

Foco da pesquisa: alcançar equilíbrio hemostático na hemofilia com terapias emergentes

Introdução

Neste módulo, o Dr. Miguel A. Escobar, a Dra. Margareth C. Ozelo e a Dra. e PhD Runhui Wu fornecem uma visão geral do panorama do tratamento da hemofilia em evolução, incluindo novos agentes para reequilibrar a homeostase, as práticas recomendadas para integrar esses agentes na sua prática clínica e como abordar obstáculos comuns ao cuidado e à adesão do paciente.

Os principais pontos discutidos neste módulo são ilustrados com miniaturas nos slides do PowerPoint para acompanhamento, que podem ser encontrados [aqui](#) ou, para fazer o seu download, clique em qualquer miniatura dos slides deste módulo.

Desafios com terapias de hemofilia existentes

Pacientes com hemofilia têm muitos desafios ao longo da vida

Dr. Miguel A. Escobar:

Os pacientes com hemofilia terão muitos desafios ao longo da vida, que podem ser emocionais, físicos ou logísticos. Portanto, profissionais da saúde (HCPs) devem perceber que esses desafios serão diferentes de um paciente para outro. Na abordagem de desafios, os profissionais da saúde deverão ter em mente que a forma como eles são abordados será diferente geograficamente, de um país para outro ou de um centro de tratamento de hemofilia (CTH) para outro.

Desafios dos cuidados de saúde variam entre pacientes

Dr. Miguel A. Escobar:

Alguns dos maiores desafios no gerenciamento da hemofilia são: diagnóstico, acesso a cuidados e terapia de profilaxia. Embora o diagnóstico não seja um grande obstáculo no atendimento nos Estados Unidos, certamente, pode ser um desafio em outras partes do mundo, particularmente, nos países em desenvolvimento.

O cuidado multidisciplinar é fundamental para o sucesso do gerenciamento da hemofilia, mas pacientes em muitas partes do mundo têm dificuldades de acesso ao cuidado de uma equipe multidisciplinar. Por exemplo, aproximadamente 20% dos pacientes com hemofilia nos Estados Unidos não têm acesso a cuidados multidisciplinares.¹

Há muitas razões pelas quais os pacientes podem não ter acesso a cuidados adequados, por isso é importante que os profissionais da saúde sejam capazes de considerar as nuances desses desafios. Por exemplo, a profilaxia hematológica contínua por via intravenosa (IV) que previne hemorragias é uma das estratégias de gerenciamento mais importantes no tratamento da hemofilia. No entanto, o alto custo e a natureza intensiva do tratamento apresentam importantes desafios para os pacientes, nos países desenvolvidos e, também, nos países em desenvolvimento.

Por fim, embora existam muitos desafios centrados no paciente, existe também a escassez mundial de especialistas, especialmente hematologistas. Em outras palavras, simplesmente, não existem especialistas suficientes para cuidar de pacientes com distúrbios hemorrágicos.^{2,3}

Quais são as necessidades não atendidas de cuidados da hemofilia hoje?

Dr. Miguel A. Escobar:

Atualmente, enfrentar os muitos desafios observados no cuidado da hemofilia requer que os HCPs os examinem pela perspectiva do paciente e, também, pela sua própria perspectiva. O paciente adulto, provavelmente, pensará sobre as suas necessidades de cuidado da saúde de forma muito diferente do profissional da saúde. Eles podem estar mais preocupados com a forma como a sua condição e tratamento podem afetar as suas responsabilidades diárias, por exemplo, o trabalho. Outra importante preocupação de muitos pacientes adultos é

se eles serão capazes de cobrir os custos financeiros do tratamento. Além disso, os pacientes também podem se preocupar com a autorrevelação, o impacto nas relações interpessoais e a possível perda de independência. Os profissionais da saúde precisam considerar todas essas perspectivas quando elaborarem planos de tratamento para os pacientes, e é fundamental que a equipe multidisciplinar de cuidados as aborde também.

Como HCPs, estamos mais preocupados em melhorar os resultados de pacientes com distúrbios hemorrágicos, especialmente hemofilia. Os nossos objetivos são: garantir que os pacientes tenham nenhum ou o mínimo possível de sangramentos, nenhuma artropatia e menor impacto do tratamento, garantir que os pacientes consigam suportar a terapia e evitar declínios na qualidade de vida. Na abordagem da preocupação em melhorar os resultados dos pacientes, um fator crucial é a adesão.^{4,5}

Atualmente, quais são as necessidades não atendidas de cuidados de hemofilia em sistemas de saúde economicamente desiguais?

Dr. Miguel A. Escobar:

Além de reconhecer as diferenças entre as perspectivas do paciente e de HCPs, os profissionais de saúde também devem entender que não existe um método único para atender às necessidades não satisfeitas no cuidado da hemofilia. Os desafios serão diferentes de um paciente para outro e de um país para outro. Um fator fundamental que contribui para essas diferenças é a desigualdade nos sistemas nacionais de saúde. A realidade é que muitos pacientes que vivem nos países em desenvolvimento têm acesso mínimo a serviços de saúde em comparação aos pacientes que vivem nos países desenvolvidos. No entanto, mesmo nos países desenvolvidos, existe desigualdade nos cuidados de saúde relacionada ao nível socioeconômico.

O objetivo do sistema de saúde deve ser garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar de todos, entretanto, certamente, existem restrições orçamentárias em todos os sistemas nacionais. Além disso, falta a alguns países infraestrutura de saúde, ou eles têm dificuldade em gerenciar os registros dos pacientes e, com isso, impedem o acesso aos serviços de saúde. As diferenças entre países na estrutura dos sistemas de reembolso de cuidados de saúde e fatores culturais também podem desempenhar um papel em causar impedimento à busca de atendimento por parte dos pacientes. Por fim, a falta de conhecimento sobre a hemofilia entre pacientes e profissionais de saúde pode atrasar o diagnóstico e o início do tratamento em todo o mundo.

Na abordagem dessas necessidades não atendidas, os profissionais da saúde devem levar em conta as limitações nos cuidados de saúde de cada localização geográfica e, também, os fatores culturais e socioeconômicos de cada paciente. Uma maneira de diminuir essas diferenças no cuidado é aumentar os cuidados e as opções de tratamento em casa.⁵

Adesão a terapias de longa duração

Dr. Miguel A. Escobar:

Infelizmente, necessidades não atendidas podem resultar na falta generalizada de adesão à terapia de longa duração, que já é um desafio para muitos pacientes em condições crônicas.

Por exemplo, globalmente, a não adesão à terapia entre pacientes com hipertensão é de 27% a 40%. A não adesão à terapia anti-hipertensiva é um desafio ainda maior em países em desenvolvimento comparado com países desenvolvidos.⁶ Essa taxa de não adesão é bastante elevada, principalmente, se considerarmos que o tratamento geralmente é um medicamento tomado por via oral. A taxa de não adesão a antidepressivos é de 15% a 70%.⁷ A adesão à medicação para asma é ainda menor, e 30% a 70% dos pacientes não aderem ao tratamento.⁸ Por fim, a adesão aos medicamentos antirretrovirais para HIV varia de 19% a 42%.⁹

Essas estatísticas ilustram que a não adesão à terapia é típica entre pacientes com condições crônicas que precisam de terapia de longa duração. É exatamente o que acontece com os nossos pacientes com hemofilia.

Cinco dimensões interativas que afetam a adesão

Dr. Miguel A. Escobar:

De acordo com a OMS, cinco dimensões interativas podem afetar a adesão de pacientes. Uma dimensão se relaciona especificamente ao paciente, e outra à terapia que ele recebe. Outras dimensões englobam fatores socioeconômicos, do sistema de saúde e relacionados a doenças ou transtornos.⁵

Fatores que afetam a adesão ao tratamento

Dr. Miguel A. Escobar:

Acho importante mencionar isso, pois os desafios que os nossos pacientes com hemofilia enfrentam se enquadram em uma dessas dimensões. Embora o grande número de fatores que afetam a adesão possa parecer impressionante, organizá-los em categorias específicas pode tornar a sua abordagem mais fácil.

Na verdade, isso se aplica não apenas à hemofilia, mas também ao gerenciamento de muitas doenças crônicas.¹⁰

Por que a adesão ao tratamento é importante na hemofilia?

Dr. Miguel A. Escobar:

Por que a adesão ao tratamento é especificamente importante em pacientes com hemofilia? Primeiramente, os dados mostram que a adesão ao tratamento constante diminui a artropatia e previne hemorragias. Assim, a adesão diminui a frequência de internações hospitalares e entradas em atendimentos de emergência.

Uma boa adesão ao tratamento também aumenta a tolerância a altos níveis de atividade e está associada ao aprimoramento do desempenho e de realizações acadêmicas ou profissionais. Talvez, de forma contraintuitiva, a adesão ao tratamento garanta que a terapia seja mais econômica para todos: para os pacientes e para a sociedade. A ideia é comprovada quando se entende que pacientes mais saudáveis que aderiram ao tratamento têm menor probabilidade de procurar o atendimento caro de serviços de emergência. Em última análise, o aumento da adesão ao tratamento melhora a qualidade de vida dos pacientes.^{11,12}

Definição de adesão e suas avaliações

Dr. Miguel A. Escobar:

Agora, qual é a definição de adesão? Que tipo de avaliações os profissionais de saúde podem usar para quantificar a adesão? A definição mais aceita no gerenciamento da hemofilia é: pacientes que infundem de 75% a 80% ou mais de suas doses prescritas podem ser classificados como aderentes.

Avaliar a adesão pode ser tão simples quanto solicitar informações aos pacientes ou aos seus cuidadores/familiares. Os profissionais de saúde também podem contar os frascos dos pacientes ou supervisioná-los diretamente para avaliar a adesão. Hoje em dia, muitos profissionais de saúde preferem o monitoramento eletrônico para fazer isso de forma eficiente. Ensaio clínico de medicamentos também são uma forma quantitativa de avaliar a adesão. Por fim, profissionais de saúde podem avaliar resultados clínicos para determinar se um paciente aderiu ao tratamento.^{13,14}

Como podemos avaliar a adesão?

Dr. Miguel A. Escobar:

Alguns métodos para avaliar a adesão são mais precisos do que outros. Que método pode ser mais preciso pode depender de o tratamento ser sob demanda ou ser de profilaxia.

