

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

FIBRYGA (FIBRINOGENIO HUMANO)

Tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica, e como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/07/2021

Fibryga (Fibrinogénio)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 03/05/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Fibrinogénio humano

Nome do medicamento: Fibryga

Apresentação: 1 frasco, pó e solvente para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg/50 ml, nº registo 5729165

Titular da AIM: Octapharma - Produtos Farmacêuticos Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica.

Como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Fibryga (Fibrinogénio humano) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica, e como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas.

Face ao comparador crioprecipitado o medicamento não demonstrou benefício adicional. Contudo, pelo seu efeito benéfico, foi considerado equivalente face a crioprecipitado e concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Fibryga (Fibrinogénio humano) é inferior ao custo da terapêutica com Haemocomplettan (Fibrinogénio humano).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O fibrinogénio é uma proteína sintetizada no fígado que se converte em fibrina nas etapas finais da cascata de coagulação, com a formação de um coágulo de fibrina, pelo que tem um papel essencial na hemóstase. As deficiências congénitas de fibrinogénio são causadas por mutações nos genes FGA, FGB, ou FGG, e podem ser qualitativas (disfibrinogenemia) ou quantitativas (afibrinogenemia ou hipofibrinogenemia). As deficiências congénitas quantitativas de fibrinogénio são patologias da coagulação que variam de ligeiras a graves dependendo da quantidade de fibrinogénio em circulação. A afibrinogenemia corresponde a ausência completa de fibrinogénio em circulação e transmite-se de forma autossómica recessiva. A hipofibrinogenemia corresponde a uma concentração de fibrinogénio plasmático reduzida e transmite-se maioritariamente de forma autossómica dominante. A prevalência da afibrinogenemia está estimada em 1/1,000,000. A hipofibrinogenemia é mais frequente¹.

A deficiência de fibrinogénio pode ser diagnosticada em qualquer idade, mas a afibrinogenemia manifesta-se normalmente no período neonatal. As manifestações habituais da afibrinogenemia incluem hemorragia do cordão umbilical, epistaxes, hemartrose, hemorragia gastrointestinal, menorragia, hemorragia traumática e cirúrgica e, raramente, hemorragia intracraniana. Os abortos espontâneos recorrentes podem ocorrer nas mulheres afetadas com afibrinogenemia. A hipofibrinogenemia é caracterizada por episódios hemorrágicos em menor quantidade e mais ligeiros após traumatismo ou cirurgia¹.

Durante algumas intervenções cirúrgicas, como cirurgia cardíaca, transplante hepático ou durante transfusões maciças, foram descritas alterações na coagulação adquiridos,

Fibryga (Fibrinogénio)

entre os quais a hipofibrinogenemia adquirida. Quando o nível de fibrinogénio atinge um nível inferior aos 100mg/dl, verifica-se um aumento do tempo de protrombina e do APTT que não conseguem ser corrigidos pela infusão de derivados do plasma. Nestes casos pode verificar-se uma hemorragia incontrolável que constitui risco de vida imediato para o doente, sendo necessária a correção emergente deste défice¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fibrinogénio (fator I) é uma glicoproteína plasmática solúvel com um peso molecular de cerca de 340 kDa. A molécula consiste de 3 pares de cadeia polipeptídicas (Aalfa, Bbeta e gama)¹.

O fibrinogénio é o substrato fisiológico de 3 enzimas: trombina, facto XIII e plasmina. Durante o processo da coagulação, a trombina cliva as cadeias Aalfa e Bbeta libertando os fibrinopeptídeos A e B (FPA e FPB, respetivamente). O FPA é separado rapidamente e a molécula remanescente é um monómero de fibrina solúvel. A remoção lenta do FPB resulta na formação de fibrina II que é capaz de polimerização e ocorre após a agregação de monómeros de fibrina. A fibrina resultante é estabilizada na presença dos iões de cálcio e do facto XIII ativado, que age como uma transglutaminase. O *crosslinking* induzido pelo fator XIIIa dos polímeros da fibrina tornam o coágulo de fibrina mais elástico e mais resistente à fibrinólise¹.

O concentrado de fibrinogénio é preparado através de *pools* de plasma humano empregando passos de precipitação, filtração e cromatografia. A inativação viral é alcançada através de um método de solvente/detergente e nanofiltração¹.

Em Portugal, concorrendo ao mesmo fim terapêutico, estão registados medicamentos à base de fator I da coagulação humana, sendo alternativas os concentrados de fibrinogénio derivados de plasma humano e crioprecipitado¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de fibrinogénio humano no 'tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica, e como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas'.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação do fibrinogénio humano.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

	Subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes de idade inferior a 12 anos com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita, em período perioperatório	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogénio humano 	<ul style="list-style-type: none"> Crioprecipitado Concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano
2	Doentes de idade inferior a 12 anos com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita, com hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogénio humano 	<ul style="list-style-type: none"> Crioprecipitado Concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano
3	Doentes de idade igual ou superior a 12 anos com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita, em período perioperatório	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogénio humano 	<ul style="list-style-type: none"> Crioprecipitado Concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano
4	Doentes de idade igual ou superior a 12 anos com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita, com hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogénio humano 	<ul style="list-style-type: none"> Crioprecipitado Concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano

Fibryga (Fibrinogénio)

5	Doentes de idade inferior a 12 anos com hipofibrinogenemia adquirida, com hemorragia grave não controlada no decurso de intervenções cirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrinogénio humano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crioprecipitado ▪ Concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano
6	Doentes de idade igual ou superior a 12 anos com hipofibrinogenemia adquirida, com hemorragia grave não controlada no decurso de intervenções cirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrinogénio humano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crioprecipitado ▪ Concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano

3.1. Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>O Fibryga (concentrado de fibrinogénio humano): tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com afibrinogenemia, hipofibrinogenemia de todas as faixas etárias. Terapêutica complementar no controlo de hemorragias graves não controladas na hipofibrinogenemia adquirida durante procedimentos cirúrgicos</p> <p>A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função de valores laboratoriais e da eficácia clínica necessária em cada caso individual.</p> <p>Os níveis plasmáticos de fibrinogénio recomendados são: 100 mg/dl nas hemorragias <i>minor</i> e 150 mg/dl nas hemorragias major. O cálculo pode ser calculado individualmente para cada tipo de hemorragia usando a seguinte forma:</p> $\text{Dose (mg/Kg/peso corporal)} = \frac{\text{Peso X (Concentração de fibrinogénio pretendida – Concentração de fibrinogénio do doente)}}{1,8}$
	Medicamento comparador	<p>O Haemocomplettan (concentrado de fibrinogénio humano) está aprovado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com afibrinogenemia, hipofibrinogenemia de todas as faixas etárias. Terapêutica complementar no controlo de hemorragias graves não controladas na hipofibrinogenemia adquirida</p> <p>A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função de valores laboratoriais e da eficácia clínica necessária em cada caso individual.</p> <p>Os níveis plasmáticos de fibrinogénio recomendados são: 100 mg/dl nas hemorragias <i>minor</i> e 150 mg/dl nas hemorragias major. O cálculo pode ser calculado individualmente para cada tipo de hemorragia usando a seguinte forma:</p> $\text{Dose (mg/Kg/peso corporal)} = \frac{\text{Peso X (Concentração de fibrinogénio pretendida – Concentração de fibrinogénio do doente)}}{1,7}$ <p>Crianças: A dose deve ser determinada em função do peso corporal e das necessidades clínicas, mas é normalmente de 20-30 mg/kg.</p>

