



R1

03/04/2019

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.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA solicitou registro do produto Voncento[®] (fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand) - Pó liofilizado para solução injetável, nas concentrações: 50 UI/mL de fator VIII de coagulação / 120 UI/mL de fator de von Willebrand e 100 UI/mL de fator VIII de coagulação / 240 UI/mL de fator de von Willebrand na vigência da RDC nº 55/2010.

Cada frasco-ampola contém 250 UI / 500 UI ou 1000 UI de fator VIII de coagulação e 600 UI / 1200 UI ou 2400 UI de fator de von Willebrand. Excipientes: cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, sacarose, trometamol e albumina humana. Diluente: água para injetáveis.

Apresentações registradas:

Voncento[®] 250 UI / 600 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação e 600 UI de fator de von Willebrand 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).

Voncento[®] 500 UI / 1200 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação e 1200 UI de fator de von Willebrand 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).

Voncento[®] 1000 UI / 2400 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de fator VIII de coagulação e 2400 UI de fator de von Willebrand em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 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 médica e de uso institucional.

Uso Adulto e Pediátrico.

a) Indicações terapêuticas

Este medicamento é destinado à profilaxia e ao tratamento de sangramento não cirúrgico e cirúrgico associado à deficiência do fator de von Willebrand, em decorrência da doença de von Willebrand, quando o tratamento com acetato de desmopressina é ineficaz ou é contraindicado.

Este medicamento é destinado à profilaxia e ao tratamento de sangramento não cirúrgico e cirúrgico associado à deficiência de fator VIII de coagulação, em decorrência à hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação).

b) Modo de administração e posologia

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

Posologia

a) Doença de von Willebrand

É importante calcular a dose usando o número de UI de FvW:RCo especificado. Geralmente, 1 UI/kg de FvW:RCo aumenta o nível circulante de FvW:RCo por 0,02 UI/mL (2%).

Os níveis de FvW:RCo de $> 0,6$ UI/mL (60%) e de FVIII:C de $> 0,4$ UI/mL (40%) devem ser atingidos.

Tratamento sob demanda

Normalmente, 40-80 UI/kg do fator de von Willebrand (FvW:RCo) correspondentes a 20-40 UI FVIII:C/kg de peso corporal (PC) são recomendados para atingir hemostasia.

Uma dose inicial de 80 UI/kg de FvW:RCo pode ser necessária, especialmente em pacientes com doença de von Willebrand tipo 3, em que a manutenção de níveis adequados pode precisar de doses maiores do que em outros tipos de doença de von Willebrand.

Prevenção de hemorragia em caso de cirurgia

Para a prevenção de sangramento excessivo durante ou após a cirurgia, a aplicação deve iniciar 1 – 2 horas antes do procedimento cirúrgico.

Uma dose adequada deve ser administrada novamente a cada 12 – 24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do estado clínico do paciente, o tipo e a gravidade do sangramento, e dos níveis de FvW:RCo e FVIII:C.

Ao usar um produto para a doença de von Willebrand contendo fator VIII de coagulação, o médico responsável deve estar ciente de que o tratamento contínuo pode causar um aumento excessivo em FVIII:C. Após 24 – 48 horas de tratamento para evitar um aumento excessivo em FVIII:C, a redução de dose e/ou o prolongamento do intervalo da dose ou o uso de um produto de fator de von Willebrand contendo um nível baixo de fator VIII de coagulação devem ser considerados (ver subitem **Propriedades farmacocinéticas** na bula enviada na petição de registro).



Tratamento de profilaxia

Para a profilaxia em longo prazo em pacientes de estudo clínico com doença de von Willebrand, uma dose de 25 – 40 UI de FvW:RCo/kg de peso corporal deve ser considerada a uma frequência de 1 a 3 vezes por semana. Em pacientes jovens ou pacientes com sangramentos gastrintestinais ou menorragia, intervalos de dose mais curtos ou doses mais altas podem ser necessários. A dose e a duração do tratamento dependerão da condição clínica do paciente, assim como os seus níveis plasmáticos de FvW:RCo e FVIII:C.

População pediátrica com Doença de von Willebrand

Tratamento de sangramento

Geralmente, 40 – 80 UI/kg do fator de von Willebrand (FvW:RCo) correspondentes a 20 – 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC) são recomendados em pacientes pediátricos para tratar um sangramento.

Tratamento de profilaxia

Pacientes entre 12 e 18 anos de idade: A administração baseia-se nas mesmas diretrizes que adultos. Pacientes < 12 anos de idade: Com base nos resultados de um estudo clínico, no qual os pacientes pediátricos com menos do que 12 anos de idade apresentaram exposição menor do FvW, uma dose profilática entre 40 – 80 UI de FvW:RCo/kg do peso corporal de 1 a 3 vezes por semana, deve ser considerada (ver subitem **Propriedades farmacocinéticas**). A dose e a duração do tratamento dependerão da condição clínica do paciente, assim como os seus níveis plasmáticos de FvW:RCo e FVIII:C.

b) Hemofilia A

É importante calcular a dose usando o número de UI de FVIII:C especificado. A dose e a duração da terapia de substituição dependerão da gravidade da deficiência de FVIII, o local e a extensão do sangramento e a condição clínica do paciente.

O número de unidades de fator VIII de coagulação administrado é apresentado em Unidades Internacionais (UI), que está relacionado ao padrão atual da OMS para produtos com fator VIII de coagulação. A atividade de fator VIII de coagulação no plasma é apresentada tanto como percentual (relativo ao plasma humano normal) ou em UI (relacionado ao Padrão Internacional para FVIII no plasma).

1 UI da atividade do fator VIII coagulação é equivalente àquela quantidade de fator VIII de coagulação em 1 mL de plasma humano normal.

Tratamento sob demanda

O cálculo da dose necessária de fator VIII de coagulação baseia-se no achado empírico de que 1 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática de fator VIII de



coagulação em cerca de 2% da atividade normal (recuperação “in vivo” 2 UI/dL). A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades necessárias} = \text{peso corporal [kg]} \times \text{aumento desejado de FVIII [\% ou UI/dL]} \times 0,5$$

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração devem sempre ser orientadas para a eficácia clínica de cada caso individualmente.

No caso dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade de FVIII não deve cair abaixo de determinado nível da atividade plasmática (em % de normal ou UI/dL) dentro do período correspondente. A seguinte tabela pode ser usada para orientar a administração em episódios de sangramento e cirurgia:

Grau de hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico	Nível necessário do fator VIII de coagulação (%) (UI/dL)	Frequência das doses (horas)/ Duração da terapia (dias)
Hemorragia		
Hemartrose inicial, sangramento muscular ou sangramento oral	20 – 40	Repetir a cada 12 a 24 horas por pelo menos 1 dia, até o episódio de sangramento conforme indicado por dor ser resolvido ou recuperado.
Hematrose mais extensa, sangramento muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a infusão a cada 12-24 horas por 3-4 dias ou mais até a dor ou a incapacidade aguda ser resolvida.
Hemorragias de ameaça à vida	60 - 100	Repetir a infusão a cada 8 ou 24 horas até a ameaça ser resolvida
Cirurgia		
Cirurgia de pequeno porte, incluindo extração de dente	30 – 60	A cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até a recuperação.
Cirurgia de grande porte	80 – 100 (pré- e pós-cirurgia)	Repetir a infusão a cada 8-24 horas até a recuperação adequada da ferida, em seguida, terapia por pelo menos 7 dias para manter a atividade do fator VIII de coagulação de 30% a 60 % (UI/dL)

Durante o curso do tratamento, a determinação apropriada dos níveis de fator VIII de coagulação é utilizada como base para determinar a dose a ser administrada e a frequência das infusões repetidas. Particularmente, no caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, é indispensável o



monitoramento preciso da terapia de substituição por meio da análise de coagulação (atividade de FVIII plasmático). A resposta ao fator VIII de coagulação é individual, atingindo diferentes níveis de recuperação “in vivo” e demonstrando diferentes meias-vidas.