De acordo com a literatura, vários pesquisadores desenvolveram sistemas de pontuação para classificar a adesão. Um sistema de pontuação se baseia na análise dos registros de fatores e de infusões prescritos.¹⁵ Há também avaliações quantitativas multidimensionais da adesão. Uma delas se chama VERITAS-PRN, que é um questionário de autorrelato usado para determinar a adesão à terapia sob demanda.¹⁶ Outro deles é chamado de

VERITAS-Pro, que é um questionário de autorrelato usado para determinar a adesão à terapia de profilaxia.¹⁷ Essas ferramentas podem ser bastante úteis. Além do autorrelato, a adesão do paciente também pode ser determinada por meio de avaliação retrospectiva de registros farmacêuticos e médicos.

Adesão ao tratamento nos EUA

Dr. Miguel A. Escobar:

Agora, que já sabemos como a adesão é definida e avaliada, quero discutir a taxa de adesão ao tratamento entre pacientes com hemofilia nos Estados Unidos. Os dados são oriundos de muitas fontes, especificamente, de pesquisas, do questionário VERITAS-Pro, de registros farmacêuticos ou de infusão e de um ensaio clínico randomizado.

Os dados mostram que os pacientes que mais aderiram foram os inscritos no ensaio clínico. Isso é esperado, já que os padrões clínicos, geralmente, implicam o acompanhamento mais intensivo dos pacientes. Embora a adesão tenha sido de 96% entre os participantes de ensaios clínicos, o que os dados realmente mostram é que a adesão é muito menor em situações do mundo real. Por exemplo, de acordo com os dados de registros de infusão, a adesão foi muito baixa. Entre crianças, a adesão foi de 26% e, entre adultos, a adesão foi de 39%. O uso de registros farmacêuticos mostra que a adesão foi de aproximadamente 50% entre adolescentes e adultos jovens.

De acordo com o questionário VERITAS-Pro, a adesão entre os adolescentes foi de 30%. Por fim, de acordo com dados de pesquisas, a adesão de crianças e adultos variou de 58% a 73%. Embora exista muita variabilidade entre os relatos, a mensagem final permanece a mesma: um trabalho importante deve ser realizado para melhorar a adesão à terapia de hemofilia entre pacientes nos Estados Unidos.¹¹

Estudo prospectivo: adesão ao tratamento de pacientes com idades entre 13 e 25 anos

Dr. Miguel A. Escobar:

Um estudo prospectivo e multicêntrico realizado na Escandinávia incluiu pacientes com hemofilia grave e moderada com idades entre 13 e 25 anos. O estudo incluiu 108 pacientes que responderam a um questionário para avaliar o conhecimento que tinham sobre a hemofilia e a sua adesão ao tratamento profilático. Os pesquisadores relataram que 96% dos pacientes estavam cientes do tipo e da gravidade da doença. No entanto, 23% dos pacientes que recebiam profilaxia relataram não ter disponibilidade do concentrado prescrito em algum momento, o que ilustra que a não adesão pode ser devido à dificuldade de acesso ao tratamento em vez da falta de conhecimento do paciente.

Os dados também mostraram que 24% dos pacientes (com idade média de 17,2 anos) ainda precisavam de algum apoio dos pais com o tratamento. Em um ponto positivo, 86% dos pacientes relataram que tinham as mesmas possibilidades na vida que pessoas sem hemofilia.¹⁸

Estudo prospectivo: adesão ao tratamento de pacientes com idades entre 13 e 25 anos

Dr. Miguel A. Escobar:

No mesmo estudo, os pesquisadores perguntaram aos pacientes que aspectos eles consideravam mais difíceis por terem hemofilia. Destaca-se que muitos participantes relataram problemas com a adesão ao tratamento, como dificuldade para se lembrar de tomar a concentração e problemas com a necessidade de realizar a venipuntura. Certamente, o gerenciamento de uma doença crônica em que os pacientes devem suportar infusões IV duas ou três vezes por semana não é fácil. Outras dificuldades foram restrições à atividade física e o fardo de contar aos outros sobre a doença.

É importante ressaltar que 41% dos pacientes relataram não ter seguido o tratamento prescrito pelo menos uma vez, e eles não puderam determinar se os períodos de não adesão foram longos ou curtos. Isso mostra que há nuances na quantificação da adesão: os pacientes podem se considerar aderentes ao tratamento, mas não seguem especificamente as instruções de como um agente é prescrito. Outros pacientes podem ser aderentes ao tratamento em geral, mas apresentam breves episódios de não adesão.¹⁸

Estudo prospectivo: adesão ao tratamento de adultos com idades entre 25 e 87 anos

Dr. Miguel A. Escobar:

Em seguida, pesquisadores usaram a mesma pesquisa, com algumas modificações, em 413 pacientes portadores de hemofilia com idades entre 25 e 87 anos. Dentre os participantes, 4% tiveram interrupção do tratamento profilático por <1 mês, e 6% interromperam a profilaxia após, em média, 16 anos. Comparado à pesquisa anterior, apenas 43% dos participantes achavam que tinham as mesmas oportunidades que indivíduos saudáveis.

Os participantes relataram que os aspectos mais difíceis de ter hemofilia eram:

- Ansiedade relacionada à realização de cirurgias
- Não ser capaz de receber tratamento para uma hemorragia ou ser tratado incorretamente
- Não ser capaz de realizar atividade física
- Dificuldade de planejamento para o futuro
- Possíveis consequências de contrair HIV e hepatite

Muitos desses desafios estão relacionados à idade dessa população de pacientes.¹⁹

Os resultados evidenciam as diferentes perspectivas entre pacientes pediátricos e adultos no que se refere à adesão.

Estudo prospectivo: adesão ao tratamento de adultos com idades entre 25 e 87 anos

Dr. Miguel A. Escobar:

Os pacientes dessa população de estudo também responderam à pergunta do que achavam que melhoraria a vida dos pacientes com hemofilia. Tendo em vista que o estudo foi realizado em 2010, muitos pacientes disseram que estas seriam as suas prioridades:¹⁹

- Concentrados com meias-vidas mais longas
- Terapias profiláticas
- Opções de tratamento em casa
- Terapia gênica
- Aprimoramento na cooperação entre CTHs e hospitais/clínicas
- Curas para HIV e hepatite

Felizmente, a pesquisa médica percorreu um longo caminho na última década e teve avanços em concentrados com meias-vidas mais longas e moléculas aprovadas para terapia gênica. No entanto, mais oportunidades de tratamento domiciliar e melhor cooperação entre CTHs são áreas que profissionais de saúde podem continuar a melhorar.

Adesão à profilaxia diminui com a idade

Dr. Miguel A. Escobar:

Esse estudo é transversal, teve como base um questionário e foi realizado na Holanda. O questionário foi aplicado em crianças, adolescentes e adultos para determinar como a idade afeta a adesão dos pacientes ao tratamento.

A adesão começa muito alta: 90% entre crianças. Acho que fica claro que as crianças têm muita adesão, pois quem administra o tratamento delas são os pais. Quando é atribuída a responsabilidade pelo tratamento aos adolescentes, a adesão caiu de 90% para aproximadamente 70%. Além disso, a adesão de 28% dos indivíduos era insuficiente, ou seja, eles recebiam o tratamento, mas não seguiam completamente as instruções da forma prescrita; 3% dos adolescentes não eram aderentes.

Quando examinamos a população adulta, a adesão cai ainda mais. Aproximadamente, apenas 50% dos pacientes adultos aderiam ao tratamento da forma prescrita, e 35% aderiam relativamente ao tratamento. O

número de pacientes adultos não aderentes aumentou para 14%. Assim, os dados demonstram claramente a redução acentuada na adesão à profilaxia com o aumento da idade.²⁰

Pesquisa global sobre hemofilia A: obstáculos à profilaxia

Dr. Miguel A. Escobar:

Em termos de obstáculos à profilaxia, um estudo global muito importante foi realizado em 2006 e entrevistou 16.115 pacientes com hemofilia A de 147 CTHs diferentes, para determinar os fatores que afetam a adesão ao tratamento. Surpreendentemente, 75% dos pacientes não compreendiam os possíveis benefícios da adesão ao tratamento, e 67% dos pacientes não acreditavam no tratamento. Essas estatísticas demonstram que os profissionais de saúde precisam fazer um trabalho melhor de educar os pacientes sobre os benefícios da terapia profilática.

O acesso venoso deficiente também foi relatado como obstáculo à adesão em 66% dos pacientes. Vale ressaltar que a pesquisa foi realizada em 2006, quando não havia opções para pacientes com hemofilia além do tratamento intravenoso. O primeiro tratamento subcutâneo foi aprovado em 2017 e proporcionou aos pacientes uma maneira de superar esse obstáculo à adesão.

Outros fatores importantes que afetaram a capacidade de os pacientes aderirem ao tratamento foram a falta de compromisso dos pais ou da família e a interferência no estilo de vida dos indivíduos. A rebeldia adolescente foi citada por 48% dos pacientes, o que pode explicar parte da redução observada na adesão entre as transições da infância para a adolescência. Por fim, 42% dos pacientes relataram falta de tempo para o tratamento.²¹

Obstáculos à profilaxia: perspectiva do paciente

Dr. Miguel A. Escobar:

Em geral, vários estudos mostram temas comuns entre os obstáculos à profilaxia relatados pelos pacientes. Existem fatores pessoais, por exemplo, esquecimento ou falta de compromisso, idade, transição para a idade adulta e falta de apoio social ou familiar. Eventos hemorrágicos infrequentes, combinados a preocupações com complicações e interferências no estilo de vida, também podem contribuir para a não adesão ao tratamento.

Existem também obstáculos estruturais que devem ser considerados, como custos diretos ou indiretos relacionados ao tratamento, dificuldades de reembolso e disponibilidade das terapias prescritas. Muitas vezes, pacientes e pagadores desconhecem a importância dos tratamentos prescritos.²¹⁻²³

Aprimoramento da adesão: perspectiva do profissional de saúde

Dr. Miguel A. Escobar:

Pela perspectiva do profissional de saúde, como podemos melhorar a adesão? Acho fundamental a educação do paciente sobre a doença e, principalmente, sobre a terapia profilática. Os HCPs precisam enfatizar que a profilaxia constante evitará complicações adicionais. Além disso, os profissionais de saúde devem promover a profilaxia como forma de aprimorar atividades e diminuir o risco de desenvolvimento de inibidores.

Para abordar as preocupações dos pacientes em relação ao risco de complicações, HCPs devem aumentar a conscientização em relação a estudos importantes realizados e explicar melhor que o tratamento se baseia em dados concretos. Eles podem também ajudar a melhorar a facilidade de acesso venoso com intervenções psicológicas para diminuir a ansiedade e com treinamento para obter independência com programas de transição.