Fibryga (Fibrinogénio)

		Crioprecipitado componente do plasma, obtido a partir de plasma fresco congelado, através de precipitação por congelação e descongelação das proteínas e subsequente concentração e ressuspensão das proteínas precipitadas num volume reduzido de plasma. Aplicado no tratamento de hemorragias aquando a deficiência congénita ou adquirida de fibrinogénio. A dose de crioprecipitado é geralmente de 2 ml/kg peso corporal e uma unidade deve aumentar o nível de fibrinogénio em 0,1 g/l.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável.
	Medicamento comparador	Não aplicável.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Classificou-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Outcomes e classificação da sua importância

<i>Outcome</i>	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítico
Eficácia hemostática	8	Crítico
Estabilidade hemodinâmica intraoperatória	8	Crítico
Complicações cirúrgicas	7	Crítico
Eventos trombóticos	7	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação por eventos adversos	7	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de AIM submeteu dois estudos aleatorizados, que compararam concentrado de fibrinogénio com crioprecipitado na população com hipofibrinogenemia adquirida (estudos FIBRES³ e FORMA-5⁴). Estes estudos foram considerados relevantes por permitirem avaliar o efeito comparativo do tratamento na subpopulação 6. Estes estudos são descritos na secção 7.

O Titular de AIM submeteu ainda um estudo na população de doentes com 12 ou mais anos (FORMA-2)⁵, e um estudo na população com menos de 12 anos (FORMA-4)⁶, com deficiência congénita de fibrinogénio. Estes estudos avaliaram a eficácia hemostática de concentrado de fibrinogénio no tratamento de hemorragias e na profilaxia de hemorragia cirúrgica. Trata-se de dois estudos monobraço (não comparativos) que não são relevantes para a análise comparativa definida na matriz de avaliação. Por serem informativos em relação à eficácia (não comparativa) do concentrado de fibrinogénio são descritos de forma resumida no Apêndice 1.

Tratamento de hemorragias na hipofibrinogenemia adquirida³⁻⁴ (subpopulação 6)

Estudo FIBRES³

Desenho do estudo

O estudo FIBRES³ foi um estudo aleatorizado, aberto, que incluiu 827 doentes adultos, com hemorragia clinicamente significativa e hipofibrinogenemia após cirurgia cardíaca, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem concentrado de fibrinogénio 4 gr (n= 415) ou crioprecipitado 10 unidades (n= 412), e avaliou os componentes de sangue administrados nas 24 horas após *bypass* cardiopulmonar.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes adultos submetidos a cirurgia cardíaca com bypass cardiopulmonar a quem foi solicitado fibrinogénio de substituição devido a hemorragia pós bypass considerada clinicamente significativa, considerada como relacionada com hipofibrinogenemia adquirida (fibrinogénio <2,0 gr/L). Foram também incluídos os doentes com hemorragias com suspeita de hipofibrinogenemia, mas sem níveis de fibrinogénio disponíveis na altura da decisão.

Foram excluídos os doentes que tivessem recebido concentrado de fibrinogénio ou crioprecipitado nas últimas 24 horas, com história de reações alérgicas graves ao concentrado de fibrinogénio ou crioprecipitado, que recusassem receber componentes de sangue por qualquer motivo, ou que apresentassem um nível de fibrinogénio plasmático superior a 3,0 gr/L no prazo de 30 minutos do pedido do fármaco.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Trata-se de um estudo aleatorizado, aberto. Foi usado um gerador de números pseudoaleatórios (procedimento PROC PLAN no SAS), em blocos permutados de 4, estratificados por centro. O esquema de aleatorização foi mantido nos bancos de sangue em envelopes opacos selados numerados sequencialmente, que foram abertos quando o pedido de fibrinogénio foi recebido.

O produto administrado estava oculto para os doentes, os médicos não envolvidos na administração do produto, para quem fez a colheita dos dados e os avaliadores do efeito do tratamento nas medidas de resultado. Os produtos administrados eram registados como 'estudo de concentrado de fibrinogénio 4 gr'.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados para receberem concentrado de fibrinogénio 4 gr infundido ao longo de 10 minutos ou crioprecipitado 10 unidades infundido de acordo com a prática local. Até 24 horas após o *bypass* cardiopulmonar os doentes só podiam receber o produto alocado e, a partir daí, apenas foi permitido o uso de crioprecipitado.

Não foram feitas quaisquer outras alterações ao tratamento dos doentes. Cada hospital usou o seu protocolo habitual de tratamento das hemorragias, que incluiu o uso de ácido tranexâmico (que era

Fibryga (Fibrinogénio humano)

usado em todos os hospitais), administração de componentes de sangue e agentes hemostáticos (que não crioprecipitado e concentrado de fibrinogénio), ou uso de resgate celular.

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi o número cumulativo de unidades de componentes alogénicos de sangue (concentrado eritrocitário, plaquetas e plasma) administrados nas 24 horas após o *bypass* cardiopulmonar.

As variáveis de resultado secundárias foram o número cumulativo de unidades de componentes individualizados de sangue administrados nas 24 horas após o *bypass* cardiopulmonar, todas as transfusões desde o início da cirurgia até ao 7º dia pós-operatório, e a gravidade da hemorragia durante as 24 horas após o *bypass* cardiopulmonar de acordo com 'universal definition of perioperative bleeding [UDPB]' (Tabela 4).

Tabela 4: Universal definition of perioperative bleeding (UDPB)

Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube				PLT (units)	Cryoprecipitate	PCCs	rFVIIa	Reexploration/tamponade
		blood loss within 12 hours (mL)	PRBC (units)	FFP (units)						
Class 0 (insignificant)	No	<600	0*	0	0	No	No	No	No	
Class 1 (mild)	No	601-800	1	0	0	No	No	No	No	
Class 2 (moderate)	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	No	No	
Class 3 (severe)	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes	
Class 4 (massive)	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	

UDPB, Universal definition for perioperative bleeding; PRBC, packed red blood cells; FFP, fresh frozen plasma; PLT, platelet concentrates; PCCs, prothrombin complex concentrates; rFVIIa, recombinant activated factor VII; N/A, not applicable. *Correction of preoperative anemia or hemodilution only; the number of PRBCs used should only be considered in the UDPB when accompanied by other signs of perioperative bleeding.

