



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Betanonacogue pegol (Refixia®): novo registro indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia B

Gleicy Araújo Benício

João Pessoa/PB
2024

Justificativa



Ministério da Saúde

Órgãos do Governo

Acesso à Informação

Legislação

Acessibilidade



Entrar com o gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

O que você procura?



Assuntos > Medicamentos > Novos medicamentos e indicações > Refixia® (betanonacogue pegol): novo registro

Refixia® (betanonacogue pegol): novo registro

O medicamento é indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia B (deficiência congênita do fator IX).

Publicado em 03/10/2023 09h26

Compartilhe: [f](#) [X](#) [in](#) [📧](#) [🔗](#)

Nome do produto

Refixia® (betanonacogue pegol)

Empresa

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução

Hemofilia

Doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela **deficiência** ou **anormalidade** da atividade coagulante de um dos fatores da cascata

Fator VIII

Fator IX

Fator XI

Hemofilia A

Hemofilia B

Hemofilia C

Introdução

Hemofilia

Doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela **deficiência** ou **anormalidade** da atividade coagulante de um dos fatores da cascata

Fator VIII

Fator IX

Fator XI

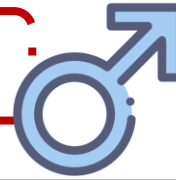
Hemofilia A

Hemofilia B

Hemofilia C

Introdução

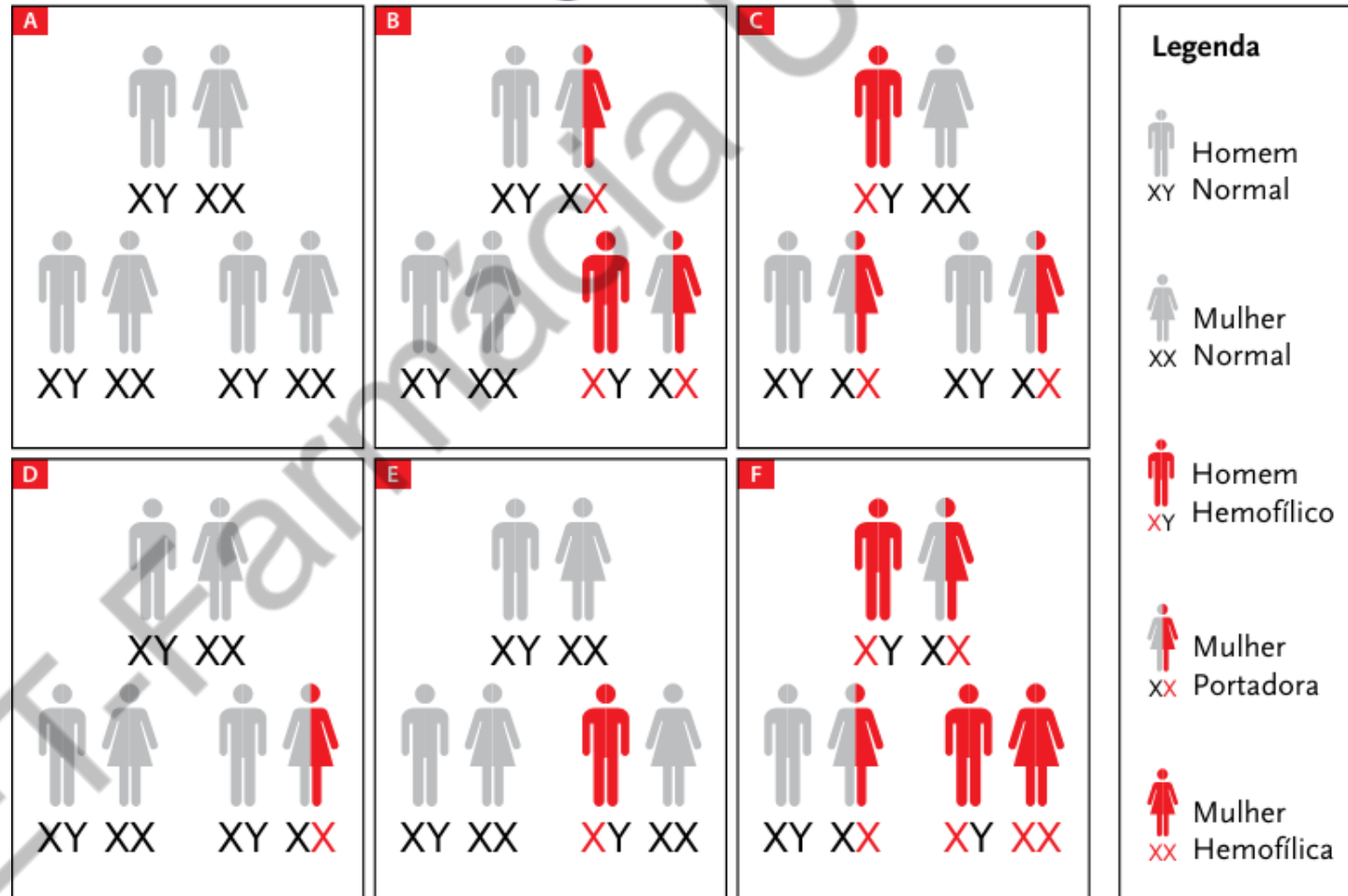
Hereditariedade da hemofilia



Indivíduos
do **sexo
masculino**

↓

cerca de **70%**
dos casos



Introdução

Hemofilia B

ou Doença de Christmas



Deficiência na atividade de coagulação do **fator IX**

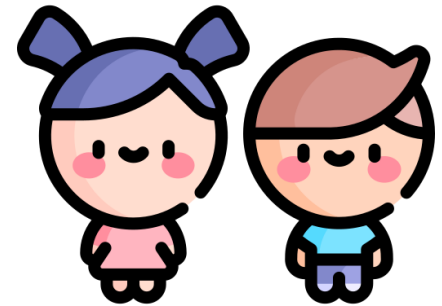
Exsudação prolongada após lesões, extrações dentárias ou cirurgia, e **sangramento retardado ou recorrente** antes da cicatrização completa de feridas



A **idade do diagnóstico** e a **frequência dos episódios hemorrágicos** estão relacionadas com o nível de atividade de coagulação do fator IX