Atualmente, existem terapias para hemofilia que são administradas por via subcutânea. Portanto, planos de tratamento individualizados para os pacientes podem melhorar a adesão ao abordar em particular fatores específicos do paciente, como a sobrecarga terapêutica e o risco de infecção.²⁴

Aprimoramento da adesão: perspectiva do paciente

Dr. Miguel A. Escobar:

Do ponto de vista do paciente, a educação é fundamental para melhorar a adesão ao tratamento. Em todos os níveis, a importância da profilaxia deve ser bem compreendida. A melhor comunicação pode facilitar a educação e melhorar a adesão.

O aprimoramento da comunicação entre o paciente e o CTH pode ser feito de várias maneiras. Visitas mais frequentes ao CTH, páginas de diálogo na Internet e telefonemas ou mensagens de texto com lembretes são exemplos de canais de comunicação que podem transmitir essas valiosas informações.

Os profissionais de saúde devem ajudar os pacientes a controlar a adesão à terapia de profilaxia por meio de diários e, ao mesmo, usar bancos de dados de telefones para auxiliar o processo de acompanhamento. Os pacientes também podem usar registros e aplicativos para rastrear o tratamento de profilaxia. Todas essas informações podem ser enviadas aos CTHs para mantê-los atualizados.

Por fim, aprimoramentos nos concentrados de fator estão disponíveis para os pacientes, que podem precisar de mais instrução. Os pacientes devem ser informados sobre fatores de ação prolongada, terapias não substitutivas, como terapias de reequilíbrio, e as possíveis opções de terapia gênica.

Desafios nas transições de cuidado: de pediátrico para adulto

Dr. Miguel A. Escobar:

Outra questão importante no cuidado da hemofilia é o declínio na adesão ao tratamento observado na transição da infância para a adolescência e para a idade adulta. A transição para a idade adulta foi um obstáculo à adesão frequentemente citado entre os pacientes nas pesquisas discutidas previamente. Uma maneira de os HCPs conseguirem ajudar a superar esse obstáculo são os programas de transição que ajudam pacientes a ingressar no mundo adulto. No meu CTH, os profissionais de saúde inscrevem pacientes no nosso programa de transição muito cedo nesse momento de transição. Dos 12 aos 18 anos, os pacientes são instruídos sobre o que significa ser um adulto com hemofilia. Além disso, existem diretrizes de transição disponíveis que ajudam a apoiar esses programas.²

Os profissionais de saúde precisam educar pacientes muito cedo e ao longo da vida sobre a importância da profilaxia e da adesão e sobre como superar obstáculos ao cuidado. No futuro, também será importante que qualquer programa de transição inclua pacientes que envelhecem, como idosos.

Profilaxia com fator EHL: benefícios e considerações

Dr. Miguel A. Escobar:

É importante ressaltar que, agora, profissionais de saúde têm opções adicionais de tratamento para pacientes com hemofilia que lutam contra a adesão, como fatores de meia-vida estendida (EHL) para a profilaxia. Os fatores EHL reduzem o número de infusões necessárias aos pacientes. Os produtos FVIII e FIX têm o potencial de melhorar a adesão com a redução da sobrecarga de intervenções intravenosas frequentes. Subsequentemente, o aprimoramento da adesão reduziria complicações hemorrágicas e melhoraria a qualidade de vida. Além de manter níveis mínimos com menos tratamentos, os fatores EHL também poderiam permitir níveis mínimos mais elevados sem aumentar a frequência de infusões.

Bons candidatos para produtos de EHL seriam pacientes com difícil acesso venoso com baixa adesão e pacientes muito ativos que requerem níveis mínimos mais elevados. Outros candidatos são pacientes que sofrem hemorragias de ruptura com terapias padrão e que desejam conveniência mais aprimorada.^{25,26}

Perspectivas do paciente sobre a mudança para novos produtos de EHL

Dr. Miguel A. Escobar:

Eu discuti a perspectiva do profissional de saúde sobre o que torna um paciente bom candidato para produtos de EHL, mas e a perspectiva do paciente quando muda de terapia? Um estudo na Europa entrevistou pacientes adultos e pais de crianças com hemofilia, para conhecer as percepções que tinham sobre a terapia atual deles ou dos filhos comparada à mudança para um novo produto de EHL.

É importante ressaltar que tanto os pacientes adultos como pais priorizaram o aumento nos intervalos de dosagem, a despreocupação durante viagens e a segurança como razões para a mudança, enquanto apenas os pais priorizaram significativamente a capacidade de os filhos praticarem esportes ($P = 0,0001$). Entre as possíveis razões para mudar para um novo produto de EHL, as razões de significância (com $P = 0,0001$) incluíram o medo de desenvolvimento de inibidores. Esse assunto é algo importante para que profissionais de saúde discutam com pacientes e com cuidadores/familiares. Há muitos dados que mostram existir um risco mínimo de desenvolver inibidores na terapia após a troca de produtos.²⁷

Benefício e limitações da profilaxia por tipo de doença

Dr. Miguel A. Escobar:

Embora, sem dúvida, o cenário de tratamento tenha melhorado para a hemofilia, nem todos os tratamentos são iguais quando considerados os benefícios e as limitações da profilaxia para a hemofilia A comparada à hemofilia B. O benefício mais importante e óbvio da profilaxia nos tipos de doença é a diminuição de complicações, menos hemorragias e melhor saúde articular. No tratamento de pacientes com hemofilia A, particularmente, com inibidores, existe a opção de usarem a terapia de reposição de não fator, como o emicizumabe subcutâneo.

Uma possível desvantagem da terapia subcutânea de não fator é a perda de habilidades de infusão, particularmente em pacientes mais jovens e menos experientes. Além disso, permanece a questão de se o tratamento com emicizumabe prolongará ou não o risco do inibidor, especialmente em pacientes não tratados previamente. Todas são possíveis limitações que pesquisadores e profissionais de saúde atualmente tentam abordar.

Infelizmente, o emicizumabe não está aprovado para tratar a hemofilia B. Embora alguns agentes estejam em ensaios clínicos para esse tipo de doença, não há agentes aprovados pela FDA para a hemofilia B com administração subcutânea, e as opções de tratamento estão limitadas a tratamentos com inibidores para os pacientes com hemofilia B. No entanto, pacientes com hemofilia B podem alcançar verdadeira extensão de meia-vida com produtos de EHL. Em outras palavras, pacientes com hemofilia B precisarão de doses menos frequentes do que os pacientes com hemofilia A, que podem precisar de administração duas vezes por semana, no mínimo.²⁸⁻³⁰

Profilaxia com não fator (emicizumabe): benefícios e considerações

Dr. Miguel A. Escobar:

Um dos benefícios da profilaxia com emicizumabe (não fator) é certamente a redução da necessidade de infusões frequentes. Os pacientes podem ser tratados com esse agente uma vez por semana, a cada duas semanas ou a cada quatro semanas. A administração subcutânea do agente também é uma vantagem para pacientes com dificuldade de acesso venoso e elimina a necessidade de cateteres venosos centrais em pacientes pediátricos.

Estudos demonstraram que o agente é extremamente eficaz, com melhor prevenção de hemorragias e menor taxa de sangramento anualizada (ABR, annualized bleeding rate). O tratamento com emicizumabe está associado à melhoria da qualidade de vida dos pacientes, especialmente, em pacientes com inibidores.

No entanto, o tratamento só é aprovado pela FDA para profilaxia de rotina em pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A com ou sem inibidores do FVIII.³¹ Os pacientes deverão ser considerados para o tratamento se

tiverem dificuldade de acesso venoso e de adesão ao tratamento ou se apresentarem hemorragia de ruptura com outros agentes profiláticos.^{28,29,32}

Profilaxia eficaz com emicizumabe para lactentes?

Dr. Miguel A. Escobar:

Uma discussão em curso sobre o gerenciamento da hemofilia aborda o emicizumabe ser ou não uma profilaxia eficaz para lactentes. Fatores que favorecem a premissa são a capacidade de iniciar a profilaxia muito precocemente, administrá-la por via subcutânea e eliminar a necessidade de portas de cateteres centrais. O emicizumabe pode tornar a terapia de profilaxia para pais de bebês mais fácil e mais conveniente. No entanto, a terapia tem possíveis inconvenientes. Primeiramente, o emicizumabe tem dados disponíveis limitados para essa população de pacientes. Além disso, a exposição tardia ao FVIII pode alterar quando os pacientes desenvolverão inibidores.

O HAVEN-7 é um estudo de fase IIIb, multicêntrico, aberto e de braço único que avalia a eficácia, a segurança e a farmacocinética do emicizumabe em pacientes pediátricos com até um ano de idade não tratados e tratados minimamente previamente. Na análise preliminar, os dados mostraram que o emicizumabe foi bastante eficaz: 77% dos pacientes tiveram 0 sangramentos tratados e não houve novos sinais de segurança. Embora a análise final ainda esteja pendente, os dados preliminares são promissores.^{33,34}

Profilaxia eficaz para atividades de alto risco?

Dr. Miguel A. Escobar:

Também resta saber se o emicizumabe é uma profilaxia eficaz para atletas de elite ou pacientes que se envolvem em atividades de alto risco. Existem dados mínimos sobre o uso de emicizumabe nessas populações de pacientes. No entanto, estudos mostraram que o emicizumabe converte os pacientes em um fenótipo de hemofilia leve.³⁵

A minha experiência diz que pode ser melhor para os pacientes ativos continuarem a usar concentrados de FVIII em vez de mudar para o emicizumabe, pois eles terão níveis mínimos mais elevados de FVIII. No entanto, o assunto é algo que os HCPs precisam discutir com pacientes e cuidadores/familiares para garantir que a decisão tomada seja a melhor opção de tratamento para eles.

Como adaptar a terapia ao indivíduo

Dr. Miguel A. Escobar:

Isso me leva à discussão de como profissionais de saúde podem adaptar a terapia ao indivíduo. Acho que o mais importante a fazer é que eles se sentem com pacientes e cuidadores/familiares para discutirem minuciosamente as opções.

A conversa deve ter mão dupla, na qual pacientes e profissionais de saúde discutem de forma clara as atividades e objetivos dos pacientes, e os HCPs explicam que terapias podem ser mais adequadas para eles, dependendo da idade, da doença articular e das atividades. Para fazer isso, o profissional de saúde pode planejar e usar diferentes cenários de caso e usar ferramentas farmacocinéticas para ajustar os tratamentos às atividades dos pacientes. Por fim, o HCP deve conversar com os pacientes sobre a importância da adesão à terapia e discutir como ele pode trabalhar com a sua equipe de saúde para melhorar e monitorar a adesão ao longo do tempo.