Tratamento de profilaxia

Para profilaxia em longo prazo em pacientes com hemofilia A grave, a dose usual é de 20 a 40 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes jovens, intervalos de dose mais curtos ou doses maiores podem ser necessários.

Pacientes não tratados anteriormente

A segurança e a eficácia de Voncento[®] em pacientes não tratados anteriormente ainda não foram estabelecidas.

População pediátrica com hemofilia A

A administração em crianças e adolescentes com hemofilia A com idade < 18 anos baseia-se no peso corporal e, portanto, geralmente considera-se as mesmas diretrizes que para adultos. Em alguns casos, intervalos de dose mais curtos ou doses maiores podem ser necessários. A frequência da administração deve sempre ser orientada com relação à eficácia clínica de cada caso individualmente.

c) Idosos

Nenhum ajuste da dose é necessário para idosos.

d) Orientação de monitoramento

Recomenda-se que as concentrações plasmáticas de FVIII:C e/ou FvW:RCo sejam determinadas no plasma do paciente em intervalos adequados e durante o tratamento de episódios de sangramento grave.

1.3. Locais de fabricação do medicamento

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

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
CSL Behring AG	Wankdorfstrasse 10 3014 Bern	Suíça	Fabricante do intermediário (crioprecipitado)
CSL Behring Australia Pty Ltd	189 – 209 Camp Road Broadmeadows Victoria 3047	Austrália	Fabricante do princípio ativo, do produto biológico terminado e do produto em sua embalagem primária e secundária



CSL Behring GmbH	Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg	Alemanha	Fabricante do diluente e do produto em sua embalagem secundária (embalagem e rotulagem)
------------------	---	----------	---

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 das características da substância ativa, o fabricante de fármaco realizou os testes de impurezas, propriedades físico-química e rendimentos. Isso proporcionou uma garantia reforçada da robustez e da consistência do processo de fabricação do princípio ativo. Os resultados do processo de validação e dos estudos de avaliação confirmam que o princípio ativo foi validado com sucesso a partir do material de partida, plasma humano, até o princípio ativo em escala de produção.

O controle de qualidade da substância ativa atende à monografia da Farmacopeia Europeia e aos controles internos da empresa fabricante.

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

As validações e/ou verificações dos métodos analíticos foram realizadas pela CSL Behring e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

A substância ativa é estável em temperatura igual a -70°C por até 52 semanas em bolsas de armazenamento de EVA esterilizadas, conforme estudos de estabilidade apresentados.

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

O controle de qualidade do produto acabado atende à monografia da Farmacopeia Europeia, complementado com os testes de Potência do FvW, Identificação do FvW, Albumina, Sacarose, Citrato, Cálcio, Trometamol, Proteína Total, Fosfato de tri-n-butil e Polissorbato 80 que foram objetos de desenvolvimento interno pela empresa.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do produto acabado.



As validações e/ou verificações dos métodos analíticos foram realizadas pela CSL Behring e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é acondicionado em frasco-ampola de vidro incolor, batoque de borracha e lacre de alumínio (embalagem primária).

Assim, os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte para o prazo de validade 36 meses sob temperatura de 2 a 8 °C. Além disso, foi concluído ainda que o produto não deve ser congelado e deve ser mantido na embalagem secundária, protegido da luz e umidade.

Após preparo, utilizar o produto imediatamente.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação

Os princípios ativos do Voncento[®], fator VIII de coagulação humana (FVIII) e fator de von Willebrand (FVW) humano, são fatores de coagulação (substâncias que ajudam o sangue a coagular). Os pacientes com hemofilia A não apresentam FVIII, e os pacientes com doença de von Willebrand (DVW) não apresentam FVW ou apresentam FVW não funcional. Isso causa problemas de coagulação sanguínea, levando a hemorragias nas articulações, músculos ou órgãos internos. Voncento[®] é usado para substituir os fatores de coagulação ausentes, fornecendo controle temporário do distúrbio de sangramento.

3.2. Estudos não clínicos

Farmacodinâmica

A hemofilia A é um distúrbio de coagulação recessivo ligado ao X. É causada pela redução da atividade do FVIII de coagulação, apesar da síntese insuficiente ou anormal da proteína do FVIII de coagulação, que é necessária para a formação de coágulos sanguíneos.

A DVW é um distúrbio de sangramento hereditário e autossômico, no qual há uma deficiência ou disfunção do FVW. Uma redução na concentração de FVW na corrente sanguínea resulta em baixa atividade do FVIII de coagulação e função plaquetária anormal, o que pode resultar em sangramento excessivo.

O complexo FVIII/FVW de coagulação de Voncento[®] consiste em duas proteínas de ligação não covalente diferentes: FVIII e FVW. O FVIII ativado atua como cofator do fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina e um coágulo pode ser formado. A atividade do FVIII é mensurada como atividade coagulante do FVIII (FVIII:C). O FVW promove agregação plaquetária e adesão plaquetária no endotélio vascular lesado; serve também como uma proteína estabilizadora de transporte para a proteína pró-coagulante do FVIII.



Voncento® contém multímeros de alto peso molecular do FVW. Os multímeros de alto peso molecular são considerados importantes na correção do defeito hemostático em pacientes com DVW, uma vez que são importantes para a adesão e agregação plaquetárias e para a ligação do colágeno.

Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos sobre os efeitos farmacodinâmicos do complexo FVIII/FVW de coagulação humana. Os dados de animais não são necessários, pois os concentrados de FVIII/FVW derivados do plasma humana apresentam um efeito fisiológico bem estabelecido em humanos. A eficácia foi bem demonstrada pelo uso clínico como terapia de reposição de FVIII/FVW nas últimas décadas e o ingrediente ativo é bem conhecido e apresenta funções farmacodinâmicas bem estabelecidas.

Uma investigação de segurança farmacológica foi realizada em cães, a qual demonstrou um excelente perfil de segurança farmacológica do complexo FVIII/FVW de coagulação humana.

As propriedades farmacocinéticas do complexo FVIII/FVW de coagulação humana em humanos são bem conhecidas. Portanto, não foram realizados estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, pois não são necessários devido à origem humana do complexo FVIII/FVW de coagulação humana devido à história relativamente longa de seu uso clínico.

O potencial tóxico sistêmico e a toxicocinética do complexo FVIII/FVW de coagulação humana foram avaliados após a administração de uma dose intravenosa única em ratos Wistar, o que não demonstrou efeitos adversos sistêmicos ou locais.

Estudos de toxicidade local, que utilizam várias vias de administração (intravenosa, paravenosa, intra-arterial), foram realizados em coelhos (considerados adequados para esse tipo de teste). O complexo FVIII/FVW de coagulação humana foi bem tolerado no coelho sem sinais de reação sistêmica ou local ao tratamento.

Não foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida ou de potencial de genotoxicidade, uma vez que os constituintes do complexo FVIII/FVW de coagulação humana são proteínas fisiológicas do plasma humana e não há evidência de potencial mutagênico.

Considerando que as proteínas do complexo FVIII/FVW de coagulação humana ocorrem naturalmente no organismo humano, não são necessários estudos de carcinogenicidade. Não são esperados efeitos adversos sobre a fertilidade, desenvolvimento pós-natal, reprodução ou teratogenicidade. Dessa forma, nenhum desses estudos em animais foi conduzido.

3.3. Estudos clínicos



Os estudos de farmacodinâmica não foram considerados necessários para o complexo FVIII/FVW de coagulação humana Voncento[®], uma vez que a sua eficácia foi bem demonstrada e a farmacodinâmica do complexo FVIII/FVW de coagulação humana está bem documentada na literatura médica padrão.

Farmacocinética de Voncento[®]

A farmacocinética (PK) de FVIII e FVW de Voncento[®] foi estabelecida em indivíduos com hemofilia A (estudos CSLCT-BIO-07-47, CSLCT-BIO-08-53, CSLCT-BIO-95-30 e CSLCT-BIO-95-41) e indivíduos com DVW (estudos CSLCT-BIO-08-54, CSLCT-BIO-08-52 e CSLCT-BIO-00-75), após uma dose única inicial ou repetida do complexo FVIII/FVW de coagulação humana.