Fonte: Extraído de referência 3

Análise estatística

O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 20%. A determinação da não inferioridade foi baseada na probabilidade de um erro de tipo I de 0,025 (unilateral). A não inferioridade era demonstrada se o limite superior do intervalo de confiança a 97,5% (unilateral) da razão do número médio de componentes alogénicos sanguíneos 'concentrado de fibrinogénio / crioprecipitado' fosse inferior a 1,2.

Estimou-se que seriam necessários 1200 doentes para detetar com um poder de 90% uma diferença média de 16 unidades com um desvio padrão de 14 unidades, com uma taxa de *dropout* de 10%.

As análises de eficácia foram efetuadas na população aleatorizada que foi submetida a cirurgia cardíaca com bypass cardiopulmonar, e recebeu pelo menos uma dose (parcial ou completa) do tratamento.

Estava prevista uma análise interina de eficácia, usando um erro de tipo I de 0,00258, quando aproximadamente 50% dos 1200 doentes planeados tivessem sido incluídos. Foi feito ajustamento para multiplicidade para as medidas de eficácia usando um procedimento hierárquico.

As variáveis com valores em falta foram registadas e os doentes com os valores em falta foram excluídos das análises relevantes.

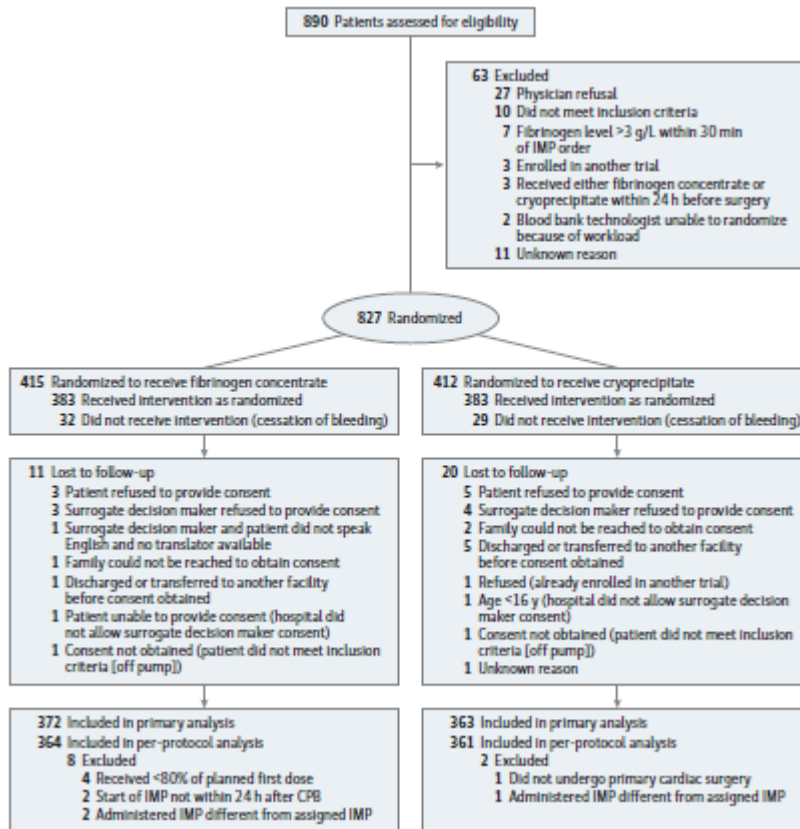
Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 890 doentes foram avaliados para participarem no estudo, e 827 foram incluídos. Dos doentes aleatorizados para concentrado de fibrinogénio 383/415 (92,3%) receberam a intervenção prevista, e 372 (89,6%) foram incluídos na análise primária. Dos doentes aleatorizados para crioprecipitado 383/412 (93%) receberam a intervenção prevista, e 363 (88,1%) foram incluídos na análise primária.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de doentes (estudo FIBRES)



Fonte: Extraído de referência 3

Características basais de doentes

Os participantes tinham entre 53 e 72 anos (idade mediana 65 e 64 anos, nos grupos fibrinogénio e crioprecipitado, respetivamente). A maioria era de raça de branca (77,2% e 75,2% nos grupos fibrinogénio e crioprecipitado, respetivamente) ou asiática (13,7% e 16% nos grupos fibrinogénio e crioprecipitado, respetivamente).

As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas e clínicas da população

Fibryga (Fibrinogénio humano)

Characteristic	No. (%)	
	Fibrinogen Concentrate (n = 372)	Cryoprecipitate (n = 363)
Age, median (IQR), y	65 (54-72)	64 (53-72)
Sex		
Women	113 (30.4)	105 (28.9)
Men	259 (69.6)	258 (71.1)
Race		
White	287 (77.2)	273 (75.2)
Asian	51 (13.7)	58 (16.0)
Black	3 (0.81)	6 (1.6)
Aboriginal	5 (1.3)	2 (0.55)
Other ^a	26 (7.0)	24 (6.6)
Body mass index, median (IQR) ^b	22.2 (19.6-25.4)	22.8 (19.6-25.6)
NYHA class ^c		
I (least severe)	104 (27.9)	112 (30.8)
II	110 (29.6)	108 (29.8)
III	110 (29.6)	103 (28.4)
IV (most severe)	48 (12.9)	40 (11.0)
Myocardial infarction, d		
No.	367	358
None	294 (80.1)	299 (83.5)
0-90	39 (10.6)	30 (8.4)
>90	34 (9.3)	29 (8.1)
Ejection fraction, %		
No.	357	347
>50	256 (71.7)	263 (75.8)
31-50	51 (14.3)	57 (16.4)
21-30	28 (7.8)	12 (3.5)
<21	22 (6.2)	15 (4.3)
Pulmonary pressure, mm Hg		
No.	308	303
≤30	225 (73.1)	215 (71.0)
31-55	58 (18.8)	68 (22.4)
>55	25 (8.1)	20 (6.6)
Hypertension	234 (62.9)	240 (66.1)
Dyslipidemia	185 (49.7)	185 (51.0)
Congestive heart failure	113 (30.4)	91 (25.1)
Atrial fibrillation	81 (21.8)	80 (22.0)
Diabetes mellitus	80 (21.5)	74 (20.4)
Chronic lung disease	53 (14.3)	37 (10.2)
Stroke/TIA	46 (12.4)	49 (13.5)
Peripheral vascular disease	37 (10.0)	34 (9.4)
Active endocarditis	19 (5.1)	18 (5.0)
CCS class IV angina	15 (4.0)	13 (3.6)
Dialysis (preoperative)	9 (2.4)	14 (3.9)
Intra-aortic balloon pump	10 (2.7)	3 (0.8)
VAD/ECMO	9 (2.4)	9 (2.5)
Critical state before surgery ^f	63 (16.9)	38 (10.5)

(continued)