Modelo de consentimento de tomada de decisão compartilhada (TDC)

Dr. Miguel A. Escobar:

Nas discussões entre pacientes e profissionais de saúde sobre a individualização do tratamento, os HCPs devem adotar conversas de consentimento, que podem ser aprimoradas com o uso do modelo de consentimento de tomada de decisão compartilhada.³⁶ Novamente, os HCPs devem envolver os pacientes e os seus cuidadores/familiares em conversas de mão dupla e fornecer informações adequadas sobre o tratamento.

Baseados no modelo, HCPs e pacientes podem tomar uma decisão compartilhada, garantindo que os pacientes recebam terapia individualizada com a qual eles e o HCP concordem.

Expandir as opções de tratamento da hemofilia

Dr. Miguel A. Escobar:

O cenário de tratamento da hemofilia evolui rapidamente. Uma discussão posterior neste módulo examinará alguns dos outros agentes que estão em desenvolvimento. É fundamental que os profissionais de saúde compreendam que vantagens e desvantagens existem nas mais novas terapias de reposição de fatores e não fatores e possam repassar essas informações de forma eficaz aos pacientes e cuidadores/familiares.

Ter como alvo a cascata da coagulação natural com agentes de reequilíbrio

Reequilíbrio

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Para entender melhor a lógica de novos agentes de reequilíbrio para o tratamento de distúrbios hemorrágicos, é preciso primeiramente entender a importância de manter o equilíbrio perfeito de proteínas pró-coagulantes e proteínas anticoagulantes; o princípio da hemostasia.

Pessoas com hemofilia A não produzem FVIII suficiente, e as pessoas com hemofilia B não produzem FIX suficiente. Os dois tipos de pessoas têm problemas hemorrágicos devido à falta de formação perfeita de coágulos.

Durante décadas, o tratamento da hemofilia foi centrado no uso da terapia de reposição de fatores. Substituíamos a proteína deficiente por concentrados de FVIII ou FIX, que restauraria o equilíbrio entre o sangramento e a coagulação, restabelecendo a hemostasia. Agora, novos agentes desafiam essa abordagem padrão de tratamento usando a inibição de anticoagulantes para contrabalançar os níveis baixos de fatores e reequilibrar a homeostase.^{37,38}

Novas terapias para a hemofilia: mecanismos de ação

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Primeiramente, discutirei o TFPI, que é um inibidor de serina protease do tipo Kunitz que mantém a coagulação induzida por fator tecidual por meio da inibição dependente de FXa do fator VIIa. Com o uso de uma molécula anti-TFPI, é possível diminuir a inibição natural da fase de início da coagulação, que resultará na restauração da geração de trombina.^{38,39}

Moléculas anti-TFPI

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Diferentes princípios são usados em relação à inibição de TFPI, inclusive aptâmeros direcionados a proteínas do sangue, que são peptídeos que se ligam a proteínas-alvo específicas. O BAX499 foi desenvolvido com esse objetivo.⁴⁰ No entanto, em 2012, o estudo que avaliava o BAX499 foi encerrado devido ao aumento de eventos hemorrágicos e à falta de eficácia.⁴¹ Atualmente, a abordagem mais promissora é o uso de anticorpos monoclonais direcionados ao TFPI.

Atualmente, existem três anticorpos monoclonais em desenvolvimento que se ligam ao domínio Kunitz-2 do TFPI: concizumabe, marstacimabe e MG113.^{38,42}

O befovacimabe é outro anticorpo monoclonal anti-TFPI que difere dos outros anticorpos citados por se ligar aos domínios Kunitz-1 e Kunitz-2. No entanto, durante um ensaio clínico de fase II do agente, três participantes desenvolveram trombose, e isso levou ao encerramento precoce do estudo.⁴³

Concizumabe: ensaios Explorer

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

A série de ensaios clínicos que avaliam o concizumabe em pacientes com hemofilia é conhecida como "Explorer". Os estudos Explorer4 e Explorer5 avaliaram a eficácia e a segurança do uso diário do concizumabe subcutâneo. No estudo de fase II4 do Explorer4, o concizumabe subcutâneo foi aumentado de 0,15 mg/kg para 0,2 ou 0,25 mg/kg, de acordo com o histórico de eventos hemorrágicos dos participantes, em pacientes com hemofilia A ou B, com inibidores. Depois, o Explorer5 avaliou a mesma taxa de escalonamento de dose em pessoas com hemofilia A grave, sem inibidores. Os pacientes previamente tratados com profilaxia ou agentes sob demanda estavam elegíveis para participar de qualquer um dos ensaios.

No Explorer4, a profilaxia com concizumabe reduziu significativamente a taxa de sangramento anualizada (ABR) estimada dos participantes comparada ao tratamento sob demanda. Além disso, o Explorer5 resultou na ABR reduzida com concizumabe comparada a ABRs dos históricos dos participantes.

Em relação aos dados de segurança nos ensaios, o concizumabe foi bem tolerado, sem mortes, sem eventos adversos que levaram a retiradas e sem eventos tromboembólicos observados. Vale ressaltar que 25% dos participantes desenvolveram anticorpos antidrogas (ADAs) sem efeitos clínicos observados.

Em 2020, o Explorer5 foi interrompido por causa de eventos de segurança no Explorer7 e Explorer8, estudos de fase III do concizumabe com pacientes de 12 anos de idade ou mais, portadores de hemofilia A e B, com inibidores e sem inibidores, respectivamente. Nesses ensaios, três pacientes apresentaram cinco eventos tromboembólicos não fatais. Todos os pacientes receberam medicação concomitante com o fator, no dia ou dias anteriores ao início do evento.^{44,45}

Concizumabe: mitigação de riscos

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Para mitigar o risco de eventos trombóticos com o uso do concizumabe, pesquisadores desenvolveram um novo protocolo que estabeleceu o uso concomitante de agentes hemostáticos para gerenciar episódios de sangramento e a orientação de um regime atualizado na dosagem do concizumabe.⁴⁶

O regime atualizado do concizumabe é o seguinte: após a dose de ataque de 1,0 mg/kg, os participantes começaram a dose subcutânea diária de 0,2 mg/kg de concizumabe, com a opção de alterar a dose para 0,15 ou 0,25 mg/kg na Semana 4. Se a concentração plasmática do concizumabe nos participantes fosse <200 ng/mL, a dose seria aumentada para 0,25 mg/kg. No entanto, se a concentração plasmática do concizumabe de algum paciente fosse >4000 ng/mL, a dose seria reduzida para 0,15 mg/kg.⁴⁷

Concizumabe: ensaio Explorer7 de fase IIIa em HA e HB com inibidores

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Como apresentado na análise primária do ensaio Explorer7 de fase III, foram inscritos 80 participantes com hemofilia A e 53 com hemofilia B, com inibidores (N = 133). Além disso, 52 deles foram submetidos à randomização, 21 transferidos do Explorer4, e 50 usaram terapia sob demanda ou de profilaxia previamente e foram designados a receber profilaxia com concizumabe. No total, 114 participantes foram designados a estar nos grupos 2-4 e a receber profilaxia com concizumabe.

Aqui, o protocolo do concizumabe foi atualizado após a pausa no tratamento, para seguir a estratégia de mitigação de riscos discutida previamente.

Ocorreram eventos tromboembólicos não fatais em três pacientes com fatores de risco, e o tratamento foi descontinuado. No entanto, nenhum evento tromboembólico foi relatado após o reinício da terapia com concizumabe. Na comparação da eficácia em participantes não tratados com concizumabe na profilaxia (grupo 1) e participantes randomizados para receber tratamento (grupo 2) durante a fase observacional, os pesquisadores notaram diminuição significativa na média estimada da ABR: 11,8 e 1,7, respectivamente ($P < 0,001$). Além disso,

64% dos participantes do grupo 2 comparados a 11% dos participantes do grupo 1 não tiveram episódios de sangramento após 24 semanas no estudo.⁴⁷

Recentemente, o Canadá aprovou o concizumabe para o tratamento de pessoas com 12 anos de idade ou mais, portadores de hemofilia B, com inibidores do FIX; e o Japão aprovou o concizumabe para o tratamento da hemofilia A e B, com inibidores.^{48,49}

Marstacimabe: ensaio de fase Ib/II de profilaxia em HA e HB com e sem inibidores

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Outro anticorpo monoclonal que tem como alvo o TFPI é o marstacimabe. Em um ensaio clínico de fase Ib/II, 26 participantes com hemofilia A ou B, com ou sem inibidores, receberam profilaxia subcutânea com marstacimabe. Os participantes foram divididos em quatro coortes com doses fixas semanais pré-determinadas (300-450 mg) no tratamento. Os participantes sem inibidores receberam dose de ataque de 300 mg seguida por dose fixa de 150 mg (coorte 2), dose fixa de 300 mg (coorte 1) ou dose fixa de 450 mg (coorte 3). Na coorte 4, os participantes com inibidores receberam dose fixa de 300 mg.⁵⁰

Marstacimabe: ensaio de fase Ib/II, características dos pacientes basais

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

As coortes 1 e 4 tinham sete participantes no total, e as coortes 2 e 3 tinham seis participantes no total. A maioria era portadora de hemofilia A e tinha idade entre 18 e 44 anos. O IMC variou de 21,0 a 26,1 mg/kg nas quatro coortes, e a média da ABR variou de 14,7 a 23,0, e a maior média estava entre os participantes da coorte 1.⁵⁰

Marstacimabe: ensaio de fase Ib/II, resultados

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Ao comparar as taxas médias de ABR entre as coortes, a profilaxia com marstacimabe foi associada a taxas significativamente inferiores em todas as dosagens em comparação aos dados pré-tratamento e a um grupo de controle externo sob demanda.

Não foram observados eventos adversos tromboembólicos ou eventos graves relacionados ao tratamento. Embora nenhum participante basal tivesse amostras positivas de anticorpos antidrogas (ADAs), três participantes (11,5%) desenvolveram ADAs. No entanto, nenhum participante tinha anticorpos neutralizantes, e os ADAs detectados não causaram impacto na segurança, na farmacocinética nem na farmacodinâmica do marstacimabe.⁵⁰

Ensaio BASIS de fase III: marstacimabe na HA e HB com e sem inibidores em pacientes com idade entre 12 e 75 anos

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

O ensaio BASIS de fase III avaliou o uso da profilaxia com marstacimabe em pacientes de 12 a 75 anos com hemofilia A grave ou hemofilia B moderada a grave, com ou sem inibidores. Os pacientes foram tratados com marstacimabe durante o período de tratamento ativo (PTA) de 12 meses e comparados à profilaxia de rotina ou à reposição de fator sob demanda em período observacional de 6 meses antes do início do PTA. Após o PTA de 12 meses, os pacientes tiveram a opção de continuar a receber o marstacimabe em um estudo de extensão de longa duração.