Farmacocinética em estudos de hemofilia A

No total, 65 indivíduos com hemofilia A foram avaliados quanto à PK nos estudos de hemofilia A após uma dose nominal inicial de 50 UI/kg do complexo FVIII/FVW de coagulação humana. Desses indivíduos, 32 eram adultos/adolescentes (CSLCT-BIO-07-47 e CSLCT-BIO-95-30) e 33 eram indivíduos pediátricos (CSLCT-BIO-08-53). Dos 32 indivíduos adultos/adolescentes, 23 realizaram uma avaliação PK repetida após outra dose nominal de Voncento[®] de 50 UI/kg, cerca de 6 meses (estudo CSLCT-BIO-07-47) ou 3-6 meses (estudo CSLCT-BIO-95-41) após a infusão inicial.

A PK do FVIII está resumida na a seguir para a avaliação PK inicial em indivíduos com hemofilia A no estado não hemorrágico. Os resultados entre o estudo piloto CSLCT-BIO-07-47 e o estudo de suporte CSLCT-BIO-95-30 (PK inicial), ambos em indivíduos adultos/adolescentes, foram comparáveis.

Após uma infusão única de 50 UI/kg, a $t_{1/2}$ média foi ligeiramente inferior em 10,7 h nos indivíduos pediátricos com <12 anos de idade do estudo CSLCT-BIO-08-53 em comparação com os indivíduos adultos/adolescentes no estudo CSLCT-BIO-07-47 (13,40 h). O clearance (CL) médio total em indivíduos pediátricos também foi mais rápido em 6,02 mL/h/kg em comparação com 3,92 mL/h/kg em adultos/adolescentes com tempo de residência médio (TRM) de 14,3 h em indivíduos pediátricos e 17,0 h em adultos/adolescentes (seguinte). A AUC_{0-48} média correspondente foi 8,52 h*UI/mL em indivíduos pediátricos em comparação com 13,79 h*UI/mL em adultos/adolescentes, e a recuperação incremental (RI) média foi 0,015 kg/mL em comparação com 0,021 kg/mL, respectivamente. Os níveis plasmáticos máximos de FVIII foram atingidos em tempos medianos comparáveis de 0,58 e 0,50 h, respectivamente.



Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do FVIII em indivíduos com hemofilia A (administração inicial)

Parâmetro PK [unidade]	Média (DP) ^a			
	CSLCT-BIO-07-47 ^b		CSLCT-BIO-08-53	CSLCT-BIO-95-30
	Voncento [®]	PR Biostate ^e	Voncento [®]	PR Biostate ^e
Número de indivíduos	16	16	33	16
Dose nominal [FVIII UI/kg]	50,00 (0,00)	95,21 (52,02) ^c	50,00 (0,00)	50,0 (0,00)
Recuperação <i>in vivo</i> ^d	ND	ND	ND	1,08 (0,32)
RI [kg/mL]	0,021 (0,006)	0,023 (0,005)	0,015 (0,004)	ND
t _{1/2} [h]	13,40 (2,53)	13,07 (1,82)	10,7 (2,66)	12,42 (2,44)
AUC _{0-t} [h*UI/mL]	13,79 (3,79)	14,34 (3,63)	8,52 (2,99)	14,40 (2,84)
RTM [h]	16,96 (3,68)	16,69 (2,55)	14,3 (3,01)	16,74 (3,56)
C _{máx} [UI/mL]	1,07 (0,28)	1,13 (0,27)	0,76 (0,22)	1,20 (0,24)
t _{máx} [h] ^a	0,50 (0,42 - 4,03)	0,50 (0,48 - 0,50)	0,58 (0,50 - 1,00)	0,50 (0,25 - 1,08)
CL [mL/h/kg]	3,92 (1,22)	3,78 (1,33)	6,02 (2,14)	3,25 (0,6)
V _{ss} [L/kg]	0,065 (0,021)	0,063 (0,023)	87,6 (53,7)	0,053 (0,008)

AUC_{0-t} = área sob a curva de concentração *versus* tempo do ponto de tempo zero até o último ponto de tempo quantificável; CL = *clearance* total; C_{máx} = concentração máxima; FVIII = fator VIII; RI = recuperação incremental; UI = Unidade Internacional; ND = não realizado; TRM = tempo de residência médio; PK = farmacocinética; PR = produto de referência; DP = desvio padrão; SP = produto em estudo; t_{1/2} = meia-vida; t_{máx} = tempo até a concentração máxima; V_{ss} = volume de distribuição em estado de equilíbrio.

^a Mediana e intervalo para t_{máx}; valores do DP para o estudo CSLCT-BIO-95-30 derivados do erro padrão.

^b Voncento[®] e o PR Biostate foram administrados em um desenho cruzado com 7 dias entre as infusões

^c Inclui doses adicionais não planejadas que alguns indivíduos precisaram durante a Parte 1 do estudo.

^d Expressa como uma fração.

^e PR Biostate = Produto comparável e bioequivalente sem filtração anterior.

Os resultados PK repetidos, conforme observados no estudo piloto CSLCT-BIO-07-47 e no estudo de suporte CSLCT-BIO-95-41, foram comparáveis entre esses dois estudos e também com aqueles após uma infusão inicial de Voncento[®]. A concordância entre a PK inicial e repetida da RI média (0,021 e 0,022 kg/mL) e da t_{1/2} (13,49 e 13,16 h) indica que os inibidores não se desenvolveram com exposição repetida ao Voncento[®] durante a condução do estudo CSLCT-BIO-07-47. A t_{1/2} média após a infusão repetida no estudo de suporte à hemofilia A CSLCT-BIO-95-41 foi de 14,14 h. Os valores médios da área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC) após uma infusão repetida foram 14,46 h*UI/mL no estudo CSLCT-BIO-07-47 e 13,35 h*UI/mL no estudo CSLCT-BIO-95-41, e os valores médios da C_{máx} foram de 1,08 UI/mL em ambos os estudos.

Dentre esses 65 indivíduos com hemofilia A, com dados farmacológicos disponíveis, havia 1 indivíduo adolescente. Esse indivíduo de 17 anos de idade do sexo masculino participou da avaliação



PK inicial do estudo CSLCT-BIO-95-30 Seus resultados PK estavam de acordo com os da população geral do estudo CSLCT-BIO-95-30.

A população PK do estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53 incluía 15 indivíduos <6 anos (dos quais 3 indivíduos tinham <2 anos). Embora as exposições sistêmicas ao FVIII:C tenham sido ligeiramente maiores (média do CL menor) para a faixa etária de 6 a <12 anos em comparação com a faixa etária de 0 a <6 anos, as diferenças não são consideradas clinicamente significativas. O volume médio de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) na faixa etária de 6 a <12 anos foi influenciado por um valor discrepante alto, e o V_{ss} mediano foi ligeiramente menor na faixa etária de 6 a <12 anos (73,7 mL/kg) faixa etária de 0 a <6 anos (75,3 mL/kg). Embora existam evidências na literatura para sugerir que o perfil PK dos produtos de reposição do FVIII pode ser diferente entre crianças abaixo de 6 anos de idade, não se espera que a pequena diferença nos parâmetros PK observados entre as faixas etárias pediátricas neste estudo (quando comparadas com a variabilidade inerente ao indivíduo) seja clinicamente importante.

Farmacocinética nos estudos da Doença de Von Willebrand

No total, 44 indivíduos com DVW, incluindo 23 indivíduos com DVW tipo 3, foram avaliados quanto à PK nos estudos de DVW CSLCT-BIO-08-54, CSLCT-BIO-08-52 e CSLCT-BIO-00-75 após uma infusão inicial do complexo FVIII/FVW de coagulação humana. Além disso, 17 desses indivíduos, todos com DVW tipo 3, realizaram uma avaliação PK repetida nos estudos pilotos CSLCT-BIO-08-54 em adultos e adolescentes (8 indivíduos) e CSLCT-BIO-08-52 em indivíduos pediátricos <12 anos de idade (9 indivíduos), respectivamente, cerca de 6 meses após a infusão inicial. Em todos os 3 estudos, a PK do FVW: RCo, FVW: Ag, FVW: CB e FVIII:C foi avaliada. No entanto, uma vez que as concentrações plasmáticas do FVIII:C endógeno podem ser normais em indivíduos com DVW, as medições das concentrações plasmáticas do FVIII:C não são diretamente relevantes para a administração de Voncento[®].

