/dL (1,3% do normal) em pacientes ≥ 12 anos de idade e em 1,0 IU/dL (1,0% do normal) em pacientes com até 12 anos de idade.

No geral, o programa clínico indicou que o alfa-albutrepenonacogue é um tratamento efetivo no controle e na prevenção de episódios de sangramento, inclusive durante cirurgias, em sujeitos com hemofilia B. Sujeitos em esquemas de tratamento profilático de rotina tiveram baixas taxas de sangramento, o que provavelmente foi relacionado com a manutenção de uma maior atividade de fator IX. Em pacientes pediátricos, o alfa-albutrepenonacogue não apresenta diferença em termos de eficácia em relação a adultos. A meia-vida terminal prolongada e a maior exposição ao alfa-albutrepenonacogue permite uma melhor profilaxia de rotina com injeções semanais, a cada 10 dias ou a cada 14 dias.

3.3.5. Análise de Segurança Clínica

3.3.5.1. Introdução

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, queimação e ardor no local da injeção, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigamento, vômitos, sibilos) desenvolvidas com o uso de produtos de fator IX foram raramente observadas. Em casos raros, essas reações progrediram para anafilaxia, e ocorreram em associação temporal próxima ao desenvolvimento de inibidores do fator IX. A síndrome nefrótica foi relatada após a tentativa de indução de tolerância imune em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e histórico de reação alérgica.

Não foram observadas reações anafiláticas nos estudos clínicos com 107 pacientes com **IDELVION®**.

Os pacientes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se estes inibidores ocorrerem, a condição se manifesta como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, é recomendável que um centro especializado em hemofilia seja contatado. Não foram observados inibidores nos estudos clínicos com 107 pacientes previamente tratados com



IDELVION®. Foi relatado o desenvolvimento de inibidores em um paciente previamente não tratado em um estudo clínico em andamento.

Muito raramente observou-se o desenvolvimento de anticorpos contra a proteína de hamster com a utilização de produtos de fator IX obtidos a partir de células de ovário de hamster chinês. Nenhum desses anticorpos foi detectado nos estudos clínicos com 107 pacientes tratados com **IDELVION®**.

Existe um risco potencial de episódios tromboembólicos após a administração de produtos de fator IX, com maior risco de preparações de baixa pureza. O uso de produtos de fator IX de baixa pureza tem sido associado a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. O uso do fator IX de alta pureza raramente está associado a tais reações adversas.

Não foram relatados eventos tromboembólicos durante os estudos clínicos com 107 pacientes tratados com **IDELVION®**.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação MedDRA de sistemas de órgãos (SOC) e Nível de Termo Preferencial.

Durante os estudos clínicos concluídos, abertos, não controlados, realizados em 107 pacientes previamente tratados com **IDELVION®**, foram relatados 579 eventos adversos em 94/107 (87,9%) dos indivíduos que receberam um total de 6480 injeções. Destes 579 eventos, 15 foram relatados como relacionados em 8/107 (7,5%) dos indivíduos.

A frequência das reações adversas é baseada na porcentagem de eventos relacionados ao medicamento nos estudos clínicos com o fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina (rIX-FP). Ela é estimada a partir de uma base por paciente e classificada como: muito comum ($>1/10$), comum ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) e muito rara ($\leq 1/10.000$).

Classificação de sistemas de órgãos padrão MedDRA	Termo Preferencial MedDRA	Frequência por paciente	Número de pacientes / Frequência observada (%)
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção	Comum	2 (1,9)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum	2 (1,9)
	Tontura	Incomum	1 (0,9)
Distúrbios do sistema	Hipersensibilidade	Incomum	1 (0,9)



imune			
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	“Rash”	Incomum	1 (0,9)
	Eczema	Incomum	1 (0,9)

Um paciente previamente não tratado desenvolveu presença de inibidor contra o fator IX, em estudo clínico em andamento. Não existem dados suficientes para fornecer informações sobre a incidência de inibidores em PUPs (pacientes previamente não tratados).

População pediátrica

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são semelhantes às de adultos.

3.3.6. Dados pós-comercialização

Os dados de segurança pós-comercialização foram apresentados no primeiro relatório periódico de farmacovigilância (PSUR).

Durante o período do relatório, nenhuma ação regulatória ou fabril foi tomada por motivos de segurança. Nenhuma outra atividade de minimização de risco tem sido realizada e nenhuma ação adicional relacionada à segurança de rIX-FP está atualmente sob consideração.

O rIX-FP tem sido comercializado desde março de 2016. Riscos identificados para rIX-FP são: reações alérgicas (hipersensibilidade/reações anafiláticas) e formação de anticorpos neutralizantes (desenvolvimento de inibidores de FIX). Riscos potenciais para rIX-FP são: eventos tromboembólicos, desenvolvimento de anticorpos anti proteína de hamster (desenvolvimento de anticorpos contra proteínas de células hospedeiras de ovário de hamster chinês) e erros de dose baseados na variabilidade nos ensaios usados durante o monitoramento do tratamento dos níveis de FIX.

Baseado na avaliação da informação coletada da literatura científica, estudos clínicos e relatos espontâneos durante o período do relatório e cumulativamente, o perfil benefício-risco geral para rIX-FP é considerado favorável e permanece inalterado. Nenhuma alteração no Plano de Gerenciamento de Risco é recomendada. O perfil de segurança de rIX-FP é considerado adequadamente refletido no RSI atual.

3.3.7. Conclusões sobre Benefícios e Riscos

No geral, a eficácia do RIX-FP na prevenção de episódios hemorrágicos, no tratamento de hemorragias de longa duração, no tratamento sob demanda, e na profilaxia cirúrgica em adultos e crianças é descrita neste documento. Os resultados de PK mostram que rIX-FP possui um perfil de PK melhorado em comparação com outros produtos FIX licenciados ($t_{1/2}$ prolongado, AUC aumentada, MRT, CL diminuído). A eficácia e a segurança foram demonstradas no cenário profilático, no tratamento sob demanda de eventos hemorrágicos e sangramentos entre ciclos com diferentes regimes posológicos, bem como em intervenções cirúrgicas. Resultados de PK e resultados de eficácia foram traduzidos em recomendações posológicas relevantes.



O perfil de segurança do rIX-FP é comparável a outros produtos FIX. Devido à pequena população de hemofilia B, as informações no banco de dados de segurança são limitadas. Apenas uma pequena proporção de EAs observados (15/579) em 8 sujeitos foi avaliada como Reações Adversas ao Medicamento relacionadas à rIX-FP por investigadores de estudos clínicos. Informações adicionais sobre o uso de longo prazo e uso em PUPs serão fornecidas a partir de estudos em andamento e da farmacovigilância pós-comercialização de rotina.

Possíveis efeitos desfavoráveis desconhecidos relacionados à tecnologia de fusão de albumina do rIX-FP, bem como dados ausentes – especialmente em relação a pacientes não tratados anteriormente – serão cobertos pelo monitoramento pós-comercialização.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0151.0127 para o medicamento **IDELVION®** no Diário Oficial de União nº 194 em 08/10/2018, através da Resolução-RE nº 2.752 de 05/10/2018.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Lei nº 9.787/1999, Resolução RDC nº 55/2010, 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.