Os resultados preliminares do ensaio foram apresentados recentemente durante a Reunião e Exposição Anual da Sociedade Americana de Hematologia de 2023. Primeiramente, 128 pacientes foram inscritos na fase observacional de seis meses. Desses, 116 participantes continuaram na fase de tratamento, recebendo dose de ataque de 300 mg, seguida por dose semanal de 300 mg de marstacimabe subcutâneo.

De acordo com dados da taxa ABR média, o marstacimabe demonstrou superioridade comparado ao tratamento sob demanda ($P < 0,001$) e à profilaxia de rotina (não inferioridade; $P = 0,0376$). A média da ABR entre pacientes que receberam profilaxia de rotina previamente diminuiu em 35% durante o PTA com marstacimabe. Todas as

reduções na ABR com o marstacimabe foram consistentes entre os tipos de doença e grupos etários, na terapia sob demanda e, geralmente, consistentes entre os tipos de doença e grupos etários na profilaxia de rotina (NCT03938792).⁵¹

Marstacimabe: resumo do ensaio BASIS de fase III

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Os pesquisadores não relataram mortes ou eventos tromboticos, inclusive entre os participantes inscritos no estudo de extensão de longa duração.⁵¹ Aproximadamente 20% (23 de 116) dos participantes testaram positivo para ADA sem impacto na segurança do marstacimabe.

No total, seis desses pacientes realmente testaram positivo para anticorpos neutralizantes, que foram induzidos pelo tratamento e eram transitórios. Os anticorpos neutralizantes foram eliminados até o fim do estudo.

Novas terapias para a hemofilia: mecanismos de ação

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Agora, passarei à fase de propagação da trajetória de reequilíbrio da hemostasia. O alvo aqui é o ATIII, pois inibe a trombina, o FXa e o FIXa.³⁹

Fitusiran: siRNA subcutâneo com alvo na antitrombina

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

O fitusiran é um siRNA que reduz a produção de antitrombina (AT) no fígado, que tem como alvo o RNA mensageiro de AT. Como resultado, promove a homeostase com dose fixa <1 mL administrada por via subcutânea. O objetivo é melhorar a geração de trombina em pacientes com hemofilia A ou B, com ou sem inibidores, que levará a uma homeostase consistente ao longo do tempo.

Estudos anteriores demonstraram que o fitusiran subcutâneo reduz os níveis de AT, é bem tolerado e sugere possível redução nos episódios hemorrágicos.⁵²

Fitusiran

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Em um estudo de extensão de fase II aberto, os pesquisadores avaliaram o fitusiran em dose fixa mensal (50 mg e 80 mg) entre pessoas com hemofilia A ou B, com ou sem inibidores. No total, 33 participantes foram inscritos, incluindo 14 com e 19 sem inibidores.

Após a primeira dose do fitusiran e na dose mediana de 13 meses, todos os participantes tiveram redução de quase 80% nos níveis de AT, independentemente da dose fixa atribuída. Além disso, uma análise exploratória de eventos hemorrágicos encontrou mediana da taxa ABR de 1 e 0 entre participantes sem e com inibidores, respectivamente. Não foram observados eventos tromboembólicos.

A série ATLAS de ensaios clínicos avaliou a eficácia e segurança de 80 mg de fitusiran mensalmente. Os três estudos da série são:

- ATLAS-INH, que incluiu participantes com hemofilia A ou B, com inibidores, tratados previamente com terapia sob demanda
- ATLAS-A/B, que incluiu participantes com hemofilia A ou B, sem inibidores, tratados previamente com terapia sob demanda
- ATLAS-PPX, que incluiu participantes com hemofilia A ou B, com ou sem inibidores, tratados previamente com concentrado de fator ou profilaxia com BPA

Com o relato de uma série de eventos tromboembólicos ocorridos em setembro de 2017, todos os ensaios com o fitusiran foram interrompidos. A preocupação com a segurança ocorreu com um paciente com hemofilia A, sem inibidores, que participava do estudo de extensão de fase II aberto. Posteriormente, o paciente faleceu de edema

cerebral após o tratamento concomitante com concentrado de FVIII e consequente trombose do seio venoso. Em dezembro, os pesquisadores adotaram uma estratégia de mitigação do risco trombótico, e os ensaios foram retomados com atenção especial a todos os sintomas que sugerissem trombose.⁵³⁻⁵⁵

Diretrizes para o gerenciamento de hemorragias de ruptura (2017)

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Uma medida importante que foi tomada pelo fabricante e pelos pesquisadores em relação ao risco trombótico com o fitusiran foi a adoção de diretrizes revisadas para o tratamento de hemorragias de ruptura. A dosagem e/ou a frequência do uso concomitante de concentrados de fatores ou BPA para gerenciar eventos hemorrágicos foram reduzidas nos pacientes tratados com o fitusiran em ensaios clínicos. As diretrizes recomendaram quantidades de dose única para cada terapia e definiram doses máximas que não seriam excedidas. Se fossem necessárias doses mais frequentes ou mais altas de qualquer um deles, os pesquisadores precisariam discutir a questão com o monitor médico do estudo e com o consultor clínico.^{55,56}

Fitusiran: ensaio ATLAS A/B de fase III em HA ou HB sem inibidores

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Como mencionado anteriormente, o ensaio ATLAS A/B de fase III incluiu pessoas com 12 anos de idade ou mais, com hemofilia A ou B, sem inibidores, tratadas previamente com terapia sob demanda. No total, 120 participantes foram randomizados para receber profilaxia com fitusiran ($n = 80$) ou tratamento com fator sob demanda ($n = 40$). No braço de tratamento, os participantes receberam 80 mg de fitusiran subcutâneo uma vez por mês.

A mediana da ABR no braço de tratamento foi de 0 comparada a 21,8 no braço de sob demanda. Além disso, a média estimada da ABR foi significativamente menor entre os pacientes tratados com fitusiran (3,1) comparada à terapia sob demanda (31,0; $P < 0,0001$). Por fim, não foram observados eventos trombóticos ou óbitos no ensaio.⁵⁷

Fitusiran: ensaio ATLAS-INH de fase III em HA ou HB com inibidores

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

O próximo é o ensaio ATLAS-INH de fase III, que incluiu pessoas com 12 anos de idade ou mais, com hemofilia A ou B, com inibidores e tratamento prévio com terapia sob demanda. No total, 57 participantes foram randomizados para receber profilaxia com fitusiran ($n = 38$) ou terapia de BPA sob demanda ($n = 19$). No braço de tratamento, os participantes receberam 80 mg de fitusiran subcutâneo uma vez por mês.

A mediana da ABR no braço de tratamento foi 0,0 comparada a 16,8 no braço sob demanda. Além disso, a média estimada da ABR foi significativamente menor entre os pacientes tratados com fitusiran (1,7) comparada à terapia de BPA sob demanda (18,1; $P < 0,0001$). Dois participantes no braço de tratamento tiveram um evento trombótico suspeito ou confirmado, e os pesquisadores não relataram mortes.⁵⁸

Segurança do fitusiran nos ensaios ATLAS-INH e ATLAS-A/B

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Na análise de dados de segurança, no ATLAS-INH e ATLAS-A/B, o fitusiran parece apresentar perfil de segurança considerável. Entre os participantes no braço de tratamento do ATLAS-INH, dois deles tiveram o total de quatro eventos trombóticos, e três dos eventos ocorreram no mesmo indivíduo. Um participante teve trombose venosa profunda, tromboflebite superficial e trombose de veia subclávia, que levaram à interrupção do tratamento. Os pesquisadores suspeitam que o segundo participante teve trombose de vasos espinhais relacionada ao uso do fitusiran, o que, por fim, resultou na interrupção do tratamento. Vale ressaltar que o ensaio incluiu pessoas com hemofilia A ou B, com inibidores.

Por outro lado, nenhum evento trombótico foi relatado no ensaio ATLAS A/B, que avaliou pessoas com hemofilia A ou B, sem inibidores. No entanto, os pesquisadores dos dois ensaios observaram vários eventos adversos

emergentes do tratamento (por exemplo, aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, colecistite e colelitíase sintomática) entre as pessoas tratadas com fitusiran.^{57,58}

ATLAS-PPX: fitusiran na hemofilia A/B grave, com tratamento prévio com fator ou profilaxia com BPA

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

No ensaio ATLAS-PPX, o fitusiran foi avaliado em pessoas com 12 anos de idade ou mais, com hemofilia A ou B grave, tratadas previamente com concentrado de fator ou profilaxia com BPA. No total, os pesquisadores inscreveram 80 participantes: 19 com inibidores e 46 sem inibidores.

Os pesquisadores observaram redução significativa na estimativa da ABR quando os pacientes iniciaram o fitusiran (2,9 com fitusiran comparada a 7,5 nos últimos 6 meses com profilaxia com fator/BPA; $P = 0,0008$). Além disso, a ABR observada também reduziu durante o tratamento com fitusiran (0,0) comparada aos seis meses anteriores de profilaxia com fator/BPA (4,4). Finalmente, o fitusiran melhorou significativamente a qualidade de vida em relação à saúde dos participantes em comparação com as Pontuações de Qualidade de Vida Relacionada à Hemofilia (Haem-A-QoL) nos seis meses anteriores de profilaxia com fator/BPA ($P < 0,01$).

Em termos de segurança, dois participantes que receberam profilaxia com fitusiran tiveram um evento trombótico suspeito ou confirmado. Os dois eventos resultaram na interrupção do tratamento. Não foram relatados óbitos por evento adverso relacionado ao tratamento.⁵⁹

Regime revisado de doses do fitusiran

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Em outubro de 2020, a dosagem em ensaios clínicos com o fitusiran foi voluntariamente interrompida por causa de relatos de eventos trombóticos não fatais. Foi determinado que o risco de eventos tromboembólicos vasculares graves pode ser maior quando os níveis de AT são $<10\%$ entre as pessoas em tratamento com o fitusiran. Além disso, os pacientes que eram tratados e mantiveram níveis de AT $<25\%$ estavam menos propensos a ver o fitusiran prevenir eventos hemorrágicos. Portanto, um regime revisado de dosagem foi adotado para permitir que os ensaios fossem retomados em dezembro de 2020.