A PK do FVW:RCo, FVW:Ag e FVW:CB em indivíduos com DVW após uma infusão inicial de Voncento[®] estão resumidas na a seguir para os estudos pilotos CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52 e estudo de suporte CSLCT-BIO-00-75. Considerando a maior dose de Voncento[®] administrada nos estudos CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52 (80 UI/kg de FVW:RCo) em comparação com o estudo CSLCT-BIO-00-75 (60 UI/kg de FVW:RCo) e as variabilidades interindividual e intraindividual geralmente altas, os resultados PK foram considerados comparáveis entre os estudos.

No estudo CSLCT-BIO-08-54 (adultos e adolescentes), após uma dose única de 80 UI de FVW:RCo/kg, a $t_{1/2}$ média de FVW:RCo foi de 12,6 h, com um CL médio de 6,18 mL/h/kg. A AUC₀₋₇₂ média correspondente foi de 17,2 h*UI/mL, e a IR média foi de 0,016 kg/mL. O TRM médio foi de 13,2 h. Os níveis plasmáticos máximos de FVW: RCo foram alcançados em um tempo mediano de 0,3 h (intervalo: 0,25-1,03 h) (seguinte). Um indivíduo adolescente de 15 anos de idade com DVW tipo 2A participou do componente PK do estudo CSLCT-BIO-08-54 e realizou uma avaliação PK inicial. Seus resultados PK estavam de acordo com os da população PK geral daquele estudo.



No estudo CSLCT-BIO-08-52 (indivíduos pediátricos <12 anos de idade), após uma dose única de 80 UI de FVW:RCo/kg, a $t_{1/2}$ média de FVW:RCo foi de 11,3 h, com um CL médio de 8,02 mL/h/kg. A AUC₀₋₄₈ média correspondente foi de 11,8 h*UI/mL, e a IR média foi de 0,014 kg/mL. O TRM médio foi de 14,2 h. Os níveis plasmáticos máximos de FVW: RCo foram alcançados em um tempo mediano de 0,55 h (intervalo: 0,50-0,62 h; nota: não foram coletadas amostras em 0.25 h) (a seguir).

A avaliação PK repetida nos indivíduos com DVW foi realizada nos estudos piloto CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52. Em ambos os estudos, as alterações entre as avaliações PK inicial e repetida foram pequenas e não sugeriram o desenvolvimento de inibidores para o IMP.

Os parâmetros PK das crianças, em média, apresentaram CL mais elevado e valores proporcionalmente mais baixos de recuperação, $t_{1/2}$, AUC e $C_{máx}$. No entanto, como essas diferenças não foram consideradas clinicamente relevantes, as recomendações de administração para adultos também são consideradas aplicáveis às crianças.



Comparação dos parâmetros PK do FVW em indivíduos com DVW (administração inicial)

Parâmetro PK [unidade]	Média (DP) ^a								
	FVW:RCo			FVW:Ag			FVW:CB		
	CSLCT-BIO-08-54 Voncento®	CSLCT-BIO-08-52 Voncento®	CSLCT-BIO-00-75 PR Biostate ^d	CSLCT-BIO-08-54 Voncento®	CSLCT-BIO-08-52 Voncento®	CSLCT-BIO-00-75 PR Biostate ^d	CSLCT-BIO-08-54 Voncento®	CSLCT-BIO-08-52 Voncento®	CSLCT-BIO-00-75 PR Biostate ^d
Número de indivíduos	14	17	12	14	17	12	14	17	12
Dosagem [FVW:RCo UI/kg]	80	80	60	80	80	60	80	80	60
Recuperação <i>in vivo</i> ^b	ND	ND	0,85 (0,135)	ND	ND	0,70 (0,290)	ND	ND	0,83 (0,250)
IR [kg/mL]	0,016 (0,003)	0,014 (0,003)	ND	0,018 (0,003)	0,014 (0,003)	ND	0,020 (0,004)	0,013 (0,002)	ND
t _{1/2} [h] ^c	12,6 (9,2)	11,3 (5,6)	11,6 (7,0)	18,3 (3,8)	11,5 (3,3)	13,9 (4,0)	15,8 (4,5)	10,3 (2,1)	12,2 (4,2)
AUC _{0-t} [h*UI/mL]	17,2 (9,0)	11,8 (7,4)	18,1 (11,3)	35,9 (13,4)	25,5 (13,2)	20,4 (6,1)	24,5 (8,5)	20,2 (10,1)	12,4 (4,0)
TRM [h] ^c	13,2 (5,3)	14,22 (8,7)	15,4 (10,1)	23,4 (4,9)	14,63 (5,0)	18,3 (5,8)	19,8 (4,3)	12,7 (3,1)	15,3 (5,9)
C _{máx} [UI/mL]	1,60 (0,60)	1,33 (0,60)	1,15 (0,19)	2,28 (0,63)	2,07 (1,00)	0,84 (0,34)	1,65 (0,52)	1,79 (0,78)	1,03 (0,31)
t _{máx} [h] (mediana [intervalo])	0,25 (0,25 - 1,03)	0,55 (0,50 - 0,62)	0,33 (0,25 - 0,67)	0,25 (0,25 - 1,00)	0,55 (0,50 - 0,62)	0,79 (0,25 - 3,58)	0,25 (0,25 - 1,00)	0,55 (0,50 - 0,62)	0,31 (0,25 - 1,21)
CL [mL/h/kg]	6,18 (1,69)	8,02 (3,94)	4,23 (2,17)	3,82 (0,93)	5,86 (2,69)	2,82 (0,92)	3,59 (0,88)	6,73 (1,85)	4,90 (1,85)
V _{ss} [L/kg] ^c	0,073 (0,034)	0,090 (0,025)	0,052 (0,014)	0,084 (0,018)	0,078 (0,021)	0,049 (0,012)	0,069 (0,015)	0,082 (0,015)	0,074 (0,045)

AUC_{0-t} = área sob a curva de concentração *versus* tempo do ponto de tempo zero até o último ponto de tempo quantificável; CL = *clearance* total; C_{máx} = concentração máxima; IR = recuperação incremental; UI = Unidade Internacional; TRM = tempo de residência médio; ND = não realizado; PK = farmacocinética; PR = produto de referência; DP = desvio padrão; SP = produto em estudo; t_{1/2} = meia-vida; t_{máx} = tempo até a concentração máxima; V_{ss} = volume de distribuição em estado de equilíbrio; DVW = doença de von Willebrand; FVW = fator de von Willebrand; FVW:Ag = Antígeno do fator de von Willebrand; FVW:CB = capacidade de ligação do fator de von Willebrand ao colágeno; FVW:RCo = atividade do cofator da ristocetina do fator de von Willebrand.

^a No estudo CSLCT-BIO-00-75, os valores do DP foram derivados do erro padrão.

^b Expressa como uma fração.

^c Devido ao ajuste basal nos estudos CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52, os resultados se baseiam em um número reduzido de indivíduos.

^d PR Biostate = Produto comparável e bioequivalente sem filtração anterior.



Estudos clínicos de fase II/III

A eficácia do Voncento[®] foi estabelecida para o tratamento da hemofilia A e da DVW.

Na hemofilia A, a evidência primária da eficácia foi fornecida pelo estudo PK, de eficácia e segurança CSLCT-BIO-07-47. Este estudo incluiu 81 indivíduos com hemofilia A previamente tratados, incluindo 3 adolescentes. O acompanhamento durou até 6 meses, e 73 indivíduos atingiram ≥ 50 DE. Do total de 81 indivíduos, 29 foram incluídos no grupo de profilaxia e 51 no grupo de prevenção. Um indivíduo recebeu Voncento[®] sob demanda. A evidência primária da eficácia em indivíduos pediátricos foi fornecida pelo estudo PK, de eficácia e segurança CSLCT-BIO-08-53, que incluiu 35 indivíduos com < 12 anos de idade. A evidência de suporte para a eficácia clínica do Voncento[®] no tratamento da hemofilia A foi fornecida pelo estudo clínico de segurança, eficácia e tolerabilidade conduzido na Austrália e Nova Zelândia (estudo CSLCT-BIO-95-41). Esse estudo de suporte incluiu 30 indivíduos no total (incluindo 2 adolescentes).

