

*O medicamento é indicado para tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave.*

A Anvisa aprovou o [registro do produto de terapia gênica Roctavian® \(valoctocogeno roxaparvoveque\)](#), da empresa Biomarin Brasil Farmacêutica Ltda. O medicamento é indicado para tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave que não possuem histórico de inibidores do fator VIII e nem anticorpos detectáveis contra o vírus adenoassociado do sorotipo 5 (AAV5).

#### **Sobre o Roctavian®**

O Roctavian® é um medicamento especial de terapia avançada, do tipo terapia gênica in vivo, administrado em uma única dose, por infusão intravenosa. O produto consiste em um vetor viral seguro que transporta um gene terapêutico para o Fator VIII de coagulação. O gene é expresso\* no fígado para aumentar os níveis sanguíneos de FVIII e reduzir o risco de sangramento descontrolado. \***Entenda:** “expressão” gênica é todo processo de decodificação da informação genética de genes ativos.

O programa de desenvolvimento clínico do produto envolveu nove estudos clínicos diversos, sendo três estudos de fase 3 (fase de confirmação da eficácia). É relevante ressaltar que o Brasil participou de um estudo de fase 3, aprovado pela Anvisa em 2018, com a inclusão de pacientes brasileiros na pesquisa. Nesse contexto, o Brasil foi responsável por incluir o maior número de pacientes na pesquisa multinacional.

#### **Hemofilia A**

A hemofilia A é um distúrbio hemorrágico genético raro que ocorre devido a uma mutação no gene que produz o fator VIII, uma proteína que permite a coagulação do sangue. A doença aumenta o risco de sangramentos graves e potencialmente letais. Os pacientes podem ser classificados em graves, moderados ou leves, dependendo do nível de atividade endógena do FVIII.

Segundo pesquisa global de 2021 da Federação Internacional de Hemofilia (World Federation of Hemophilia - WFH), em números absolutos, o Brasil é o quarto país com mais hemofílicos no mundo (atrás apenas de Índia, China e Estados Unidos). Segundo dados do Ministério da Saúde (MS), até 2022 havia no Brasil 11.384 pacientes com hemofilia A, cadastrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias, sendo 40% com a manifestação da forma grave da doença.

Ainda de acordo com o MS, atualmente o tratamento dos pacientes brasileiros com hemofilia A é financiado, em quase sua totalidade, pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

#### **Processo de registro**

A Anvisa conduziu uma análise prioritária do Roctavian®, considerando sua classificação como um medicamento de terapia gênica, inovador, para tratamento de doença rara grave. A avaliação, fundamentada em informações regulatórias e científicas fornecidas pela empresa, abrangeu diversos aspectos, destacando-se os seguintes:

Perfil de segurança e prova de conceito: análise dos dados de experimentos não clínicos.

Perfil de segurança e eficácia: análise dos dados de estudos clínicos para avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em pacientes.

Aspectos da qualidade do produto: análise dos requisitos de qualidade farmacêutica do componente ativo e do produto final.

Estudos de estabilidade e distribuição: análise de dados da estabilidade do produto no contexto brasileiro e da definição de processos controlados da importação.

Estratégias para manipulação do produto e cuidados ao paciente: análise das orientações e precauções para a manipulação do produto e cuidados especiais ao paciente.

Mecanismos de monitoramento e gerenciamento de riscos: análise das abordagens para o acompanhamento pós-administração, farmacovigilância e outros requisitos aplicáveis.

Certificação de Boas Práticas de Fabricação: a Anvisa certificou os processos de fabricação do componente ativo e do produto acabado, com a obtenção da Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), após inspeções nas plantas fabris nos EUA.

Desde a submissão dos documentos pela empresa à Agência até a publicação do deferimento final foram 288 dias corridos, considerando-se os prazos de análise técnica da Anvisa, as inspeções de CBPF e inúmeras reuniões técnicas com representantes nacionais e internacionais da empresa (219 dias), e as respostas ao cumprimento das exigências por parte da empresa (69 dias).

O Roctavian® também foi aprovado pela agência reguladora dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) e pela European Medicines Agency (EMA), agência reguladora da comunidade europeia.

### **Benefícios e riscos**

Após avaliações e troca de informações com a empresa, foi possível demonstrar que o Roctavian® se apresenta como uma opção segura e eficaz de tratamento da hemofilia A, em pacientes adultos com a forma grave da doença. Os estudos mostraram a segurança do produto, com uma redução significativa na taxa de sangramentos e na redução no uso de fator VIII exógeno, após a infusão.

Entre os eventos adversos observados estão alterações hepáticas, sendo um efeito colateral comum das terapias gênicas baseadas em vetor viral do tipo AAV. Outros efeitos adversos identificados foram hipersensibilidade e reações na infusão, dor de cabeça, dor nas articulações e náuseas. Os eventos adversos são controláveis se forem implementadas medidas adequadas de manejo, principalmente o treinamento de profissionais cuidadores.

As estratégias de monitoramento e diminuição dos eventos adversos são parte fundamental do plano de gerenciamento de riscos definido no processo de registro na Anvisa, com medidas de manejo e responsabilização que deverão ser providenciadas para o sucesso da terapia no Brasil.

Entre essas medidas, destacam-se:

- 1) treinamento dos profissionais de saúde envolvidos na manipulação e na administração do produto em relação ao manejo dos eventos adversos relacionados ao seu uso e à atenção ao paciente;
- 2) educação dedicada ao paciente e familiares, com orientações pós-uso do produto. Nessas orientações deve-se chamar a atenção para os benefícios e riscos do produto.

Foi estabelecido um termo de compromisso para o acompanhamento, em longo prazo, de dados de segurança e eficácia do produto. Isso significa que a empresa continuará fornecendo à Anvisa, periodicamente, dados adicionais para o monitoramento de pacientes brasileiros tratados com o medicamento.

Assim, a Agência concluiu que os benefícios do produto são superiores aos seus riscos e aprovou o seu registro no Brasil.

Para mais informações sobre produtos de terapias avançadas registrados no Brasil, acesse:

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZGRiYU4ZTItdMDY0Ny00M2E2LTlkYWVlNWE2NjU2MDRjOGNkIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGOzNS04MGM3LWl3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>

**Fonte:** Anvisa, em 07.03.2024