Os episódios hemorrágicos podem ser **mais frequentes na infância e adolescência** do que na idade adulta



Introdução

Hemofilia B



A faixa **normal** para a atividade de coagulação do fator IX é de aproximadamente 50%-150%

Gravidade	Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (<0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontânea)
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramentos prolongados após pequenos traumas ou procedimentos.
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) Ou 5% a <40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: White et al. (2001) e Blanchette et al. (2014).

Histórico

Primeiros relatos de hemofilia humana nos escritos judaicos



O termo hemofilia foi aplicado pela primeira vez

Século III

Século XII

1828

1840

Relato médico de uma doença que causava a morte dos homens devido à hemorragias incontroláveis

Surgimento súbito entre os filhos da Rainha Victoria, da Grã-Bretanha → conhecida como a “doença Real” → se dissipou nas famílias reais europeias

Histórico

Os hemofílicos vinham a óbito com apenas 11 anos de idade

Século XIX

A expectativa de vida era em média de 30 anos

1934

Progresso e implementações nas políticas de tratamentos → 70 anos

Década de 1970

1980



Utilização de transfusões sanguíneas no tratamento para hemofilia

Infecções por HIV e hepatite C

Epidemiologia



Distribuída igualmente entre todos os grupos étnicos

Cerca de 400.000 hemofílicos em todo o mundo



2020:
10.985 → hemofilia A
2.165 → hemofilia B

4ª maior população de pacientes com hemofilia do mundo



Hemofilia A

80-85% dos casos;
1 em cada 5.000 a 10.000

Hemofilia B

~15% dos casos;
1 em cada 30.000 a 40.000

Hemofilia C

1 em cada 100.000

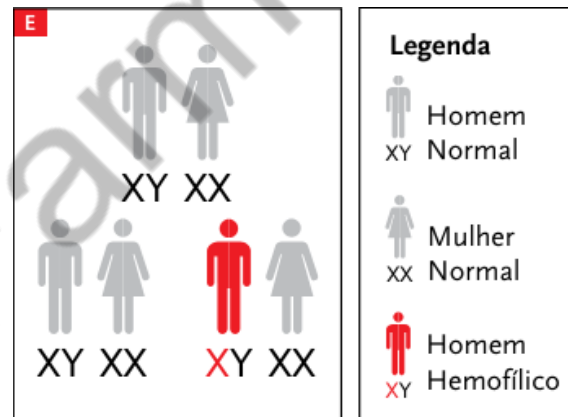
Etiologia

Hemofilia



Doença hereditária

- ❖ **Defeito** ou **mutação** no gene do fator de coagulação;
- ❖ Mais de 1.000 mutações nos genes que codificam os fatores VIII e IX;
- ❖ 30% dos casos → mutação *de novo* → pode ocorrer na mãe ou no feto → os casos são chamados de esporádicos;