Na DVW, a evidência primária da eficácia em adultos e adolescentes foi fornecida pelo estudo PK, de eficácia e segurança CSLCT-BIO-08-54, que incluiu 22 indivíduos com DVW grave, incluindo 3 adolescentes. A evidência primária da eficácia em indivíduos pediátricos foi fornecida pelo estudo PK, de eficácia e segurança CSLCT-BIO-08-52, que incluiu 17 indivíduos com < 12 anos de idade com DVW grave.

A evidência primária da eficácia em longo prazo foi fornecida pelo estudo de extensão de eficácia e segurança CSLCT-BIO-09-64. A população de eficácia do estudo incluiu 3 indivíduos pediátricos (com < 12 anos de idade) que completaram o estudo CSLCT-BIO-08-52 e 14 adultos e 2 adolescentes que completaram o estudo CSLCT-BIO-08-54.

A evidência adicional de suporte para a eficácia clínica de Voncento[®] no tratamento da DVW foi fornecida pelo estudo clínico de segurança e eficácia CSLCT-BIO-03-97, que incluiu 23 indivíduos, incluindo uma criança de 3 anos de idade. Embora o estudo CSLCT-BIO-08-54 forneça principalmente dados de eficácia hemostática sobre o tratamento de eventos de sangramento não cirúrgico (NSB), o estudo CSLCT-BIO-03-97 fornece principalmente dados de eficácia sobre o tratamento de eventos cirúrgicos.

Estudos de hemofilia A

Eventos de sangramento não cirúrgico

A eficácia hemostática de Voncento[®] foi avaliada como excelente ou boa para a grande maioria dos eventos de NSB em todos os estudos (pelo menos 87,9% no estudo CSLCT-BIO-07-47; pelo menos 80,4% no estudo CSLCT-BIO-08-53; 78,7% no estudo CSLCT-BIO-95-41).

Dentre os indivíduos em tratamento profilático, o número de eventos de sangramento por indivíduo foi maior no estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53 (172 eventos em 18 indivíduos) do que no estudo CSLCT-BIO-07-47 em adultos/adolescentes (97 eventos em 27 indivíduos), com a diferença refletida no tipo de eventos de sangramento; 119 estavam relacionados a trauma, 143 eram eventos de sangramento articular e 88 eram de pequeno porte. Isso pode ser principalmente devido à atividade mais elevada em crianças, que pode resultar em mais lesões, em comparação com adultos, bem como a duração dos estudos. O protocolo do estudo CSLCT-BIO-08-53 foi alterado para estender a



exposição de pacientes pediátricos de 50 para 100 DE, ou para um tratamento de no máximo 12 meses para fornecer dados adicionais.

No estudo CSLCT-BIO-07-47, o número médio de eventos de sangramento por indivíduo foi de 8,2; foi consideravelmente menor no subgrupo de profilaxia (3,5) do que no subgrupo de prevenção (10,7). Uma análise descritiva do número de eventos de sangramento por indivíduo por categorias de tempo médio entre as administrações de Voncento[®] (<3, 3-<4, ≥4 dias) indicou que quanto mais tempo havia entre as administrações de Voncento[®], mais eventos de sangramento ocorreram em média.

No estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53, 18 indivíduos no braço de profilaxia (10 indivíduos não receberam tratamento profilático anterior) apresentaram 173 eventos de NSB (97 NSBs [56%] foram relatados por 3 indivíduos), resultando em um número mediano de 6,0 eventos de NSB por indivíduo (intervalo: 0 a 40 eventos). Cinco sujeitos (27,8%) não apresentaram nenhum evento hemorrágico durante o estudo. No braço sob demanda do estudo CSLCT-BIO-08-53, todos os 16 indivíduos apresentaram pelo menos um evento hemorrágico durante o estudo. Os 320 eventos de NSB totais no braço sob demanda resultaram em uma mediana de 17 eventos de NSB por indivíduo (intervalo: 4 a 58 eventos).

Eventos de sangramento não cirúrgico de grande porte

Houve mais eventos de NSB de grande porte relatados no estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53 (85 em 18 indivíduos do braço de profilaxia; 98 em 16 indivíduos do braço sob demanda) em comparação com o estudo em adultos/adolescentes CSLCT-BIO-07-47 (40 eventos de NSB de grande porte no total).

A eficácia hemostática de 33 (82,5%) eventos de grande porte no estudo CSLCT-BIO-07-47 e de todos os eventos de grande porte no estudo CSLCT-BIO-08-53 foi avaliada como excelente ou boa pelo investigador. No braço de profilaxia do estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53, a maioria dos eventos (82,4%) foi avaliada como excelente, enquanto no grupo sob demanda, a maioria (95,9%) foi avaliada como boa. Isso pode indicar que, devido ao tratamento profilático regular, a cessação completa dos eventos de NSB de grande porte poderia ser alcançada de forma mais eficaz.

Eventos cirúrgicos

A resposta ao Voncento[®] em termos de eficácia da hemostasia, perda de sangue e necessidade de transfusão foi investigada com os dados coletados nos estudos pilotos CSLCT-BIO-07-47 em adultos/adolescentes e no estudo CSLCT-BIO-08-53 em indivíduos pediátricos com <12 anos de idade.

Durante o estudo CSLCT-BIO-07-47, ocorreram 12 eventos cirúrgicos de grande porte e 25 eventos cirúrgicos de pequeno porte. A avaliação do investigador da eficácia hemostática na alta foi relatada para 10 eventos cirúrgicos de grande porte e 10 eventos cirúrgicos de pequeno porte: excelente para 80% dos eventos cirúrgicos de grande porte e 100% dos eventos cirúrgicos de pequeno porte e bom para os 20% restantes dos eventos cirúrgicos de grande porte com uma avaliação disponível. Da mesma forma, para os 5 eventos cirúrgicos (2 de grande porte e 3 de pequeno porte) no estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53, a avaliação do investigador da eficácia hemostática na alta também foi avaliada como excelente ou boa.



Para mais de 97% dos 37 eventos cirúrgicos no estudo CSLCT-BIO-07-47, a perda de sangue foi avaliada como menor que (40,5%) ou equivalente à (56,8%) perda de sangue que seria esperada para um indivíduo sem distúrbio de sangramento. Cinco indivíduos (6,2%) precisaram de transfusão de hemoderivados; todos os 5 foram submetidos a uma cirurgia de grande porte no joelho. No estudo CSLCT-BIO-08-53, a perda de sangue foi avaliada como menor do que a perda de sangue esperada de um paciente sem distúrbio de sangramento para 2 eventos cirúrgicos e como equivalente à perda esperada para os 3 eventos cirúrgicos restantes (2 dos quais foram eventos cirúrgicos de grande porte).

Eficácia em indivíduos adolescentes com hemofilia A

Três indivíduos adolescentes, dois com 15 anos e um com 13 anos, participaram do estudo CSLCT-BIO-07-47. Além disso, 2 adolescentes de 16 e 17 anos participaram do estudo CSLCT-BIO-95-41. Os resultados de eficácia desses adolescentes foram compatíveis com os resultados de eficácia das respectivas populações de análise global. Nenhum desses adolescentes foi submetido a cirurgia durante o estudo.

Eficácia em indivíduos pediátricos com hemofilia A

O estudo pediátrico CSLCT-BIO-08-53 foi desenhado para avaliar indivíduos com hemofilia A com <12 anos de idade. O estudo incluiu 19 indivíduos (54,3%) entre 6 e <12 anos de idade e 16 indivíduos (45,7%) com <6 anos de idade, 4 dos quais tinham <2 anos (todos no braço sob demanda). Os resultados da eficácia hemostática foram consistentes com os observados em indivíduos adultos/adolescentes com hemofilia A do estudo piloto CSLCT-BIO-07-47. Além disso, não houve diferenças relevantes na eficácia hemostática entre os subgrupos por idade (<6 anos [4 indivíduos do grupo de profilaxia; 11 indivíduos do grupo sob demanda] vs. 6 a <12 anos [14 indivíduos do grupo de profilaxia; 5 indivíduos do grupo sob demanda]).