Characteristic	No. (%)	
	Fibrinogen Concentrate (n = 372)	Cryoprecipitate (n = 363)
Preoperative laboratory values, median (IQR)		
Creatinine, μmol/L	88 (72-107) [n = 359]	86 (72-106) [n = 352]
Hemoglobin, g/dL	13.4 (11.6-14.6) [n = 366]	13.5 (11.7-14.8) [n = 356]
Platelet count, ×10 ³ /μL	189 (154-235) [n = 365]	185 (152-230) [n = 356]
International normalized ratio	1.02 (0.98-1.20) [n = 335]	1.03 (0.98-1.15) [n = 334]
Surgical factors		
Nonelective surgery	141 (37.9)	128 (35.3)
Complex surgery ^g	267 (71.8)	260 (71.6)
Procedure (% of procedures) ^h	653 (100.0)	612 (100.0)
Aortic valve procedure	165 (25.3)	146 (23.9)
Surgery on aorta	161 (24.7)	177 (28.9)
CABG surgery	153 (23.4)	146 (23.9)
Mitral valve procedure	68 (10.4)	70 (11.4)
Tricuspid valve procedure	31 (4.7)	35 (5.7)
ASD/VSD repair	20 (3.1)	8 (1.3)
Heart transplant	18 (2.8)	10 (1.6)
Complex congenital	11 (1.7)	11 (1.8)
Other ^g	26 (4.0)	9 (1.5)
Cardiopulmonary bypass duration, median (IQR), min	143 (102-209)	134 (99-200)

Abbreviations: ASD, atrial septal defect; CABG, coronary artery bypass graft; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IQR, Interquartile range; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischemic attack; VAD, ventricular assist device; VSD, ventricular septal defect.

^a Other races marked as unknown or not applicable.

^b Calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^c NYHA functional classification: I = no limitation of physical activity and no symptoms; II = slight limitation of physical activity (ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea); III = marked limitation of physical activity (less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea); IV = unable to carry on any physical activity without discomfort (symptoms of heart failure at rest).

^d Determined by blinded adjudication for patients who underwent emergency surgery deemed to be in a critical state, based on criteria outlined in Supplement 2.

^e Procedures other than CABG surgery only, single valve only, or repair of atrial septal defect only.

^f Totals exceed 100% because some patients underwent more than 1 procedure.

^g Examples of other procedures included aortic root enlargement, left ventricular aneurysmectomy, and left atrial appendage resection.

Fonte: Extraído de referência 3

Mais doentes no grupo fibrinogénio encontravam-se em estado crítico antes da cirurgia (16,9% vs. 10,5%). Não se observaram outras diferenças significativas entre grupos em relação às características basais.

Eficácia

O estudo foi interrompido precocemente por não inferioridade na altura da análise interina.

A medida de eficácia primária foi a avaliação da eficácia hemostática do tratamento de episódios hemorrágicos, avaliada pelo número cumulativo de unidades de transfusão de componentes sanguíneos nas 24 horas após cirurgia.

Eficácia hemostática

No período perioperatório, os doentes do grupo fibrinogénio apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 349/372 doentes (93,8%) e, os doentes do grupo crioprecipitado apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 347/363 doentes (95,6%).

Nas 24 horas após o *bypass*, os doentes do grupo fibrinogénio receberam uma transfusão de 16,3 unidades (IC95% 14,9 a 17,8) cumulativas de componentes sanguíneos alogénicos, enquanto os doentes do grupo crioprecipitado receberam 17,0 unidades (IC95% 15,6 a 18,6), sendo a razão média de 0,96 (IC95% - ∞ a 1,09) ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança a 95% (0,84 a 1,09) não demonstra a existência de superioridade.

Duração da ventilação mecânica na UCI

A duração da ventilação mecânica na UCI foi de 1,3 dias no grupo fibrinogénio e de 1,3 dias no grupo crioprecipitado.

Tempo de permanência na UCI

O tempo médio de permanência na UCI foi de 2,9 dias no grupo fibrinogénio e 2,8 dias no grupo crioprecipitado.

Duração da hospitalização

A duração média de hospitalização foi de 8,2 dias no grupo fibrinogénio e 9,0 dias no grupo crioprecipitado.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 248/372 doentes (66,7%) no grupo fibrinogénio e em 264/363 doentes (72,7%) no grupo crioprecipitado. Observaram-se eventos adversos graves em 117/372 doentes (31,5%) no grupo fibrinogénio e em 126/363 doentes (34,7%) no grupo crioprecipitado.

Foram observados eventos tromboembólicos em 26/372 doentes (7,0%) no grupo fibrinogénio e em 35/363 doentes (9,6%) no grupo crioprecipitado. Observaram-se 35 mortes (9,4%) no grupo fibrinogénio e 27 mortes (7,4%) no grupo crioprecipitado (razão de probabilidades 1,28; IC95% 0,77 a 2,12; p= 0,35).

Os eventos adversos mais frequentes são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Eventos adversos (estudo FIBRES)

Outcome	No. (%)	
	Fibrinogen Concentrate (n = 372)	Cryoprecipitate (n = 363)
Any adverse event	248 (66.7)	264 (72.7)
No. of events	623	673
Any serious adverse event	117 (31.5)	126 (34.7)
No. of events	224	264
Thromboembolic adverse events ^a	26 (7.0)	35 (9.6)
No. of events	27	39
Stroke/TIA	17 (4.6)	18 (5.0)
DVT/PE	5 (1.3)	9 (2.5)
Myocardial infarction	3 (0.8)	4 (1.1)
Other vessel thrombosis	0	7 (1.9)
Amaurosis fugax	0	1 (0.3)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.3)	0
Thrombophlebitis	1 (0.3)	0
Acute kidney injury ^b	48 (12.9)	48 (13.2)
Hepatobiliary disorders ^c	32 (8.6)	37 (10.2)
Duration of mechanical ventilation, median (IQR), d	1.3 (0.7-5.0) [n = 337]	1.3 (0.7-4.2) [n = 342]
Duration of intensive care unit stay, median (IQR), d	2.9 (1.4-5.7) [n = 352]	2.8 (1.2-5.6) [n = 345]
Duration of hospitalization, median (IQR), d	8.2 (6.3-13.0) [n = 314]	9.0 (6.3-13.3) [n = 308]

Fonte: Extraído de referência 3

Estudo FORMA-05⁴

Desenho do estudo

O estudo FORMA-05⁴ foi um estudo de fase 2, realizado num único centro em Inglaterra, aleatorizado, aberto, que incluiu 43 doentes adultos, com pseudomixoma peritoneal submetidos à técnica citorrredutora de *Sugarbaker*, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem concentrado de fibrinogénio (n= 21) ou crioprecipitado (n= 22), e avaliou a eficácia hemostática global.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes adultos com pseudomixoma peritoneal submetidos à técnica citorrredutora de *Sugarbaker*, que apresentavam necessidade de suplementação de fibrinogénio intraoperatório, avaliada pela 'avaliação do risco de hemorragia' (definido como uma previsão de perda média de sangue intraoperatório superior ou igual a 2 litros, sem substituição de fibrinogénio).