- ❖ Hemofilias A e B → herdadas através de um **padrão recessivo ligado ao X**;

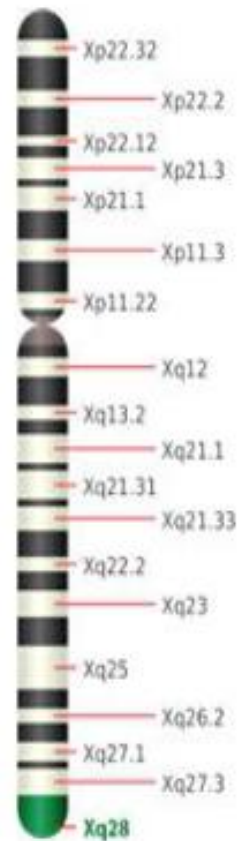
Etiologia

Hemofilia



Doença hereditária

- ❖ Os genes que codificam os fatores VIII (Xq28) e IX (Xq27) estão presentes no braço longo do cromossomo X;
- ❖ 100% das mulheres nascidas de pais afetados → portadoras;
- ❖ Mães portadoras → 50% de chance de ter homens afetados e 50% de chance de ter mulheres portadoras;
- ❖ Mulheres afetadas → inativação completa do cromossomo X normal por meio de lionização, ausência parcial ou completa do cromossomo X, ou se ambos os pais forem portadores do gene anormal.



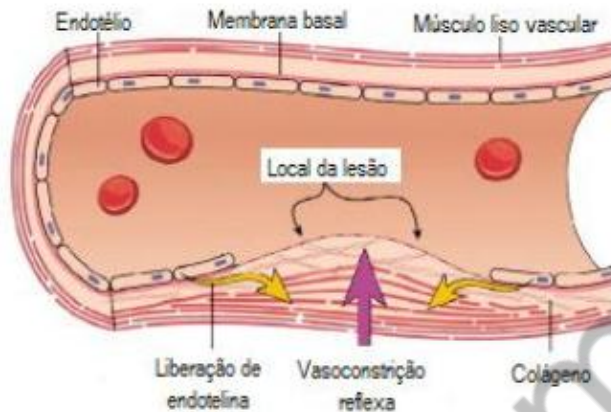
Fonte: Tucunduva (2017).