Estudos da Doença de Von Willebrand

Tratamento profilático

No total, 13 indivíduos (4 no estudo CSLCT-BIO-08-52; 9 no estudo CSLCT-BIO-08-54) receberam tratamento profilático, incluindo 9 indivíduos com DVW tipo 3 (3 no estudo CSLCT-BIO-08-52; 6 no estudo CSLCT-BIO-08-54); 8 desses indivíduos com DVW tipo 3 completaram 12 meses de terapia (5 indivíduos adultos e 3 indivíduos pediátricos). Além disso, 7 indivíduos com DVW tipo 3 (incluindo 2 indivíduos pediátricos com idades entre 6 e <12 anos) continuaram o tratamento profilático no estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64 após terem concluído o tratamento profilático nos estudos CSLCT-BIO-08-54 ou CSLCT-BIO-08-52, respectivamente.

Nos 3 estudos prospectivos CSLCT-BIO-08-54, CSLCT-BIO-08-52 e CSLCT-BIO-03-97, o investigador julgou a eficácia hemostática de Voncento[®] como excelente ou boa para cada período de 3 meses que foi avaliado, com exceção de 2 avaliações de eficácia hemostática moderada para 1 indivíduo no estudo piloto CSLCT-BIO-08-54.

Em ambos os estudos piloto CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52, a avaliação mensal da eficácia hemostática pelos indivíduos que receberam Voncento[®] como terapia profilática foi excelente ou boa durante todo o tempo, com exceção dos meses 2, 3, 6 e 13 de 1 indivíduos no estudo CSLCT-BIO-



08-54, no qual avaliou a eficácia hemostática como moderada. Nenhuma autoavaliação foi fornecida pelos 4 indivíduos que receberam tratamento profilático no estudo CSLCT-BIO-03-97.

Eventos de sangramento não cirúrgico

Um número consideravelmente menor de eventos de sangramento foi relatado e avaliado quanto à eficácia hemostática no estudo CSLCT-BIO-08-54 (11 eventos em 9 indivíduos no grupo de profilaxia) do que no estudo CSLCT-BIO-08-52 (73 eventos em 4 indivíduos no grupo de profilaxia). Isso pode ser devido à grande variabilidade geral na tendência de sangramento entre os pacientes com DVW (por exemplo, alguns pacientes são mais propensos a sangramentos da mucosa oral do que outros), mas também devido à maior atividade em crianças, que pode resultar em mais lesões em comparação com os adultos; 20,9% dos eventos de sangramento no braço de profilaxia do estudo CSLCT-BIO-08-52 foram induzidos por trauma em comparação com nenhum no braço de profilaxia do estudo CSLCT-BIO-08-54. Em ambos os estudos pilotos CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52, a eficácia hemostática de Voncento[®] por evento hemorrágico foi avaliada como excelente ou boa. No estudo de apoio CSLCT-BIO-03-97, os 4 indivíduos que receberam tratamento profilático relataram um total de 22 eventos de sangramento; no entanto, a eficácia hemostática não foi avaliada por evento NSB naquele estudo.

No estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64, os 10 indivíduos no braço de profilaxia (3 do estudo CSLCT-BIO-08-52 e 7 do estudo CSLCT-BIO-08-54) apresentaram menos eventos de NSB (118) do que os 7 indivíduos do braço sob demanda naquele estudo (402 eventos), porém mais eventos do que os 8 indivíduos no braço 3 do estudo CSLCT-BIO-08-54. No entanto, deve-se ter em mente que a duração do estudo em indivíduos do braço de profilaxia do estudo CSLCT-BIO-09-64 variou entre 211 dias (cerca de 7 meses) e 849 dias (cerca de 28 meses). Ajustar o número de eventos de sangramento pela participação do estudo, resultou em um número médio de eventos de NSB por indivíduos no braço de profilaxia do estudo CSLCT-BIO-09-64 de 8,4 eventos por ano ou um total de cerca de 83,6 eventos por ano para todos os 10 indivíduos, a maioria dos quais foi para os 3 indivíduos pediátricos (20,8 eventos por indivíduo e ano em média).

Eventos de sangramento não cirúrgico de grande porte

No total, 10 indivíduos apresentaram um total de 19 eventos de NSB de grande porte avaliáveis (3 indivíduos com 4 eventos no CSLCT-BIO-08-54, 3 indivíduos com 1 evento cada no CSLCT-BIO-08-52 e 7 indivíduos com 12 eventos no CSLCT-BIO-09-64, dos quais 5 indivíduos já apresentaram um evento NSB de grande porte em seu estudo anterior. Oito desses eventos de NSB de grande porte foram nas articulações, 3 foram nos músculos, e 8 foram eventos da mucosa de grande porte. A eficácia hemostática global para esses 19 eventos de NSB de grande porte foi avaliada pelo investigador como excelente em 9 casos (incluindo 5 eventos da mucosa de grande porte) e boa nos outros 10 casos. Não foi feita nenhuma distinção entre eventos de sangramento de pequeno e grande portes no estudo de suporte CSLCT-BIO-03-97.

Tratamento sob demanda

Eventos de sangramento não cirúrgico

No geral, em todos os estudos com dados disponíveis, a eficácia hemostática foi avaliada como excelente ou boa para a grande maioria dos eventos: 98,3% no estudo CSLCT-BIO-08-54, 100% no



estudo CSLCT-BIO-08-52, 98,7% no estudo CSLCT-BIO-09-64 e 100% no estudo CSLCT-BIO-03-97 (avaliação pós-tratamento).

Eventos de sangramento não cirúrgico de grande porte

No estudo CSLCT-BIO-08-54, para 117 dos 125 eventos de NSB de grande porte (93,6%), a eficácia hemostática global foi avaliada pelo investigador como excelente; para os 8 eventos restantes, a eficácia hemostática foi boa (2 casos [1,6%]) ou moderada (6 casos [4,8%]).

No estudo CSLCT-BIO-08-52, para 13 dos 26 eventos de NSB de grande porte (50,0%) no braço sob demanda, a eficácia hemostática geral foi avaliada pelo investigador como excelente, enquanto para os 13 eventos restantes, a eficácia foi avaliada como boa.

No estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64, 3 indivíduos do braço sob demanda apresentaram um total de 9 eventos de NSB de grande porte. A eficácia hemostática global para todos esses eventos de NSB de grande porte foi avaliada pelo investigador como excelente (66,7%) ou boa (33,3%).

Eventos cirúrgicos

No estudo CSLCT-BIO-03-97, a eficácia hemostática do tratamento com Voncento[®] foi avaliada como excelente ou boa para todos os eventos cirúrgicos avaliados (10 de grande porte; 19 de pequeno porte). Nos estudos pilotos CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52, foram relatados 6 e 8 eventos cirúrgicos de pequeno porte. Um evento cirúrgico em cada estudo apresentou uma avaliação da eficácia hemostática pelo investigador na alta, enquanto os eventos restantes foram avaliados como apresentando excelente eficácia hemostática. Estava faltando avaliação para 1 evento cirúrgico no estudo CSLCT-BIO-08-54.

Foi avaliada perda de sangue para 6 eventos cirúrgicos de pequeno porte no estudo CSLCT-BIO-08-54, 8 eventos cirúrgicos de pequeno porte no estudo CSLCT-BIO-08-52, todos os 13 eventos cirúrgicos (3 de grande porte e 10 de pequeno porte) no estudo CSLCT-BIO-09-64 e para 8 eventos cirúrgicos de grande porte e 12 de pequeno porte no estudo CSLCT-BIO-03-97. Para todos os eventos nos estudos pilotos (100%) e 17 eventos (85%) no estudo CSLCT-BIO-03-97, a perda de sangue foi considerada menor ou equivalente à perda de sangue para um procedimento comparável em um indivíduo sem distúrbio de sangramento.