Foram excluídos os doentes com uma história recente de doença tromboembólica, com presença conhecida de infeções crónicas (por exemplo, infeção por VIH ou hepatite C), doentes submetidos a cirurgia de urgência, com cirurgia por outras formas de tumor peritoneal, que tivessem recebido produtos contendo fibrinogénio nos últimos 14 dias, doentes com distúrbios da coagulação congénitos ou adquiridos, ou que estivessem medicados com antiagregantes plaquetários.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Trata-se de um estudo aleatorizado, aberto. A lista de aleatorização foi preparada pelo estatista, consistindo de números aleatórios com tratamentos associados a cada número (relação de tratamentos 1:1). Baseado nesta lista de aleatorização, foram preparados envelopes de aleatorização mostrando apenas o número de aleatorização. Só os envelopes estavam disponíveis para o investigador.

O produto administrado não estava oculto para os doentes ou investigadores.

Procedimentos

A necessidade de suplementação de fibrinogénio foi avaliada após 60 a 90 minutos de cirurgia, na altura em que se observava excesso de perda de sangue, mas estas perdas eram ainda inferiores a 2 litros. Nesta altura era efetuada uma ‘avaliação de risco de hemorragia’, sendo o doente incluído no estudo se a perda de sangue prevista sem administração de fibrinogénio fosse igual ou superior a 2 litros. Nesta altura, os doentes foram aleatorizados para receberem concentrado de fibrinogénio 4 gr ou crioprecipitado 10 unidades. Os doentes cuja perda de sangue estimada fosse inferior a 2 litros eram considerados *screen failures*.

A administração de doses adicionais da medicação de estudo foi baseada na qualidade do coágulo de fibrina avaliada por tromboelastografia usando o parâmetro A20 do FIBTEM *test* (no caso de um FIBTEM A20 ≤ 12 mm era administrado 4 gr de fibrinogénio ou 10 unidades de crioprecipitado). Este teste era realizado antes da cirurgia e cada 60 minutos durante a cirurgia.

No final da cirurgia, a perda de sangue observada durante a cirurgia era registada, e a eficácia hemostática intraoperatória era avaliada pelo cirurgião e pelo anestesista. Às 24 horas após a cirurgia a eficácia hemostática pós-operatória era avaliada pelo hematologista.

Os doentes receberam o tratamento aleatorizado até 24 horas após a cirurgia recebendo, a partir daí, em caso de necessidade, apenas crioprecipitado.

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi a eficácia hemostática global em doentes com hemorragia que desenvolvem deficiência adquirida de fibrinogénio durante cirurgia de cito-redução por pseudomixoma peritoneal. O *endpoint* primário foi uma medida composta da eficácia hemostática intraoperatória avaliada no final da cirurgia e da eficácia hemostática avaliada 24 horas após a cirurgia e era adjudicada por uma Comissão independente (IDMEAC – *Independent Data Monitoring & Endpoint Adjudication Committee*) para quem o tratamento estava oculto.

A eficácia hemostática intraoperatória foi avaliada no final da cirurgia pelo cirurgião e pelo anestesista usando uma escala de eficácia hemostática, que usa uma pontuação de 4 pontos (Tabela 7). As perdas hemáticas foram reportadas em múltiplos de 100 ml.

Tabela 7: escala de eficácia hemostática intraoperatória

Category	Definition
Excellent	Intraoperative blood loss* was lower than or equal to the average intraoperative blood loss predicted** by the surgeon and anaesthesiologist at the 'bleeding risk assessment' time point***
Good	Intraoperative blood loss* was higher than the average intraoperative blood loss predicted** by the surgeon and anaesthesiologist at the 'bleeding risk assessment' time point,*** but lower than the predicted** maximum intraoperative blood loss
Moderate	Intraoperative blood loss* was higher than the maximum intraoperative blood loss predicted** by the surgeon and anaesthesiologist at 'bleeding risk assessment' time point,*** but haemostasis was controlled
None	Haemostasis was uncontrolled, necessitating a change in fibrinogen replacement or rescue therapy

*Excludes unexpected blood loss due to surgical complications, i.e., direct injury of a vessel (artery or vein), vessel injury not adequately responding to routine haemostatic surgical procedures, or accidental injury of parenchymatous tissue (e.g., liver or lungs).

**Average and maximum blood loss are predicted by comparison with a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving haemostatic therapy according to the clinic's standard.

***The 'bleeding risk assessment' time point is the intraoperative time point when the risk of bleeding is assessed and the clinical decision for fibrinogen supplementation is made and takes place approximately 60–90 minutes from the beginning of surgery. Bleeding risk assessment includes recording whether predicted average intraoperative blood loss without targeted fibrinogen re-placement ≥ 2 L, as well as the prediction of average intraoperative blood loss and

Fonte: Extraído de referência 4

A eficácia hemostática pós-operatória foi avaliada 24 horas ± 30 minutos após o final da cirurgia pelo hematologista usando uma escala de eficácia hemostática, que usa uma pontuação de 4 pontos (Tabela 8). As perdas hemáticas foram reportadas em múltiplos de 100 ml.

Tabela 8: escala de eficácia hemostática pós-operatória

Category	Definition
Excellent	No postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving haemostatic therapy according to the clinic's standard
Good	No postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving haemostatic therapy according to the clinic's standard. Nevertheless, the patient required increased dosing with <i>Octafibrin</i> or cryoprecipitate or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure
Moderate	Some postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving haemostatic therapy according to the clinic's standard. The patient required increased dosing with <i>Octafibrin</i> or cryoprecipitate or additional infusions, not originally anticipated for the type of procedure
None	Extensive uncontrolled postoperative bleeding and oozing that was both: (1) not due to complications of surgery; and (2) beyond that expected in a patient of same size, weight and PMP severity undergoing PMP surgery and receiving haemostatic therapy according to the clinic's standard. The control of postoperative bleeding required use of an alternate fibrinogen-containing product (i.e., FFP)

Fonte: Extraído de referência 4

A eficácia hemostática global, incluiu a classificação da eficácia hemostática peri e pós-operatória, usando o algoritmo apresentado na Tabela 9.

Tabela 9: escala de eficácia hemostática global

Intraoperative assessment	Postoperative assessment			
	Excellent	Good	Moderate	None
Excellent	Success	Success	Success	<i>Primary adjudication</i>
Good	Success	Success	<i>Primary adjudication</i>	Failure
Moderate	Success	<i>Primary adjudication</i>	Failure	Failure
None	<i>Primary adjudication</i>	Failure	Failure	Failure

Fonte: Extraído de referência 4

Fibryga (Fibrinogénio humano)

As variáveis de resultado secundárias incluíram medidas de resultado de cuidados críticos, como duração da cirurgia, tempo de permanência em cuidados intensivos, tempo de permanência no hospital, necessidade de produtos de sangue até às 24 horas pós-cirurgia, necessidade de reoperação por hemorragia, e mortalidade aos 21 dias.