Fisiologia

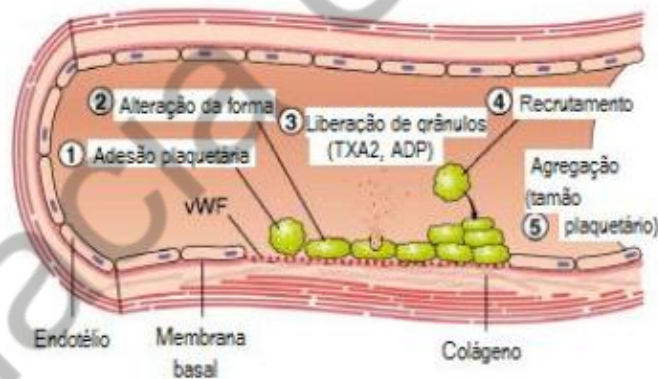
Hemostasia

Interrupção da perda de sangue por um vaso sanguíneo lesado

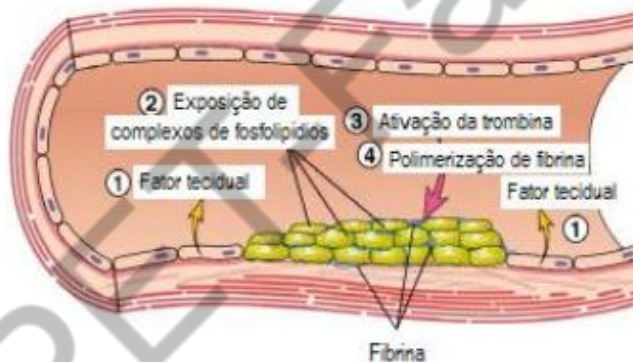
A. Vasoconstrição



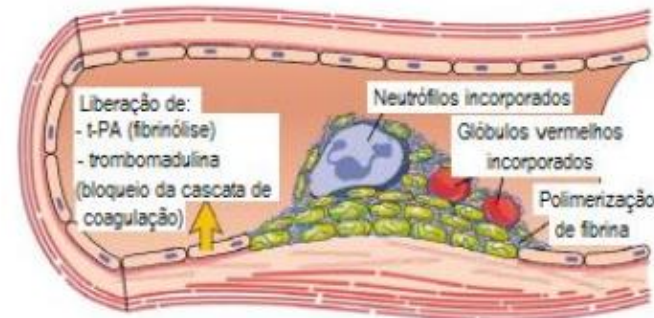
B. Hemostasia Primária



C. Hemostasia secundária



D. Regulação da hemostasia

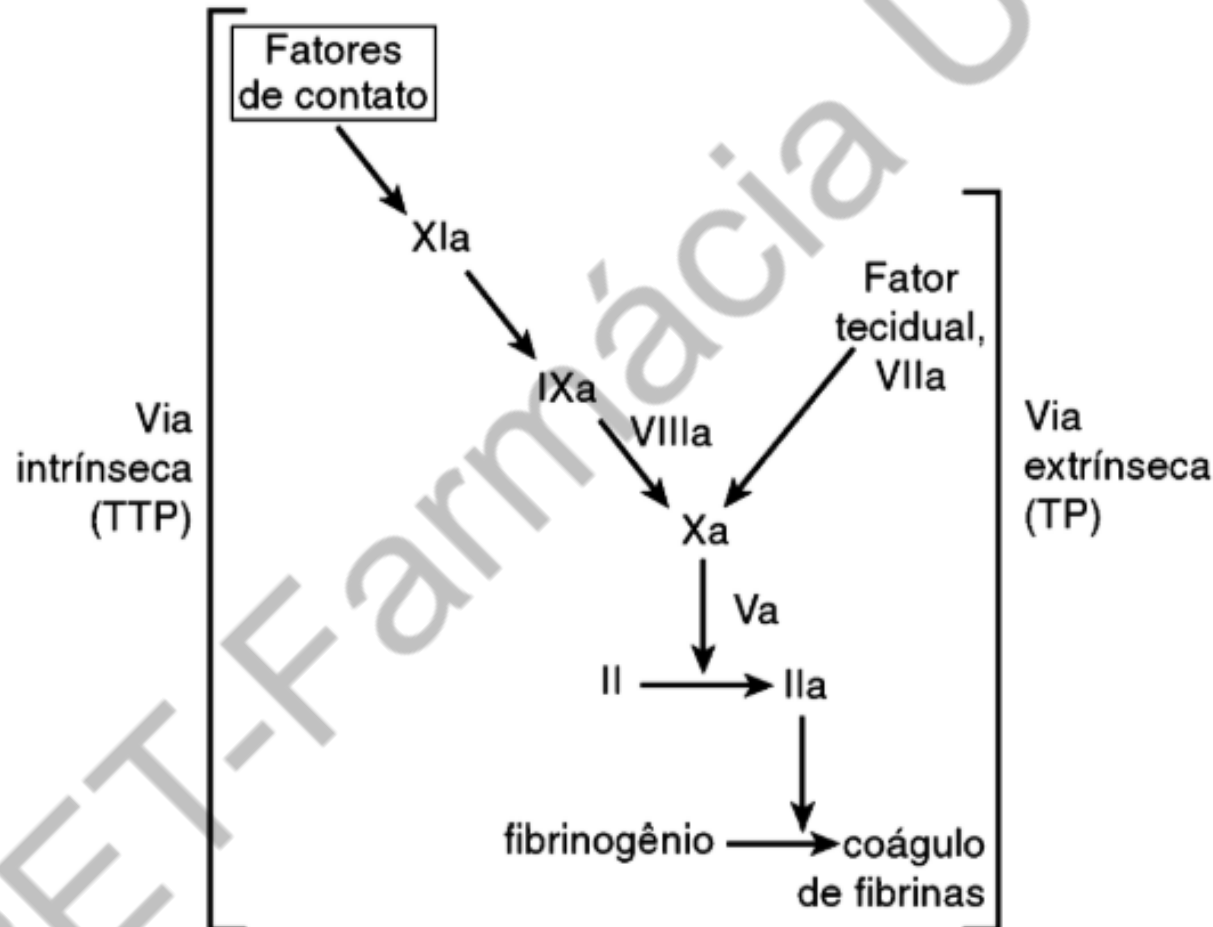


Fisiologia

Hemostasia



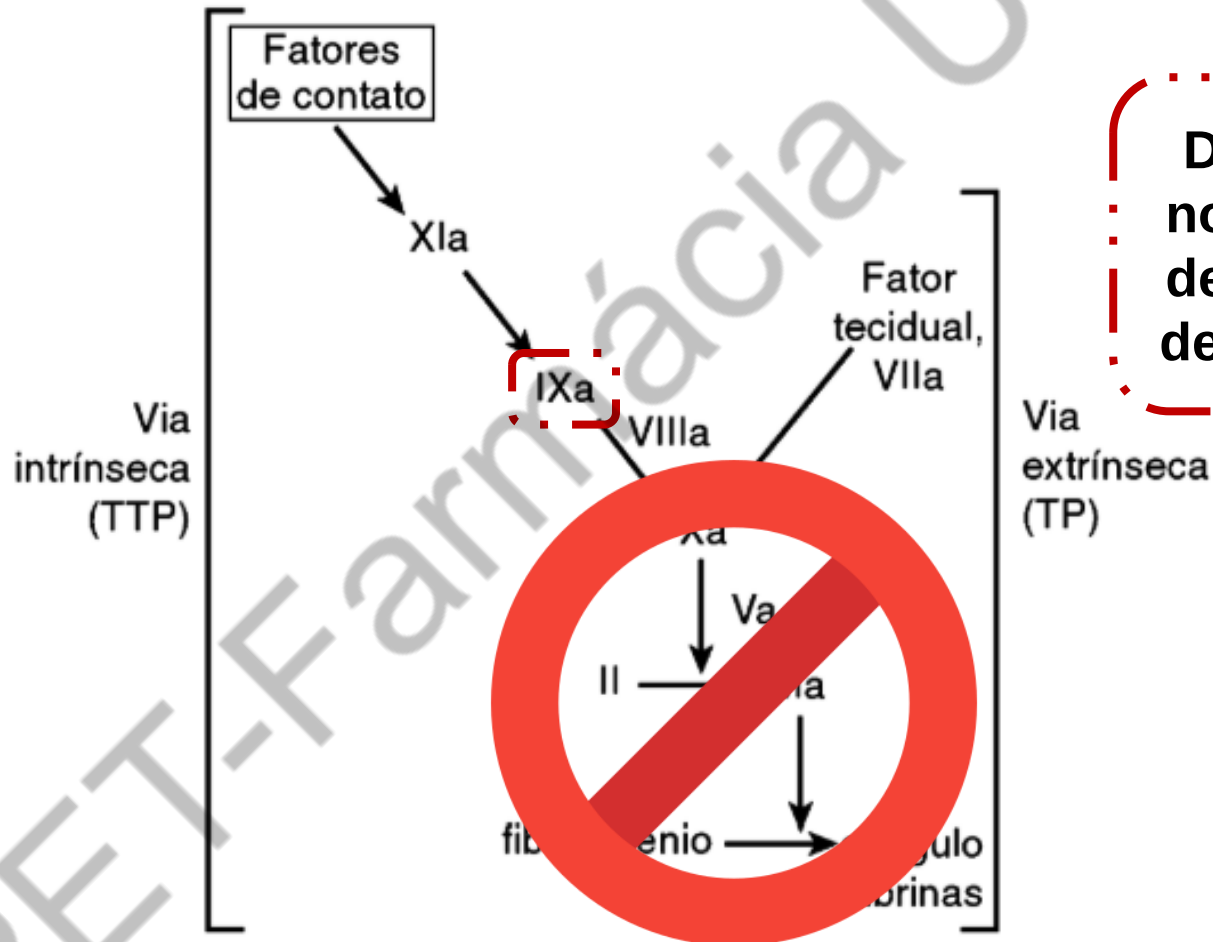
Interrupção da perda de sangue por um vaso sanguíneo lesado



Fisiopatologia

Hemofilia B

Deficiência na atividade de coagulação do **fator IX**



Deficiência no processo de formação de coágulos!

Manifestações clínicas

Hemofilia



Sangramento após um pequeno trauma ou como sangramento espontâneo



Hemofilia grave



Sangramento articular (**hemartroses**) e muscular

- ❖ Hemorragia interna → pode afetar múltiplos órgãos;
- ❖ Articulações → doloridas, inchadas, inflamadas, quentes e ter uma amplitude de movimento restrita devido ao sangramento;
- ❖ Sangramentos cerebrais (intra e extracranianos) são comuns → pacientes podem apresentar quedas, confusão, letargia, meningismo e coma.