No total, 7 indivíduos nos estudos clínicos prospectivos da DVW receberam transfusões de hemoderivados.

Adolescentes (12 a <18 anos de idade)

Três adolescentes foram incluídos no estudo piloto da VWD CSLCT-BIO-08-54. Dois adolescentes desse estudo continuaram o tratamento com Voncento[®] no estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64. Em ambos os estudos, a eficácia hemostática foi avaliada como boa ou excelente para todos os eventos de NSB que ocorreram nos indivíduos adolescentes, incluindo 7 eventos de NSB de grande porte apresentados por dois indivíduos de 16 anos e eventos cirúrgicos (1 em cada 2 adolescentes de estudo CSLCT-BIO-08-54) para os quais foi administrado o complexo FVIII/FVW de coagulação humana. Os resultados de eficácia nos 3 indivíduos adolescentes foram consistentes com os observados na população geral do estudo do respectivo estudo.



Pediátricos <12 anos de idade

A população de eficácia do estudo piloto CSLCT-BIO-08-52 incluiu 16 indivíduos com <12 anos de idade, dos quais 4 receberam Voncento[®] como terapia profilática e 12 como terapia sob demanda; 1 indivíduo do braço sob demanda foi excluído da população de eficácia porque não apresentou nenhum evento NSB durante o estudo. Os resultados de eficácia, conforme descritos acima, estavam de acordo com os resultados de eficácia observados em indivíduos adultos.

Não houve diferenças relevantes na avaliação da eficácia hemostática de Voncento[®] entre subgrupos por idade (<6 anos [8 indivíduos] vs. 6-12 anos [8 indivíduos]).

Três indivíduos pediátricos entre 6 e <12 anos de idade (todos no braço de profilaxia) participaram do estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64 após a conclusão do estudo CSLCT-BIO-08-52. A avaliação de eficácia hemostática trimestral pelo investigador para essas 3 crianças foi excelente em todos os aspectos, com exceção de 2 avaliações consideradas boas nos meses 6 e 27. Da mesma forma, a avaliação mensal pelo indivíduo (ou responsável legal) foi excelente para cada mês, com exceção de 2 avaliações consideradas boas nos meses 26 e 27. No braço de profilaxia do estudo de extensão, 58 dos 96 eventos de NSB tratados ocorreram nas 3 crianças, que, portanto, apresentaram uma frequência de NSB maior do que os 7 adultos no braço de profilaxia. Isso pode ser atribuível à atividade geralmente superior em crianças, que pode resultar em mais lesões, em comparação com adultos. A eficácia hemostática para todos esses eventos foi avaliada pelo investigador como excelente (91,4%) ou boa (8,6%), com uma proporção maior de avaliações consideradas excelentes do que no grupo de profilaxia como um todo. A distribuição de eventos de NSB em crianças entre os tipos de sangramento foi semelhante em comparação com o braço de profilaxia como um todo.

Segurança

A segurança do Voncento[®] foi estabelecida em estudos clínicos para o tratamento da hemofilia A e da DVW e é corroborada por dados de vigilância pós-comercialização.

No total, 221 indivíduos foram expostos ao Voncento[®] nos estudos clínicos prospectivos, incluindo 147 indivíduos com hemofilia A e 74 indivíduos com DVW. Dentre esses indivíduos expostos, 5 indivíduos com hemofilia A e 3 indivíduos com DVW eram adolescentes, ou seja, entre 12 e <18 anos de idade, e 36 indivíduos com hemofilia A e 18 indivíduos com DVW eram pediátricos com <12 anos de idade.

Hemofilia A:

- Estudo CSLCT-BIO-07-47: Os 81 indivíduos tratados no estudo piloto de hemofilia A receberam uma mediana de 59 infusões de Voncento[®] (intervalo: 31 - 118). No total, 73 indivíduos apresentaram ≥ 50 DE.
- Estudo CSLCT-BIO-08-53: 35 indivíduos (pediátricos com <12 anos de idade) tratados neste estudo piloto de hemofilia A receberam o seguinte:
 - Braço de profilaxia: 18 indivíduos, que receberam tratamento profilático, receberam um número mediano de 92 infusões de Voncento[®]. O número mediano de DE foi de 91,5 (intervalo: 15-117 dias), com 2 indivíduos com <50 DE e 16 indivíduos (88,9%) ≥ 50 DE; 6 dos quais alcançaram pelo menos 100 DE.
 - Braço sob demanda: 17 indivíduos receberam um número mediano de 29 infusões de Voncento[®]. O número mediano de DE foi de 29,0 (intervalo: 1-89 dias), com 12 indivíduos com <50 DE e 5 indivíduos (29,4%) ≥ 50 DE.



- Estudo CSLCT-BIO-95-41: 30 indivíduos foram tratados neste estudo de segurança, tolerância e eficácia de suporte. A dose diária média do complexo FVIII/FVW de coagulação humana foi de 18,9 UI de FVIII/kg (intervalo: 10-36 UI de FVIII/kg) e o número de DE variou de 6 a 85 dias; 9 indivíduos apresentaram ≥ 50 DE.

DVW:

- Estudo CSLCT-BIO-08-54: 22 indivíduos tratados no estudo piloto de DVW completaram pelo menos 12 meses de tratamento e receberam o seguinte:
Tratamento sob demanda: Os indivíduos no braço sob demanda (braço 2) receberam um número mediano de 20 infusões (intervalo: 3 - 92). Os indivíduos no subgrupo do braço 2, que mudaram para o braço 3, receberam um número mediano mais elevado de infusões (30,5; intervalo: 18-92) do que os indivíduos do subgrupo complementar que não mudaram (mediana: 12,5; intervalo: 3 - 33).
Tratamento profilático: 1 indivíduo incluído no braço 1 participou do estudo por 15 meses e recebeu 197 infusões. Depois que os 8 indivíduos mudaram do tratamento sob demanda (braço 2) para o tratamento profilático (braço 3), o número mediano de infusões aumentou para 72,5 infusões (variação: 16 - 118).
- Estudo CSLCT-BIO-08-52: 17 indivíduos neste estudo piloto de DVW (pediátricos com menos de 12 anos de idade) completaram o tratamento de 12 meses e receberam o seguinte:
Tratamento profilático: 4 indivíduos no braço de tratamento profilático (braço 1) receberam um número mediano de 137,5 infusões. No braço 1, um número mediano de 119 infusões (intervalo: 45-161) foi administrado como profilaxia, e um número mediano de 17 infusões (intervalo: 8-41) foi administrado para tratar um evento hemorrágico.
Tratamento sob demanda: 13 indivíduos no braço sob demanda (braço 2) receberam um número mediano de 8,0 infusões (intervalo: 1-53).
- Estudo CSLCT-BIO-09-64: Este estudo de extensão piloto na DVW incluiu 3 indivíduos com <12 anos de idade (do estudo CSLCT-BIO-08-52) e 17 adultos/adolescentes (do estudo CSLCT-BIO-08-54). Dez indivíduos receberam tratamento profilático (3 do estudo CSLCT-BIO-08-52 e 7 do estudo CSLCT-BIO-08-54), 8 receberam tratamento sob demanda (todos do estudo CSLCT-BIO-08-54) e 2 receberam ambos os regimes.
No braço de profilaxia, o número mediano de infusões recebidas foi de 108,5 (intervalo: 19 a 406). Os indivíduos no braço sob demanda receberam um número mediano de 17,0 infusões (intervalo: 1 a 67 infusões).
Os dois indivíduos nos braços de profilaxia e sob demanda receberam 62 e 65 infusões, respectivamente. Ambos os indivíduos receberam 15 infusões cada como tratamento profilático.

Um total de 684 eventos adversos emergentes do tratamento foram relatados durante os estudos clínicos, 307 nos estudos de hemofilia A (143 no estudo piloto CSLCT-BIO-07-47, 97 no estudo piloto CSLCT-BIO-08-53, 2 e 65 nos estudos de suporte CSLCT-BIO-95-30 e CSLCT-BIO-95-41, respectivamente) e 377 nos estudos de DVW (86 e 77 nos estudos pilotos CSLCT-BIO-08-54 e CSLCT-BIO-08-52, respectivamente), 79 no estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64 e 24 e 111 nos estudos de suporte CSLCT-BIO-00-75 e CSLCT-BIO-03-97, respectivamente.