Análise estatística

O estudo foi descritivo (todas as inferências estatísticas foram descritivas ou exploratórias) e focou-se na avaliação clínica da eficácia hemostática.

As análises de eficácia foram realizadas em todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma infusão do fármaco de estudo (FAS -. Full Analysis Set) e na população per protocolo (PP).

Não foi feita qualquer estimativa do tamanho da amostra. Foram incluídos 45 doentes baseado no potencial de recrutamento.

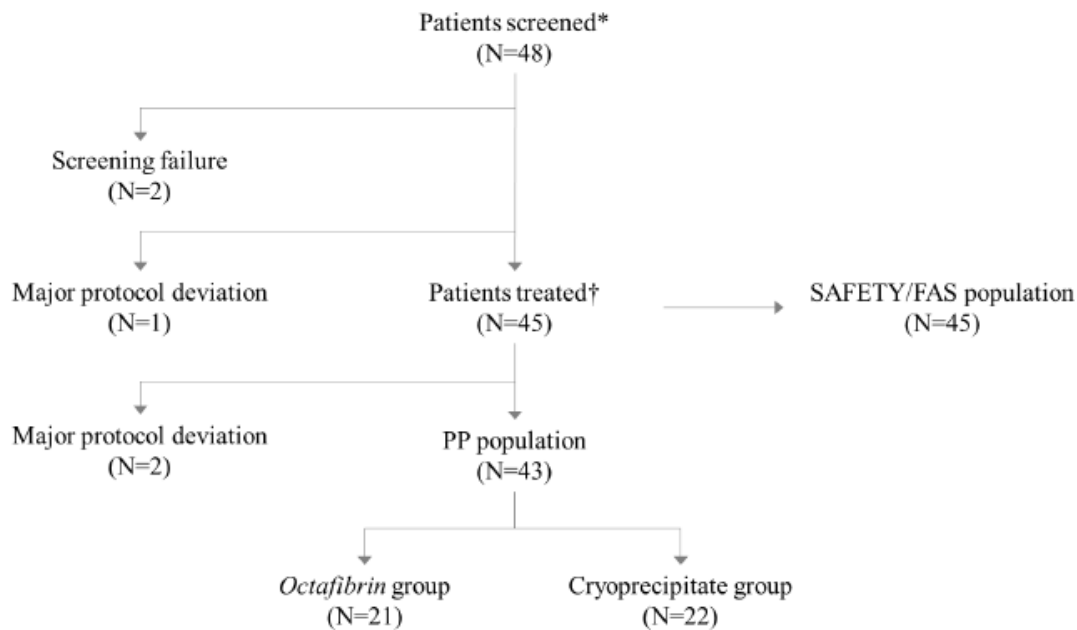
Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 48 doentes foram avaliados para participarem no estudo, 45 foram tratados, e 43 doentes foram incluídos.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes (estudo FORMA-5)



* "Patients screened" were screened and gave consent.

† "Patients treated" received *Octafibrin* or cryoprecipitate and are included in this study.

FAS = full analysis set; N = number of patients; PP = per-protocol.

Fonte: Extraído de referência 4

Características basais de doentes

Os participantes tinham em média 57,9 anos, 55,6% era do sexo feminino, e 97,8% eram de raça branca. A pontuação total média do índice de cancro peritoneal foi de $27,6 \pm 7,8$. Não são reportados outros dados relevantes sobre as características demográficas ou clínicas da população incluída no estudo.

Eficácia

Eficácia hemostática

Observaram-se alguns desvios ao planeado: dois doentes receberam mais de 125% e 112,5% da dose planeada de crioprecipitado, tendo um deles sido incluído nas análises de eficácia. Um doente recebeu apenas 25% da dose intraoperatória planeada de fibrinogénio foi incluído nas análises de eficácia.

A primeira dose de fibrinogénio (4 gr) ou de crioprecipitado (2 sacos de 5 unidades cada) foram administrados após a aleatorização. Na população PP a dose média intraoperatória de fibrinogénio foi de $6,48 \pm 2,96$ gramas, e a dose média de crioprecipitado foi de $4,09 \pm 2,18$ sacos.

O *endpoint* primário foi a eficácia hemostática global na população com hemorragia que desenvolveu défice de fibrinogénio durante a cirurgia citorrredutora de pseudomixoma peritoneal.

Na população PP, a eficácia hemostática global de fibrinogénio foi classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 83,9 a 100). A eficácia hemostática global de crioprecipitado foi também classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 84,6 a 100%). O fibrinogénio demonstrou não inferioridade em relação ao crioprecipitado, numa análise *post hoc*, usando o teste de Farrington-Manning com uma margem de não inferioridade de 20% ($p=0,0095$).

Na população FAS, a eficácia hemostática global de fibrinogénio foi classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 84,6 a 100). A eficácia hemostática global de crioprecipitado foi também classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 85,2 a 100%). O fibrinogénio demonstrou não inferioridade em relação ao crioprecipitado, numa análise *post hoc*, usando o teste de Farrington-Manning com uma margem de não inferioridade de 20% ($p= 0,0082$).

Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de fibrinogénio, avaliada pelo cirurgião, foi classificada como 'excelente' em 13 doentes (61,9%), 'boa' em sete doentes (33,3%) e 'moderada' em um doente (4,8%). Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de crioprecipitado, avaliada pelo cirurgião, foi classificada como 'excelente' em 12 doentes (54,6%), 'boa' em seis doentes (27,3%) e 'moderada' em quatro doentes (18,2%).

Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de fibrinogénio, avaliada pelo IDMEAC, foi classificada como 'excelente' em 13 doentes (61,9%), 'boa' em sete doentes (33,3%) e 'moderada' em um doente (4,8%). Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de crioprecipitado, avaliada pelo IDMEAC, foi classificada como 'excelente' em 11 doentes (50,0%), 'boa' em cinco doentes (22,7%) e 'moderada' em seis doentes (27,3%).

Fibryga (Fibrinogénio humano)

Na população PP, a eficácia hemostática pós-operatória de fibrinogénio e de crioprecipitado, avaliada pelo hematologista e pelo IDMEAC às 24 horas, foi classificada como sucesso em 100% dos doentes.

Duração da cirurgia

Na população FAS, a duração média da cirurgia foi de $7,8 \pm 1,6$ horas no grupo fibrinogénio e $8,1 \pm 1,8$ horas no grupo crioprecipitado (diferença média $-0,24$ horas; IC95% $-1,26$ a $0,78$; $p=0,639$).