Incidência de sangramento articular espontâneo normalmente **aumenta com a idade!**



A prática de **atividade física** **aumenta a frequência** de **hemartroses!**



Manifestações clínicas

Hemofilia B

Leve

- ❖ Não apresentam sangramento espontâneo;
- ❖ Sangramento anormal com cirurgia, extrações dentárias e lesões moderadas a graves;
- ❖ Frequência pode variar de 1 vez por ano a 1 vez a cada 10 anos.

Moderada

- ❖ Raramente apresentam sangramento espontâneo;
- ❖ Exsudação prolongada ou retardada após trauma relativamente pequeno;
- ❖ Frequência pode variar de uma 1 por mês a 1 vez por ano.

Grave

- ❖ Sangramento espontâneo nas articulações (locais mais comuns) e hematomas subcutâneos;
- ❖ Comuns sangramentos causados por pequenos ferimentos e/ou pancadas na cabeça;
- ❖ Em média de 2 a 5 episódios de sangramento espontâneo por mês.

Diagnóstico

- ❖ Histórico familiar;
- ❖ Manifestações clínicas;
- ❖ Exames laboratoriais;
 - ❖ Tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa);
 - ❖ Tempo de coagulação (TC);
 - ❖ Dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B).
- ❖ Testes genéticos.



Hemofilia B

- ❖ Grave: ≤ 2 anos de idade;
- ❖ Moderada: ≤ 6 anos de idade;
- ❖ Leve: tardiamente.

Tratamento

Tratamento de profilaxia

Modalidade de tratamento	Definição
Episódico (sob demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
Profilaxia contínua	
Profilaxia primária	Reposição regular contínua • com início antes de evidências de alteração osteocondral ▲ e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos
Profilaxia secundária	Reposição regular contínua • com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral ▲
Profilaxia terciária	Reposição regular contínua • com início após evidência de alteração osteocondral ■
Profilaxia intermitente	
Periódica ou de curta duração	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano

Fonte: Srivastava *et al.* (2013) e Blanchette *et al.* (2014).

• Reposição regular contínua é definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano (85% da intenção de tratar)

▲ Determinada por meio de exame físico e/ou testes de imagem

■ Determinada por meio de exame físico e radiografia simples da(s) articulação(ões) afetada(s)

Tratamento

Tratamento sob demanda

- ❖ Administração do concentrado de fator de coagulação deficiente → somente **após a ocorrência** de um episódio hemorrágico.

Hemofilia A:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator VIII} = \text{peso (kg)} \times \Delta / 2$$

Hemofilia B:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator IX} = \text{peso (kg)} \times \Delta$$

Onde: Δ = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno

- ❖ Se necessário → o paciente deve ser hospitalizado!



Tratamento

Outras opções farmacológicas

- ❖ Desmopressina (apenas para a hemofilia A);
- ❖ Ácido tranexâmico;
- ❖ Ácido épsilon aminocapróico.



Tratamento não farmacológico

- ❖ Repouso;
- ❖ Aplicação de gelo;
- ❖ Compressão;
- ❖ Elevação;
- ❖ Imobilização das articulações doloridas;
- ❖ Muletas;
- ❖ Talas;

- ❖ Suspensórios;
- ❖ Cadeiras de rodas;
- ❖ Atividade física supervisionada;
- ❖ Artrocentese (aspiração articular);
- ❖ Fisioterapia;
- ❖ Cirurgia.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser evitados!



Medicamento em foco

Betanonacogue pegol (Refixia®)

- ❖ **Registro na Anvisa:** 03/10/2023;
- ❖ **Classe:** análogo recombinante do fator IX de coagulação humano (rFIX);
- ❖ **Indicação:** indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia B (deficiência congênita do fator IX) para tratamento sob demanda, manejo do sangramento em cirurgias, profilaxia;
- ❖ **Apresentação:** pó liofilizado e diluente para solução injetável;



Medicamento em foco

Betanonacogue pegol (Refixia®)

Farmacocinética



Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos em estado de equilíbrio de Refixia® (40 UI/kg) em PTPs adolescentes e adultos (média geométrica (CV%))