Nos indivíduos com hemofilia A, os EAs mais comumente relatados foram cefaleia (11 indivíduos), infecção viral (8 indivíduos; no entanto, nenhum caso de suspeita de transmissão do vírus da hepatite ou parvovírus B19), artralgia (8 indivíduos) e influenza (7 indivíduos). Nos indivíduos pediátricos



com hemofilia A com <12 anos de idade, os EAs mais comumente relatados foram aqueles que estão frequentemente associados a um resfriado comum (tosse [8 indivíduos], pirexia [6 indivíduos] e rinite [4 indivíduos]), que são doenças típicas da infância; seguidos de erupção cutânea e inibição de FVIII (4 indivíduos cada).

Semelhante aos estudos de hemofilia A, nos estudos prospectivos de DVW, a cefaleia foi o EA mais comumente relatado (em 17 indivíduos). Outros EAs frequentemente relatados nos estudos de DVW foram pirexia relatada em 11 indivíduos, tosse relatada em 10 indivíduos, náusea e dor do procedimento (ou seja, dor pós-operatória) relatados em 7 indivíduos cada. No estudo piloto CSLCT-BIO-08-52 em indivíduos com DVW com <12 anos de idade, os EAs frequentemente associados a um resfriado comum, como pirexia, nasofaringite e rinite, bem como lesões foram mais frequentemente observados em comparação com os estudos em adultos. No entanto, esses eventos são esperados em indivíduos pediátricos, pois representam eventos típicos da infância.

Do total de TEAEs de todos os estudos clínicos, 54 foram relatados como reações adversas ao medicamento (RAMs), ou seja, foram avaliados como possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados à medicação do estudo pelo investigador ou foram relatados com relação desconhecida com o IMP. As únicas RAMs relatadas mais de 3 vezes no total foram: cefaleia (10 casos: todos no estudo de hemofilia A CSLCT-BIO-95-41 [9 casos ocorreram em 1 indivíduo]), dor nas costas (5 casos, todos nos estudos de hemofilia A) e taquicardia (4 casos, todos no estudo de hemofilia A CSLCT-BIO-07-47). Esses 4 casos de taquicardia foram observados no diário domiciliar como palpitações; eram de intensidade leve e foram resolvidos sem qualquer medida adotada. Além disso, houve 3 casos de inibição do FVIII no estudo CSLCT-BIO-08-53 (indivíduos pediátricos; hemofilia A) que foram considerados relacionados ao Voncento[®] pelo investigador; 1 caso de agravamento preexistente do inibidor do FVIII no estudo CSLCT-BIO-07-47 (e indivíduos adultos; hemofilia A) foi considerado relacionado pelo avaliador médico da CSL.

Interações medicamentosas

A interação do FVW e do FVIII da coagulação com outros medicamentos não foi estudada.

Uso na gravidez e lactação

Doença de von Willebrand

A experiência no tratamento de mulheres grávidas ou lactantes não está disponível. Voncento[®] deve ser administrado a mulheres grávidas ou lactantes com deficiência do FVW apenas se for claramente indicado, levando em consideração que a administração confere um risco elevado de eventos de sangramento nessas pacientes.

Hemofilia A

Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, a experiência com o tratamento durante a gravidez e a amamentação não está disponível. Portanto, Voncento[®] deve ser administrado durante a gravidez e amamentação apenas se for claramente indicado.

Superdosagem

Foram observados casos de superdosagem (duas vezes a dose recomendada) em estudos clínicos. Nenhuma reação adversa séria foi associada a esses casos. O risco de eventos tromboembólicos não pode ser excluído em caso de superdosagem grave, especialmente em pacientes com DVW.



Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas ou capacidade mental prejudicada
Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Potencial para abuso

Doping

Atenção aos atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarador de doping de acordo com a lista de referência do Comitê Olímpico Internacional.

Potencial de uso off-label e possíveis riscos associados a tal uso

Existe um risco potencial de que o produto é usado fora da indicação rotulada. No entanto, as informações do produto descrevem claramente as indicações que foram aprovadas pelos reguladores do produto.

Dados pós-comercialização

Desde o lançamento do complexo FVIII/FVW de coagulação humana e até 12 de agosto de 2018, 990.046.750 UI foram distribuídas globalmente e, com base no cálculo de uma dose única padrão, essa quantidade total do complexo FVIII/FVW de coagulação humana foi administrada (globalmente) em 495.023 doses padrão, ou seja, uma exposição total estimada de 3.173 pacientes-ano.

Desde agosto de 2000 até 12 de agosto de 2018, 343 RAMs de 153 relatos de casos para o complexo FVIII/FVW de coagulação humana foram relatados por fontes de dados. Dessas RAMs, 293 foram relatadas por fontes de dados espontâneos (145 das quais eram graves) e 50 (todos sérios) foram relatadas em estudos de vigilância pós-comercialização não intervencionistas e outras fontes solicitadas. As RAMs relatadas foram provenientes de 20 SOC's diferentes, mais frequentemente de distúrbios gerais e condições no local de administração (104), distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (39) e distúrbios do sangue e do sistema linfático (32). Nenhuma alteração nas informações de segurança de referência foi considerada necessária a partir da avaliação desses eventos.

Conclusões sobre benefícios e riscos

Voncento[®] se demonstrou claramente eficaz na profilaxia e no tratamento de eventos de sangramento em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A, bem como na profilaxia, prevenção e tratamento de hemorragia ou eventos de sangramento cirúrgico em pacientes adultos e pediátricos com DVW quando o tratamento com DDAVP é ineficaz ou contraindicado. A eficácia hemostática excelente ou boa foi consistentemente observada para a grande maioria dos eventos de sangramento ou cirúrgicos, em todos os estudos clínicos.

A evidência de suporte para a eficácia de Voncento[®] é fornecida por resultados de estudos PK que mostram claramente que Voncento[®] produz a elevação esperada das concentrações plasmáticas de FVIII e FVW, levando a características PK esperadas. A evidência fornecida no pedido atual mostra que Voncento[®] apresenta as mesmas características que outras preparações de FVIII, e que, como essas, é clinicamente eficaz no tratamento rotineiro de eventos de sangramento e cirúrgicos.

A segurança geral de Voncento[®] foi manejável, tanto em estudos clínicos quanto na experiência pós-comercialização desde seu primeiro registro em 2000 na Austrália. O perfil de segurança, conforme



exibido no relato de EAs e RAMs em estudos clínicos, equiparou-se ao perfil conhecido de outros produtos de FVIII e não levantou quaisquer preocupações. As frequências de EASs e EAs, que levaram à descontinuação de estudos, foram muito baixas; 1 indivíduo morreu durante os estudos clínicos (um indivíduo de 43 anos de idade com DVW no estudo de extensão CSLCT-BIO-09-64 morreu de casos graves de úlcera gástrica e pneumonia).

Os riscos associados ao tratamento com um concentrado de FVIII/FVW incluem contaminação por vírus (incluindo precauções contra transmissão de príons), desenvolvimento de inibidores de FVIII ou FVW, reações de hipersensibilidade/anafiláticas e a ocorrência de TEV devido a níveis elevados de FVIII ou FVW.

Os dados clínicos fornecidos cumprem todos os requisitos das atuais diretrizes clínicas para produtos de FVIII e FVW derivados de plasma humano, de acordo com as indicações solicitadas. A análise risco-benefício global para o complexo do FVW/FVIII de coagulação humana permanece favorável.

Em conclusão, Voncento[®] demonstrou ser um produto seguro e eficaz para o tratamento e prevenção de eventos de sangramento em indivíduos adultos, adolescentes e pediátricos com hemofilia A e para a profilaxia e tratamento de eventos de sangramento em indivíduos adultos, adolescentes e pediátricos com DVW.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0151.0129 para o medicamento Voncento[®] no Diário Oficial de União nº 34 em 18/02/2019, através da Resolução-RE nº 393 de 14/02/2019.

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.