No novo regime de dosagem, os níveis de AT dos pacientes são avaliados para garantir que eles atinjam a meta de 15% a 35% . A dose inicial do fitusiran é 50 mg a cada dois meses, e os níveis de AT dos pacientes são avaliados. No caso de pacientes com níveis de AT $>35\%$ em dois exames laboratoriais consecutivos, a dose do fitusiran é aumentada para 50 mg uma vez por mês. Então, se os níveis de AT continuarem a ser $>35\%$ em exames laboratoriais consecutivos posteriormente, será recomendado aumentar para a dose máxima de 80 mg uma vez por mês.

No entanto, se após a dose inicial do fitusiran, os níveis de AT dos pacientes forem $<15\%$ em um exame, a dose do fitusiran deverá ser reduzida para 20 mg a cada dois meses. Se os níveis de AT continuarem a ser $<15\%$ em exames laboratoriais consecutivos posteriormente, os pacientes deverão interromper o tratamento com fitusiran completamente. Por outro lado, se os níveis de AT aumentarem para $>35\%$ após dois exames laboratoriais consecutivos e após a primeira diminuição da dosagem, será recomendado aumentar a frequência da dosagem para 20 mg uma vez por mês.

O ensaio ATLAS-NEO de fase III em andamento, que avalia o fitusiran em pessoas com 12 anos de idade ou mais, com hemofilia A e B, com ou sem inibidores, usa o novo regime de doses revisado.^{55,60}

À medida que aprendemos mais sobre a dosagem ideal de agentes de siRNA, por exemplo, com o fitusiran que leva à hemostasia aprimorada, podemos ser capazes de expandir as opções de tratamento para pacientes com hemofilia e melhorar a qualidade de vida deles com a redução da carga geral do tratamento.

Novas terapias para a hemofilia: mecanismos de ação

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Um alvo final para o reequilíbrio da hemostasia é o complexo de proteína C/S. Com esse objetivo, o SerpinPC, um inibidor de serina protease que tem como alvo a APC, foi desenvolvido e é avaliado em ensaios clínicos.^{55,61}

SerpinPC: AP-0101 de fase IIa (ou PRESent-2)

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Os dados sobre o SerpinPC foram apresentados recentemente no Congresso Anual da Associação Europeia de Hemofilia e Distúrbios Afins de 2024.

Os resultados da parte 5 (semanas 97-148) do ensaio PRESent-2 de fase IIa foram discutidos. No ensaio de 6 partes, 23 participantes de idade entre 18-60 anos, com hemofilia A ou B grave, com ou sem inibidores, foram inscritos inicialmente na parte 2 (Semanas 1-24) do ensaio para avaliar 0,3, 0,6 e 1,2 mg/kg de SerpinPC, administrado por dose subcutânea a cada 4 semanas, durante 24 semanas. Em seguida, as partes 3, 4 e 5 foram extensões sequenciais da parte 2, e a parte 5 buscou exclusivamente administrar 1,2 mg/kg de SerpinPC a cada 2 semanas por 52 semanas. É importante ressaltar que, quando os participantes iniciaram a parte 5 do ensaio, eles já haviam recebido SerpinPC por aproximadamente dois anos.⁶²

SerpinPC: resultados da fase IIa

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Após o tratamento contínuo com SerpinPC a 1,2 mg/kg a cada 2 semanas (parte 5), houve a redução mediana de 96% na ABR em relação ao valor basal. Além disso, foi observada a diminuição de 94% nas articulações-alvo em todos os participantes.

Também, em termos de segurança, ADAs transitórias foram detectadas em um participante, que, por fim, ficou determinado não ter ADAs neutralizantes. Não foram observados eventos adversos graves relacionados ao SerpinPC nas partes 2-5.⁶²

Resumo

Dra. Margareth C. Ozelo, PhD:

Em resumo, iniciar a geração de trombina com agentes de reequilíbrio como concizumabe, marstacimabe ou fitusiran é uma estratégia promissora para o tratamento de pacientes com hemofilia A e B, com ou sem inibidores. Em relação ao SerpinPC, mais dados são necessários para determinar a sua eficácia e segurança de longa duração nessa população de pacientes. Além disso, como todos esses agentes são administrados por via subcutânea, a sobrecarga do tratamento dos pacientes é efetivamente reduzida.

No entanto, algumas considerações precisam ser consideradas. O uso de agentes de reequilíbrio tem o potencial de aumentar o risco de eventos trombóticos nos pacientes, pois eles interferem no equilíbrio da hemostasia. Além disso, há a falta de estratégia clara para o monitoramento, especialmente, quando se usa esses vários agentes de reequilíbrio.

Finalmente, parece haver a oportunidade para a expansão das indicações desses agentes, não apenas para tratar pacientes com hemofilia, mas para tratar também qualquer pessoa com distúrbio hemorrágico.

Integrar novas terapias a cuidados multidisciplinares da hemofilia

Progresso rápido no desenvolvimento de nova terapia para hemofilia: abordagens propostas para o tratamento da hemofilia

Dra. Runhui Wu, PhD:

No tratamento de pacientes com hemofilia, os profissionais de saúde (HCPs) devem considerar primeiramente os pacientes que se beneficiariam com a restauração do equilíbrio hemostático por meio de terapia. Quando definidas restritamente, as opções de tratamento se referem a terapias com não fatores, como o fitusiran e

TFPIs. Quando amplamente definidas, se referem a qualquer tratamento que restaure a capacidade de coagulação reduzida de um indivíduo a níveis normais, por exemplo, concentrados de fator, agentes padrão de fator com meia-vida estendida (EHL) e terapia gênica. A inovação contínua na tecnologia acelerou o desenvolvimento das novas terapias, para que profissionais de saúde possam gerenciar melhor a hemofilia e otimizar os resultados dos pacientes.^{63,64}

Objetivos do tratamento da hemofilia: desenvolvimento de novos medicamentos complementa necessidades dos pacientes

Dra. Runhui Wu, PhD:

Embora as novas opções de tratamento complementem as necessidades dos pacientes, elas também são um complemento necessário e aprimoramento para os tratamentos tradicionais da hemofilia. À medida que as necessidades existentes são atendidas com novas terapias, os pacientes descobrirão necessidades anteriormente não percebidas, promovendo assim a inovação contínua e a atualização do tratamento da hemofilia.⁶⁵

Um objetivo importante do tratamento da hemofilia é a transição gradual da prevenção da morte prematura e da sobrevida para a saúde otimizada dos pacientes ao retorná-los a um estado normal de coagulação.⁶⁶ Por outro lado, o melhor resultado de tratamento é esperado com o cuidado de uma equipe multidisciplinar nos CTHs.² Como discutido por Hermans e Pierce, os resultados ideais para os pacientes compreendem quatro pontos de liberdade: estar livre da artropatia, da dor, de eventos hemorrágicos e da sobrecarga.⁶⁷ Portanto, qualquer nova terapia dedicada ao tratamento da hemofilia deve ser usada para ajudar os pacientes a atingir todos os objetivos do tratamento.

Do que precisam os pacientes com hemofilia?

Dra. Runhui Wu, PhD:

Em todo o mundo, o tratamento da hemofilia pode ser classificado em dois cenários: uma situação ideal que pode ocorrer em países totalmente desenvolvidos e situações não ideais que são frequentemente observadas em países em desenvolvimento que têm crescimento reduzido no setor econômico e de saúde.⁶⁸

Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, os pacientes com hemofilia têm maior acesso a toda a gama de estratégias tradicionais de tratamento padrão de cuidados atuais, que resultam em melhores resultados clínicos. Em um estudo que descreve as tendências de prescrição de profissionais de saúde (HCPs) para o gerenciamento da hemofilia nos Estados Unidos de 1999 a 2021, as prescrições de alta dose de profilaxia com fator (>40 unidades/kg) aumentaram 29,3% e 65,3%, para a hemofilia A e hemofilia B, respectivamente. Além disso, 94,7% dos profissionais de saúde relataram prescrever emicizumabe (profilaxia de não fatores) para pacientes pediátricos com hemofilia A, com inibidores, e 91,4% para adultos com hemofilia A, com inibidores. Finalmente, a maioria dos prescritores recomenda a terapia gênica aos pacientes "pelo menos parte do tempo".⁶⁹

Em países em desenvolvimento, com crescimento limitado na economia e no setor de saúde, no entanto, as terapias tradicionais não são suficientes para atingir as metas do tratamento. De acordo com dados de resultados relatados por pacientes, na China, no caso de crianças com hemofilia A de moderada a grave, 86,2% dos pacientes sem inibidores receberam prescrição de profilaxia com dose baixa ou intermediária, e apenas 13,8% tiveram a prescrição de regime padrão de doses altas. Além disso, no caso de pacientes com inibidores, quase 100% receberam prescrição de indução de tolerância imunológica com doses baixas.⁷⁰

Título: Tratamentos inovadores atendem às necessidades clínicas dos pacientes

Dra. Runhui Wu, PhD:

Muitos países em desenvolvimento são limitados nas opções para tratar pacientes com hemofilia devido às necessidades clínicas não atendidas, como resultado da economia do país e da infraestrutura geral do setor de saúde. Portanto, terapias inovadoras ideais, inclusive agentes de profilaxia, devem atender às necessidades clínicas dos pacientes com hemofilia e atender às necessidades dos pacientes em estado não ideal. Por exemplo, os agentes padrão de fator com meia-vida estendida (EHL) reduzem o número de injeções necessárias

e, portanto, diminuem os custos gerais do tratamento.²⁵ O emicizumabe e agentes de reequilíbrio, como o fitusiran, reduzem ainda mais o número de injeções necessárias e otimizam a relação custo-eficácia do tratamento da hemofilia no longo prazo.^{71,72} Finalmente, embora o custo inicial seja grande, a terapia gênica apresenta o potencial de curar pacientes, independentemente de terem hemofilia A ou B.⁷³

Todas as terapias discutidas aqui aumentam realmente a demanda de tratamento globalmente, mas também oferecem a oportunidade de os países em desenvolvimento alcançarem equidade de tratamento da hemofilia, otimizando os resultados dos pacientes no mundo todo.⁶⁸

Portanto, quando novas tecnologias de tratamento transitam da fase de pesquisa e desenvolvimento para o mercado após aprovação ou autorização, HCPs devem considerar plenamente a profundidade e a amplitude de aplicá-las. Além disso, para pesquisadores, as inovações devem atender às necessidades clínicas não satisfeitas no atual cenário de tratamento e fornecer novas possibilidades aos pacientes que usam completamente os tratamentos existentes.