Parâmetro Farmacocinético	13 - 17 anos N = 3	≥ 18 anos N = 6
Meia-vida ($t_{1/2}$) (horas)	103 (14)	115 (10)
Recuperação Incremental (IR) (UI/mL por UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Área sob a curva (AUC) _{0-168h} (UI*horas/mL)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (mL/hora/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Tempo médio de residência (MRT) (horas)	144 (15)	158 (10)
Volume de distribuição (Vss) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
Atividade do fator IX 168 h após dosagem (UI/mL)	0,29 (19)	0,32 (17)

Clearance = clearance ajustado ao peso corporal; Recuperação incremental = recuperação incremental 30 min após a dosagem; Volume de distribuição = volume de distribuição ajustado ao peso corporal em estado de equilíbrio; CV = coeficiente de variação.

Medicamento em foco

Betanonacogue pegol (Refixia®)



Contraindicações

- ❖ Pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou aos seus excipientes ou reação alérgica conhecida a proteínas de hamster.

Interações Medicamentosas

- ❖ Não foram relatadas interações do fator IX de coagulação humano recombinante com outros medicamentos.

Medicamento em foco

Betanonacogue pegol (Refixia®)

Reações adversas

Tabela 8: Frequência de reações adversas em ensaios clínicos

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Frequência
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Inibição do fator IX	Comum*
Distúrbios do sistema imunitário	Reação anafilática Hipersensibilidade	Comum* Comum
Distúrbios cardíacos	Palpitações	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido** Erupção cutânea	Comum Comum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga Rubor Reações no local da injeção***	Comum Incomum Comum

*Frequência baseada na ocorrência do ensaio em PUP (N = 50).

**Prurido inclui o termo “prurido” e “prurido do ouvido”.

***As reações no local da injeção incluem dor no local da injeção, dor no local da infusão, inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção.



Medicamento em foco

Betanonacogue pegol (Refixia®)

Preço



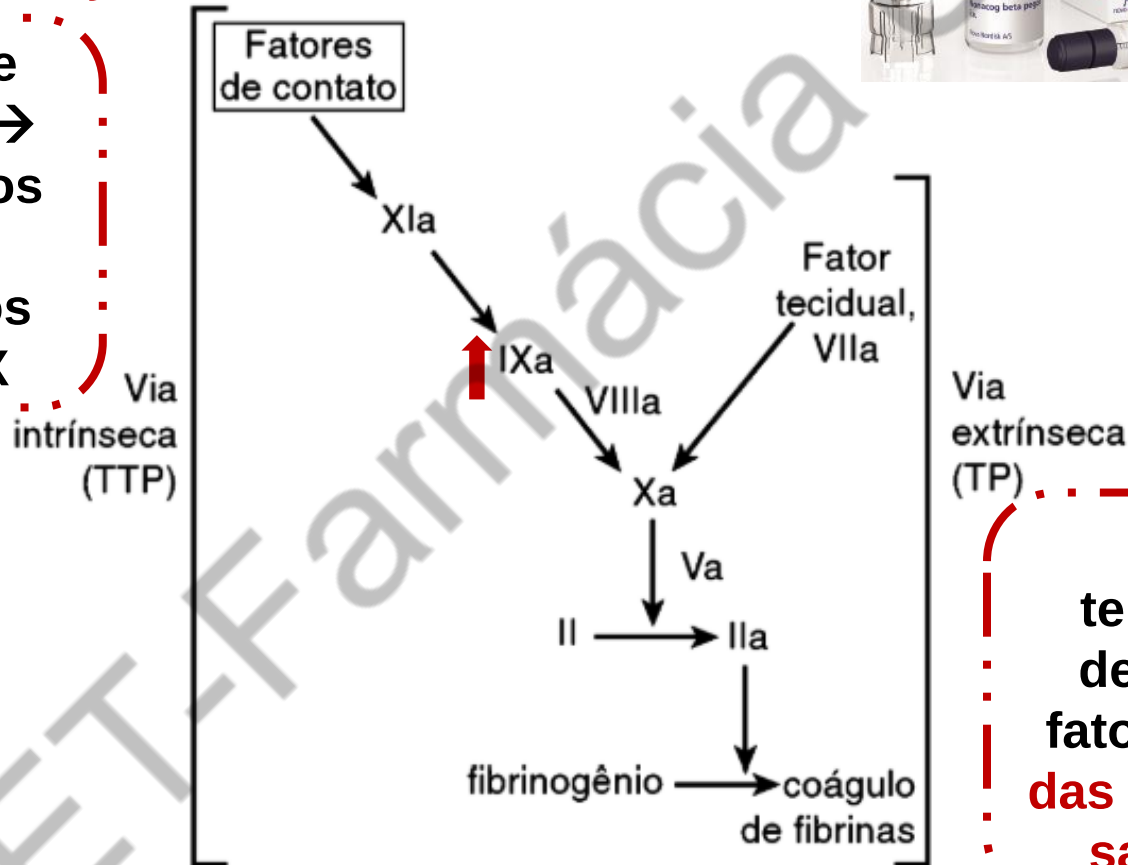
BETANONACOGUE PEGOL							
526624020012007	REFIXIA (NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA)	500 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO + 1 ADAPTADOR FA	3767.49	4353.67	4655.59	4688.11	
			5053.95	5815.56	6205.55	6247.46	
526624020012107	REFIXIA (NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA)	1000 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO + 1 ADAPTADOR FA	7534.95	8707.30	9311.15	9376.18	
			10107.87	11631.07	12411.06	12494.88	
526624020012207	REFIXIA (NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA)	2000 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO + 1 ADAPTADOR FA	15069.96	17414.66	18622.37	18752.44	
			20215.81	23262.23	24822.21	24989.86	
4688.11	4721.08	4788.45	4822.86	4857.77	4893.19	4929.13	5002.62
6247.46	6289.93	6376.68	6420.95	6465.85	6511.39	6557.56	6651.93
9376.18	9442.13	9576.86	9645.68	9715.50	9786.33	9858.22	10005.20
12494.88	12579.83	12753.30	12841.85	12931.65	13022.71	13115.07	13303.81
18752.44	18884.33	19153.80	19291.43	19431.07	19572.74	19716.51	20010.48
24989.86	25159.75	25506.70	25683.79	25863.40	26045.52	26230.24	26607.73