Duração da ventilação artificial na UCI

Na população FAS, a duração da ventilação artificial na UCI foi de $20,8 \pm 7,9$ horas no grupo fibrinogénio e $24,4 \pm 7,1$ horas no grupo crioprecipitado ($p=0,127$).

Tempo de permanência na UCI

Na população FAS, o tempo médio de permanência na UCI foi de $45,4$ horas no grupo fibrinogénio e $48,5$ horas no grupo crioprecipitado ($p=0,126$).

Duração da hospitalização

Na população FAS, a duração média de hospitalização foi de $21,3$ dias no grupo fibrinogénio e $27,9$ dias no grupo crioprecipitado ($p=0,221$).

Necessidades transfusionais

Na população PP, no intraoperatório, o grupo fibrinogénio recebeu $1,3 \pm 1,4$ unidades de concentrado eritrocitário e o grupo crioprecipitado recebeu $1,3 \pm 1,6$ unidades de concentrado eritrocitário; no pós-operatório, o grupo fibrinogénio recebeu $0,2 \pm 0,5$ unidades de concentrado eritrocitário e o grupo crioprecipitado recebeu $0,2 \pm 0,5$ unidades de concentrado eritrocitário.

Perdas sanguíneas intraoperatórias

Na população PP, no intraoperatório, o grupo fibrinogénio perdeu 1.305,2±406,1 ml de sangue e o grupo crioprecipitado perdeu 1.421,8±534,9 ml de sangue; no pós-operatório, o grupo fibrinogénio recebeu 0,2±0,5 unidades de concentrado eritrocitário e o grupo crioprecipitado recebeu 0,2±0,5 unidades de concentrado eritrocitário (p= 0,427).

Outras medidas de resultado

Não se observaram hemorragias no pós-operatório em nenhum dos grupos de tratamento. Nenhum doente no grupo fibrinogénio foi reoperado. Um doente no grupo crioprecipitado necessitou de reoperação.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 22/22 doentes (100%) no grupo fibrinogénio e em 23/23 doentes (100%) no grupo crioprecipitado. Observaram-se eventos adversos graves em 6/22 doentes (27,3%) no grupo fibrinogénio e em 17/23 doentes (73,9%) no grupo crioprecipitado. Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 0/22 doentes (0%) no grupo fibrinogénio e 1/23 doentes (4,3%) no grupo crioprecipitado.

Não morreu nenhum doente no grupo fibrinogénio e morreu um doente no grupo crioprecipitado.

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Dados de segurança

Primary SOC PT	Octafibrin N ¹ (%) ² [number of events] ³	Cryoprecipitate N ¹ (%) ² [number of events] ³
All AEs	22 (100) [225]	23 (100) [228]
<i>Infections and infestations*</i>	12 (54.5) [13]	9 (39.1) [16]
Lower respiratory tract infection	3 (13.6) [3]	3 (13) [3]
Oral candidiasis	2 (9.1) [2]	1 (4.3) [1]
Pneumonia	4 (18.2) [4]	3 (13) [3]
Urinary tract infection	2 (9.1) [2]	2 (8.7) [2]
Wound infection	1 (4.5) [1]	3 (13) [3]
<i>Blood and lymphatic system disorders*</i>	5 (22.7) [5]	8 (34.8) [9]
Thrombocytosis	5 (22.7) [5]	8 (34.8) [8]
<i>Psychiatric disorders*</i>	18 (81.8) [23]	18 (78.3) [21]
Hallucination	17 (77.3) [17]	17 (73.9) [17]
Insomnia	2 (9.1) [2]	0 (0) [0]
Panic attack	1 (4.5) [1]	2 (8.7) [2]
<i>Nervous system disorders*</i>	5 (22.7) [8]	6 (26.1) [8]
Dizziness	3 (13.6) [3]	3 (13) [3]
Hypoaesthesia	2 (9.1) [2]	1 (4.3) [1]
<i>Cardiac disorders*</i>	14 (63.6) [17]	10 (43.5) [13]
Sinus tachycardia	2 (9.1) [2]	2 (8.7) [2]
Tachycardia	12 (54.5) [13]	8 (34.8) [8]
<i>Vascular disorders*</i>	8 (36.4) [9]	8 (34.8) [10]
Hypertension	2 (9.1) [2]	1 (4.3) [1]
Hypotension	6 (27.3) [6]	4 (17.4) [4]
Deep vein thrombosis	0 (0) [0]	2 (8.7) [2]
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*</i>	15 (68.2) [38]	16 (69.6) [46]
Atelectasis	7 (31.8) [7]	8 (34.8) [8]
Dyspnoea	2 (9.1) [2]	3 (13) [3]
Lung consolidation	2 (9.1) [2]	3 (13) [3]
Non-cardiac chest pain	2 (9.1) [2]	1 (4.3) [1]
Oropharyngeal pain	2 (9.1) [2]	0 (0) [0]
Pleural effusion	11 (50) [11]	11 (47.8) [12]
Pleuritic pain	2 (9.1) [2]	1 (4.3) [1]
Pneumothorax	4 (18.2) [5]	9 (39.1) [9]

Primary SOC PT	<i>Octafibrin</i> N ¹ (%) ² [number of events] ³	<i>Cryoprecipitate</i> N ¹ (%) ² [number of events] ³
Pulmonary embolism	0 (0) [0]	5 (21.7) [5]
Wheezing	0 (0) [0]	2 (8.7) [2]
<i>Gastrointestinal disorders*</i>	20 (90.9) [42]	17 (73.9) [36]
Abdominal distension	2 (9.1) [2]	1 (4.3) [1]
Abdominal pain	2 (9.1) [2]	2 (8.7) [2]
Constipation	7 (31.8) [7]	4 (17.4) [4]
Diarrhoea	3 (13.6) [3]	3 (13) [3]
Ileus	1 (4.5) [1]	2 (8.7) [2]
Intra-abdominal fluid collection	2 (9.1) [2]	3 (13) [3]
Nausea	12 (54.5) [12]	7 (30.4) [7]
Vomiting	8 (36.4) [8]	10 (43.5) [10]
Gastroesophageal reflux disease	0 (0) [0]	2 (8.7) [2]
Retchings	0 (0) [0]	2 (8.7) [2]
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders*</i>	6 (27.3) [6]	7 (30.4) [9]
Subcutaneous emphysema	3 (13.6) [3]	3 (13) [3]
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders*</i>	9 (40.9) [10]	3 (13) [3]
Back pain	6 (27.3) [6]	1 (4.3) [1]
<i>Renal and urinary disorders*</i>	4 (18.2) [4]	2 (8.7) [3]
Acute kidney injury	3 (13.6) [3]	2 (8.7) [2]
<i>General disorders and administration site conditions*</i>	15 (68.2) [26]	14 (60.9) [25]
Chest discomfort	1 (4.5) [1]	2 (8.7) [3]
Oedema	2 (9.1) [2]	0 (0) [0]
Oedema peripheral	6 (27.3) [8]	3 (13) [4]
Pain	3 (13.6) [4]	5 (21.7) [5]
Peripheral swelling	2 (9.1) [2]	0 (0) [0]
Pyrexia	5 (22.7) [5]	8 (34.8) [8]
<i>Investigations*</i>	7 (31.8) [8]	4 (17.4) [4]
Haemoglobin decreased	2 (9.1) [2]	2 (8.7) [2]
<i>Injury, poisoning and procedural complications*</i>	6 (27.3) [8]	12 (52.2) [17]
Gastrointestinal stoma complication	2 (9.1) [3]	1 (4.3) [1]