Considerações de integração do fitusiran

Dra. Runhui Wu, PhD:

Como acontece com qualquer novo agente, é importante educar a equipe de cuidados multidisciplinar nos CTHs em relação a considerações de administração e segurança das novas terapias. Por exemplo, o fitusiran, um agente de siRNA ministrado por meio de injeção subcutânea mensalmente, faz parte de uma nova classe de terapia para pacientes com hemofilia.⁵⁵ Antes de o agente ser aprovado, HCPs devem se informar a respeito dos ensaios clínicos aplicáveis e a respeito de como usar novos agentes, como o fitusiran, na sua prática clínica. Eles também devem entender os mecanismos de ação e como os novos agentes atuam no organismo, o que pode ser feito por meio da revisão de dados *in vitro* e/ou de modelagem preditiva. Educação adicional deve resultar de discussões profundas com pesquisadores e de atividades educacionais informadas por especialistas que devem ser fornecidas pela organização ou pelo CTH, para garantir que toda a equipe compreenda e use uma nova terapia adequadamente.

Considerações de integração de terapia gênica

Dra. Runhui Wu, PhD:

Outro exemplo de educação da equipe sobre hemofilia inclui conhecimentos básicos da terapia gênica. Com a nova aprovação do valoctocogene roxaparvovec para pacientes com hemofilia A, HCPs *devem* entender os fundamentos da terapia gênica e as limitações do seu uso a partir de resultados pré-clínicos de segurança e eficácia.⁷³ Determine quem é elegível para receber terapia gênica no seu CTH e enfatize a importância da coleta de dados de longo prazo para toda a equipe.

Exploração da segurança: o que podemos aprender com os marcos da pesquisa do fitusiran?

Dra. Runhui Wu, PhD:

A educação sobre o uso de novas terapias começa com a pesquisa clínica e com os dados de ensaios. Por um lado, por meio de pesquisas clínicas multicêntricas globais, podemos entender as variações que podem ocorrer na aplicação de novas terapias entre diferentes populações de pacientes. Por outro lado, antes de um produto ser lançado no mercado, muitos HCPs em todo o mundo poderiam ganhar experiência em primeira mão com o agente, o que os ajudaria a obter uma compreensão mais profunda de todas as características especiais e pontos fundamentais de uso. Isso proporciona educação técnica e básica fundamental em tempo real, que promoverá a integração fácil e a promoção de novos agentes na prática clínica, quando eles chegarem oficialmente ao mercado.

Exploração da segurança: o que podemos aprender com os marcos da pesquisa do fitusiran?

Dra. Runhui Wu, PhD:

Usando o fitusiran como exemplo, os países e CTHs envolvidos em cada fase do desenvolvimento do medicamento são fundamentais para a educação dos profissionais de saúde. Isso foi demonstrado quando o

ensaio de fase II foi interrompido, em setembro de 2017, por causa de um evento trombótico fatal e, em seguida, retomado após a revisão do protocolo e atualização do material clínico. Em outubro de 2020, o ensaio de fase II foi interrompido por causa do risco de eventos trombóticos vasculares não fatais (registrados na tabela). Após revisão do protocolo e atualização do material clínico, o estudo foi retomado em dezembro de 2020.

Exploração da segurança: o que podemos aprender com os marcos da pesquisa do fitusiran?

Dra. Runhui Wu, PhD:

À medida que CTHs alcançam marcos de pesquisa durante todo o processo de desenvolvimento, incluindo a publicação de suas descobertas em periódicos, HCPs podem entender melhor as reviravoltas no processo de ensaio clínico, por exemplo, como dados de segurança podem afetar os seus pacientes e as razões para a suspensão do ensaio, a modificação do protocolo e a retomada do estudo.⁷³ Portanto, HCPs conseguem ter uma educação sobre o fitusiran que permitirão que eles se sintam confiantes quando usarem a nova terapia na sua prática clínica.

Pesquisa e desenvolvimento: ensaios clínicos pós-mercado do emicizumabe adicionam evidências diretas

Dra. Runhui Wu, PhD:

O emicizumabe é uma nova terapia aprovada pela FDA para a profilaxia de rotina com o objetivo de prevenir ou reduzir o sangramento em pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A, independentemente do seu status de inibidor. O agente foi criado para atender às necessidades de pacientes e permite a tomada de decisão compartilhada na determinação de que programação de administração funciona melhor para eles.³¹

Muitos estudos clínicos pós-comercialização do emicizumabe são conduzidos e fornecem evidências do seu uso na prática clínica diária. Alguns exemplos dos estudos conduzidos no Japão são:

- TSUBASA, um estudo de observação que avalia o impacto da atividade física em eventos hemorrágicos e a segurança em pacientes com hemofilia A no tratamento com emicizumabe⁷⁴
- AOZORA, estudo aberto que avalia a segurança de longo prazo e a saúde das articulações em pacientes pediátricos com hemofilia A, sem inibidores de FVIII, tratados com emicizumabe⁷⁵
- AKATSUKI, estudo prospectivo que avalia a segurança da terapia com emicizumabe após terapia de indução de tolerância imunológica em pacientes com hemofilia A, com inibidores FVIII⁷⁶
- AGEHA, estudo prospectivo que avalia a eficácia e a segurança do emicizumabe em pacientes com hemofilia A adquirida⁷⁵
- UNEBI, estudo prospectivo que avalia a função global da coagulação do emicizumabe, usado concomitantemente com agentes bypassing, em pacientes com hemofilia A e inibidores⁷⁷

Em resumo, é fundamental incluir todas as equipes de cuidados de forma mais profunda em cada estágio do processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Isso ajudará profissionais de saúde a entender melhor como usar efetivamente novos tratamentos e tecnologias, a evitar problemas de segurança nos pacientes e a desenvolver novas aplicações.

Embora a terapia gênica seja uma nova tecnologia curativa, pacientes adequados para uso são incrivelmente limitados

Dra. Runhui Wu, PhD:

Em seguida, discutirei como HCPs podem identificar melhor os pacientes que se beneficiariam e estariam elegíveis para ensaios clínicos. A identificação de pacientes elegíveis para a inscrição em ensaios clínicos é uma prática necessária. Deve-se escolher pacientes adequados para o método de tratamento que será avaliado. Por exemplo, embora a terapia gênica seja amplamente considerada a opção curativa e definitiva de tratamento para pacientes com hemofilia A, os ensaios clínicos apresentaram diversas limitações devido aos seus rigorosos critérios de inclusão e exclusão, por exemplo, a idade (sem filhos), status de inibidor, sexo, anticorpos existentes contra o vírus adeno-associado e exposição insuficiente a tratamentos anteriores. As limitações afetaram ainda mais os pacientes depois que a terapia foi aprovada, pois o número de pacientes que atendem aos requisitos informados pelo ensaio e conseguem suportar o procedimento é limitado.^{78,79}

Limitações, resultados incertos e altos custos: equilibrar riscos e benefícios da terapia gênica

Dra. Runhui Wu, PhD:

As principais considerações na seleção de pacientes ideais para a terapia gênica são as limitações que a terapia tem na prática clínica e o impacto financeiro nos pacientes. As limitações significativas do tratamento surgem de desafios notáveis observados em ensaios clínicos, inclusive a durabilidade e variabilidade da expressão e da segurança (por exemplo, reações à infusão e danos no fígado) em dados de longo prazo.⁸⁰ Além disso, a terapia gênica representa sério impacto financeiro para os pacientes, o que pode se tornar um obstáculo significativo para os pacientes que podem aproveitar essa nova opção de tratamento.⁸¹

Emicizumabe: o equilíbrio econômico

Dra. Runhui Wu, PhD:

Em contrapartida, o emicizumabe tem o potencial de gerar economia para os sistemas de saúde e igualmente para pacientes, pois atrasa o desenvolvimento do inibidor de FVIII em, aproximadamente, 13 anos entre pacientes com hemofilia grave não tratados previamente. Além disso, a terapia oferece economia de custos de aproximadamente US\$ 2 milhões por paciente (ao longo de 20 anos), pois reduz o sangramento de ruptura e a necessidade de terapia de indução de tolerância imunológica. Finalmente, o emicizumabe afasta a necessidade do implante cirúrgico de dispositivos de acesso venoso central, especialmente entre pacientes pediátricos e, assim, reduz eventos hemorrágicos graves que necessitariam de internação hospitalar.

Com os benefícios do emicizumabe em eficácia, segurança e conveniência de aplicação, junto ao seu próprio alto custo de acesso, a adoção da terapia tem crescido rapidamente nos últimos anos.⁸²

A seleção de pacientes adequados para ensaios clínicos é bidirecional: há a escolha de novas terapias adequadas para os pacientes e a escolha de pacientes adequados para as novas terapias. Portanto, novos agentes e novas tecnologias devem atender a esses requisitos para terem aplicação na prática clínica, como observado com o emicizumabe.

Muitos pacientes são incapazes de se submeterem à terapia gênica devido a várias limitações

Dra. Runhui Wu, PhD:

Por fim, quero discutir como equipes multidisciplinares de cuidados podem abordar os obstáculos globais e regionais da implementação de novas terapias para o tratamento da hemofilia.

Os obstáculos que devem ser abordados em relação à terapia gênica são: o número limitado de pacientes que se qualificam para o tratamento, a necessidade de otimizar os meios tecnológicos existentes de terapia gênica e os altos custos associados ao tratamento. Há muitas questões não resolvidas em relação às limitações rigorosas de seleção de pacientes, especialmente se considerarmos que é mais importante prevenir hemorragias em crianças,⁸³ mas a terapia gênica não é indicada para o uso em crianças.⁸⁴ Finalmente, alguns dados de longo prazo mostraram a redução na eficácia e a necessidade de glicocorticoides devido ao aumento dos níveis de enzimas hepáticas.⁸⁵

Todos esses desafios são obstáculos importantes para a integração efetiva da terapia gênica na prática clínica. Além disso, os desafios acarretam um número pequeno de pacientes que optam por prosseguir com a terapia gênica.

Em resposta, equipes de pesquisa e desenvolvimento em todo o mundo trabalham arduamente para melhorar a tecnologia e resolver os problemas mencionados anteriormente, garantindo que novas opções de terapia gênica sejam adequadas e acessíveis para mais pacientes. No slide, à esquerda, a figura ilustra a nova abordagem da edição genética que pode ser aplicada à população pediátrica. Depois, à direita, está a variante projetada. Variantes projetadas (por exemplo, otimização de elementos codificadores e elementos regulatórios do cassete de expressão) que permitem níveis mais elevados de FVIII e menor imunogenicidade são exemplos de inovação tecnológica que visa a reduzir a inflamação após a terapia gênica.⁸⁶

Expandir as aplicações clínicas do emicizumabe

Dra. Runhui Wu, PhD:

Por outro lado, o emicizumabe resolve o importante obstáculo da seleção de pacientes representada pela terapia gênica. Além disso, resolve a eficácia insuperável e limitada dos tratamentos tradicionais para pacientes com hemofilia A sem inibidores de FVIII, inclusive segurança e administração aprimoradas, que afetam positivamente a qualidade de vida geral dos pacientes.