Medicamento em foco

Betanonacogue pegol (Refixia®)

Mecanismo de ação

Terapia de reposição → aumento dos níveis plasmáticos de fator IX



Correção temporária da deficiência do fator → **correção** das tendências de sangramento

Saúde baseada em evidências

Estudo pivotal → Profilaxia

- ❖ Estudo em pacientes adolescentes e adultos (70 episódios de sangramentos);
- ❖ A **taxa de sucesso geral** para o manejo destes sangramentos foi de **97,1%** (67 de 69 sangramentos avaliados);
- ❖ Um total de 69 (98,6%) dos 70 episódios de sangramento foram tratados com uma única injeção.
- ❖ 29 pacientes adultos e adolescentes tratados;
- ❖ 13 pacientes com 20 articulações alvo foram tratados por um ano com uma dose profilática semanal de 40 UI/kg;
- ❖ 18 dessas 20 articulações (**90%**) não eram mais consideradas articulações alvo no final do estudo.



Saúde baseada em evidências

Estudo pivotal → Tratamento sob demanda

- ❖ 15 pacientes foram tratados em um regime sob demanda com 40 UI/kg para sangramentos leves ou moderados e 80 UI/kg para sangramentos graves;
- ❖ A **taxa de sucesso geral** (definida como “excelente” ou “boa”) para o tratamento de sangramentos foi de **95%**, com 98% dos sangramentos tratados com uma ou duas injeções.



Atribuições farmacêuticas

- ❖ Acompanhamento farmacoterapêutico;
- ❖ Contribuir com as pesquisas;
- ❖ Educação em saúde;
- ❖ Educação sobre medidas não farmacológicas;
- ❖ Encaminhamento a outro serviço ou profissional de saúde;
- ❖ Farmacovigilância;
- ❖ Monitoramento laboratorial;
- ❖ Produção industrial do medicamento;
- ❖ Revisão da farmacoterapia.



Considerações finais

- ❖ Hemofilia → **doença hemorrágica hereditária** ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante de um dos fatores da cascata;
- ❖ 70% dos casos → indivíduos do **sexo masculino**;
- ❖ Distribuída igualmente entre todos os grupos étnicos;
- ❖ **Hemofilia B** → deficiência na atividade de coagulação do **fator IX**;
- ❖ **Betanonacogue pegol (Refixia®)** → aumento dos níveis plasmáticos de fator IX → correção das tendências de sangramento.



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Betanonacogue pegol (Refixia®): novo registro indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia B

gleicy.araujo@academico.ufpb.br

João Pessoa/PB
2024