Com a excelente integração clínica e aplicação do emicizumabe, desde a sua aprovação pela FDA em 2018, o escopo de seu uso continua a se expandir. Pesquisadores tentam personalizar essa opção de tratamento para a concentração requerida (e dosagem mais baixa) para pacientes em países em desenvolvimento.^{82,87}

Conclusão

Dra. Runhui Wu, PhD:

Em resumo, os obstáculos ao uso de novos tratamentos, como a terapia gênica e o emicizumabe, de pacientes com hemofilia, geralmente, decorrem da relação custo-eficácia do tratamento; a capacidade de obter resultado máximo com custo mínimo. Portanto, os resultados ideais podem ser obtidos após a abordagem de duas questões:

1. Como podemos criar novos tratamentos ou tecnologias que sejam eficazes e duradouros, com o mínimo de eventos adversos e que sejam convenientes de usar?
2. Como minimizar os custos de novos tratamentos ou novas tecnologias?

Referências

- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010;6:37
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition [published correction appears in *Haemophilia.* 2021;27:699]. *Haemophilia.* 2020;26(suppl 6):1-158.
- MDedge. Nationwide hematologists shortage: what's being done? mdedge.com/hematology-oncology/article/265457/bleeding-disorders/nationwide-hematologists-shortage-whats-being. Accessed March 13, 2024.
- Okide CC, Eseadi C, Koledoye UL, et al. Challenges facing community-dwelling adults with hemophilia: Implications for community-based adult education and nursing. *J Int Med Res.* 2020;48:300060519862101.
- Pratap R, Misra M, N V, et al. The existing scenario of haemophilia care in Canada and China - a review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:356-364.
- Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e026582.
- Muhammad N, Ullah SR, Nagi TK, et al. Factors associated with non-adherence to anti-depressant medication in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2023;15:e37828.
- Aberhe W, Hailay A, Zereabruk K, et al. Non-adherence to inhaled medications among adult asthmatic patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Asthma Res Pract.* 2020;6:12.
- Ahmed A, Dujaili JA, Jabeen M, et al. Barriers and enablers for adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in the era of COVID-19: a qualitative study from Pakistan. *Front Pharmacol.* 2022;12:807446.
- Adult Meducation. Overview of medication adherence: where are we today? adultmeducation.com/OverviewofMedicationAdherence_4.html. Accessed March 13, 2024.
- Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1677-1686.
- Castro HE, Briceño MF, Casas CP, et al. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30:1-11.
- Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, et al. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rIX-FP: evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia.* 2020;26:637-642.
- Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep.* 2019;92:117-122.
- du Treil S, Rice J, Leissingner CA. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia.* 2007;13:493-501.
- Duncan NA, Kronenberger WG, Roberson CP, et al. VERITAS-PRN: a new measure of adherence to episodic treatment regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:47-53.
- Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, et al. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:247-255.
- Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12:47-51.
- Lindvall K, Colstrup L, Loogna K, et al. Knowledge of disease and adherence in adult patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:592-596.
- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia.* 2021;27:581-590.
- Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, et al. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. *Haemophilia.* 2006;12:75-81.
- Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13(suppl 2):16-22.
- De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, et al. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia.* 2008;14:931-938.
- Thornburg CD. Prophylactic factor infusions for patients with hemophilia: challenges with treatment adherence. *J Coagul Disord.* 2010;000:000.

25. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. *Turk J Haematol.* 2019;36:141-154.
26. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica.* 2020;105:545-553.
27. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia.* 2017;23:566-574.
28. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia.* 2020;26:631-636.
29. Mason JA, Young G. Emicizumab prophylaxis in infants with severe haemophilia A without inhibitors: illustrative real-world cases to support shared decision-making. *Haemophilia.* 2021;27:724-729.
30. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:673-683.
31. Emicizumab-kxwh [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc., a Member of the Roche Group; 2023.
32. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies [published correction appears in *Blood*. 2023;142:1329]. *Blood.* 2021;137:2231-2242.
33. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, et al. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia A receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ.* 2019;22:1328-1337.
34. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis for the treatment of infants with severe hemophilia A without factor VIII inhibitors: results from the interim analysis of the HAVEN 7 study. Presented at: 2022 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022. Abstract 187.
35. Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab in persons with hemophilia a with factor VIII inhibitors: HAVEN 1 study. *Thromb Haemost.* 2021;121:351-360.
36. Normahani P, Sounderajah V, Harrop-Griffiths W, et al. Achieving good-quality consent: review of literature, case law and guidance. *BJS Open.* 2020;4:757-763.
37. Willyard C. Thrombosis: balancing act. *Nature.* 2014;515:S168-S169.
38. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab [published correction appears in *Drugs*. 2018;78:891]. *Drugs.* 2018;78:881-890.
39. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:493-508.
40. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: a narrative review. *J Thromb Haemost.* 2022;20:794-805.
41. Mast AE, Ruf W. Regulation of coagulation by tissue factor pathway inhibitor: Implications for hemophilia therapy. *J Thromb Haemost.* 2022;20:1290-1300.
42. Kwak H, Lee S, Jo S, et al. MG1113, a specific anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, rebalances the coagulation system and promotes hemostasis in hemophilia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:1301-1312.
43. Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: early termination of the multiple-dose, dose-escalating phase 2 study due to thrombosis. *Haemophilia.* 2022;28:702-712.
44. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood.* 2019;134:1973-1982.
45. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022;6:3422-3432.
46. Valer Seremetis S, Cepo K, Skovgaard Rasmussen J, et al. Risk mitigation strategy for concizumab clinical trials after pause due to non-fatal thrombotic events. Presented at: 2020 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2020. Abstract 1796.
47. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389:783-794.

48. Government of Canada Drug and Health Product Portal. Summary basis of decision for Alhemo. dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1685635290781. Accessed March 13, 2024.
49. KEGG Drug Database. New drug approvals in the USA, Europe and Japan. genome.jp/kegg/drug/br08328.html. Accessed March 13, 2024.
50. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol*. 2023;200:229-239.
51. Matino D, Acharya S, Palladino A, et al. Efficacy and safety of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe hemophilia without inhibitors: results from the phase 3 basis trial. Presented at: 2023 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2023. Abstract 285.
52. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1436-1446.
53. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus*. 2018;16:457-461.
54. Tiede A. Thromboembolic risks of non-factor replacement therapies in hemophilia. *Hamostaseologie*. 2017;37:307-310.
55. Young G, Lenting PJ, Croteau SE, et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7:100179.
56. Pipe S, Ragni MV, Négrier C, et al. Fitusiran, an RNAi therapeutic targeting antithrombin to restore hemostatic balance in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors: management of acute bleeding events. *Blood*. 2019;134(suppl 1):1138.
57. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332.
58. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401:1427-1437.
59. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. A phase 3 study (ATLAS-PPX) to evaluate efficacy and safety of fitusiran, an siRNA therapeutic, in people with haemophilia A or B who have switched from prior factor or bypassing agent prophylaxis. Presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress; July 9-13, 2022. Abstract LB 01.1.
60. Pipe S, Srivastava A, Klamroth R, et al. Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic targeting antithrombin: analysis of antithrombin levels and thrombin generation from a phase 3 study in people with hemophilia A or B without inhibitors. Presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress; July 9-13, 2022. Abstract OC 50.2.
61. Baglin T, Huntington JA, Koch A, et al. Serpin-PC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multicenter multi-part, first-in-human study. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2619.
62. Baglin T, Koch A, Mocanu I, et al. SerpinPC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multi-center, multi-part, first-in-human study. Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2024 Congress; February 6-9, 2024. Abstract OR11.
63. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges [published correction appears in *Blood*. 2018;131:2995]. *Blood*. 2017;130:2251-2256.
64. US Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of hemophilia. cdc.gov/ncbddd/hemophilia/treatment.html. Accessed March 13, 2024.
65. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Emerging therapies for hemophilia: controversies and unanswered questions. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-489.
66. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26:17-24.
67. Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia*. 2023;29:951-953.
68. Ghosh K, Ghosh K. Management of haemophilia in developing countries: challenges and options. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32:347-355.
69. Curtis R, Roberts JC, Crook N, et al. Trends in prescribing practices for management of haemophilia: 1999-2021. *Haemophilia*. 2023;29:761-769.

70. Guan T, Ai D, Zhao N, et al. Treatment-related outcome from patient report outcome (PRO) of children with severe and moderate hemophilia A in China: an analysis report of registration data from patient organization "hemophilia home care center". *Haemophilia*. 2023;29:1467-1474.
71. Ellsworth P, Ma A. Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: the end of factor concentrates? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:219-225.
72. Cortesi PA, Castaman G, Trifirò G, et al. Cost-effectiveness and budget impact of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost*. 2020;120:216-228.
73. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:569-578.
74. Nogami K, Fujii T, Sawada A, et al. Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis: an interim analysis of the TSubASA study. *Int J Hematol*. 2024;119:14-23.
75. Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2023;21:534-545.
76. Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, et al. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ Open*. 2022;12:e057018.
77. Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, et al. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2022;12:e056922.
78. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021;138:923-931.
79. Krumb E, Lambert C, Hermans C. Patient selection for hemophilia gene therapy: real-life data from a single center. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:390-394.
80. Chou SC, Hsu YC, Lin SW. Gene therapy for hemophilia, a clinical viewpoint. *J Formos Med Assoc*. 2023;122:1101-1110.
81. Bolous NS, Chen Y, Wang H, et al. The cost-effectiveness of gene therapy for severe hemophilia B: a microsimulation study from the United States perspective. *Blood*. 2021;138:1677-1690.
82. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022;28(suppl 4):103-110.
83. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, et al. Hemophilia care in the pediatric age. *J Clin Med*. 2017;6:54.
84. National Bleeding Disorders Foundation. Frequently asked questions. hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/treatment/future-therapies/frequently-asked-questions. Accessed March 13, 2024.
85. Valentino LA, Kaczmarek R, Pierce GF, et al. Hemophilia gene therapy: first, do no harm. *J Thromb Haemost*. 2023;21:2354-2361.
86. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, et al. A molecular revolution in the treatment of hemophilia. *Mol Ther*. 2020;28:997-1015.
87. Patil R, Shanmukhaiah C, Gogtay NJ, et al. Low-dose emicizumab prophylaxis in patients with severe hemophilia A: a retrospective study bringing new hope for our patients. *J Thromb Haemost*. 2023:S1538-7836(23)00925-X.