Primary SOC PT	<i>Octafibrin</i> N ¹ (%) ² [number of events] ³	<i>Cryoprecipitate</i> N ¹ (%) ² [number of events] ³
Wound complications	1 (4.5) [1]	3 (13) [4]
Wound dehiscence	3 (13.6) [3]	3 (13) [3]
Wound secretion	1 (4.5) [1]	2 (8.7) [2]
Pancreatic leak	0 (0) [0]	2 (8.7) [2]

Source: Table 14.3.1-1

*Only SOC categories containing individual AEs >5% are shown. The data listed in each SOC category title row is an overall summary of all AEs in that category, but only those AEs (by PT) occurring in >5% of patients are listed under each SOC heading. A full summary of all AEs by SOC and PT is available in Table 14.3.1-1

1: Number of subjects with any treatment-emergent adverse event (AE), each subject was counted only once within each category

2: Number of subjects with any treatment-emergent adverse event (AE)/number of all subjects

3: Number of all treatment-emergent adverse events (AE)

Fonte: Extraído de referência 4

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do concentrado de fibrinogénio foi analisado para cada medida de resultado.

Em relação à medida de resultado ‘mortalidade’, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos. No estudo FORMA-5 observou-se apenas uma morte durante o estudo, no grupo crioprecipitado. De salientar que o estudo incluiu 45 doentes e teve uma duração média de 30 dias. No estudo FIBRES, observaram-se 35 mortes (9,4%) no grupo fibrinogénio e 27 mortes (7,4%) no grupo crioprecipitado (razão de probabilidades 1,28; IC95% 0,77 a 2,12; p= 0,35). De notar que os estudos não tinham poder estatístico para avaliar mortalidade.

Em relação à medida de resultado ‘eficácia hemostática’, existem dados de 2 estudos (FORMA-5 e FIBRES), mas não é reportada nenhuma análise de síntese. Contudo, os dois estudos mostraram que o concentrado de fibrinogénio é não inferior ao crioprecipitado, mas não apresenta superioridade. No estudo FIBRES, no período perioperatório, os doentes do grupo fibrinogénio apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 349/372 doentes (93,8%) e, os doentes do grupo crioprecipitado apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 347/363 doentes (95,6%). Nas 24 horas após o bypass, os doentes do grupo fibrinogénio receberam uma transfusão de 16,3 unidades (IC95% 14,9 a 17,8) cumulativas de componentes sanguíneos alogénicos, enquanto os doentes do grupo crioprecipitado receberam 17,0 unidades (IC95% 15,6 a

18,6), sendo a razão média de 0,96 (IC95% $-\infty$ a 1,09) ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança a 95% (0,84 a 1,09) não demonstra a existência de superioridade. No estudo FORMA-5, na população FAS, a eficácia hemostática global de fibrinogénio foi classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 84,6 a 100). A eficácia hemostática global de crioprecipitado foi também classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 85,2 a 100%). O fibrinogénio demonstrou não inferioridade em relação ao crioprecipitado, numa análise *post hoc*, usando o teste de *Farrington-Manning* com uma margem de não inferioridade de 20% ($p= 0,0082$). Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de fibrinogénio, avaliada pelo IDMEAC, foi classificada como ‘excelente’ em 13 doentes (61,9%), ‘boa’ em sete doentes (33,3%) e ‘moderada’ em um doente (4,8%). Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de crioprecipitado, avaliada pelo IDMEAC, foi classificada como ‘excelente’ em 11 doentes (50,0%), ‘boa’ em cinco doentes (22,7%) e ‘moderada’ em seis doentes (27,3%).

Em relação à medida de resultado ‘estabilidade hemodinâmica intraoperatória’ não são reportados dados do efeito do tratamento.

Em relação à medida de resultado ‘complicações cirúrgicas’, apenas o estudo FORMA-5 reporta a necessidade de reoperação. Nenhum doente no grupo fibrinogénio foi reoperado. Um doente no grupo crioprecipitado necessitou de reoperação.

Em relação à medida de resultados ‘eventos trombóticos’, dados do estudo FORMA-5 sugerem que o concentrado de fibrinogénio pode estar associado a um menor número de eventos trombóticos: trombose venosa profunda foi observada em 0% no grupo fibrinogénio e em 8,7% no grupo crioprecipitado. Contudo, os dados do estudo FIBRES não são totalmente coincidentes: foram observados eventos tromboembólicos em 26/372 doentes (7,0%) no grupo fibrinogénio e em 35/363 doentes (9,6%) no grupo crioprecipitado.

Em relação à medida de resultados ‘eventos adversos’, no estudo FORMA-5 não se observaram diferenças significativas entre grupos. Observaram-se eventos adversos em 22/22 doentes (100%) no grupo fibrinogénio e em 23/23 doentes (100%) no grupo crioprecipitado. No estudo FIBRES, observaram-se eventos adversos em 248/372 doentes (66,7%) no grupo fibrinogénio e em 264/363 doentes (72,7%) no grupo crioprecipitado.

Em relação à medida de resultados 'eventos adversos graves', dados do estudo FORMA-5 sugerem que o crioprecipitado pode estar associado a uma maior incidência que o fibrinogénio: observaram-se eventos adversos graves em 6/22 doentes (27,3%) no grupo fibrinogénio e em 17/23 doentes (73,9%) no grupo crioprecipitado. Contudo, estes dados não são coincidentes com dados do estudo FIBRES: observaram-se eventos adversos graves em 117/372 doentes (31,5%) no grupo fibrinogénio e em 126/363 doentes (34,7%) no grupo crioprecipitado.

Em relação à medida de resultados 'descontinuação de tratamento por eventos adversos', dados do estudo FORMA-5 sugerem que o crioprecipitado pode estar associado a uma maior incidência que o fibrinogénio: descontinuaram o tratamento por eventos adversos 0/22 doentes (0%) no grupo fibrinogénio e 1/23 doentes (4,3%) no grupo crioprecipitado. Contudo, a aparente diferença pode dever-se exclusivamente a erro aleatório, devido ao pequeno número de doentes e de eventos.

Adicionalmente, devido à natureza aberta dos estudos, estes resultados devem ser interpretados com cuidado. Adicionalmente, a ausência de uma análise de síntese dificulta a interpretação dos resultados.

7. Qualidade da evidência submetida

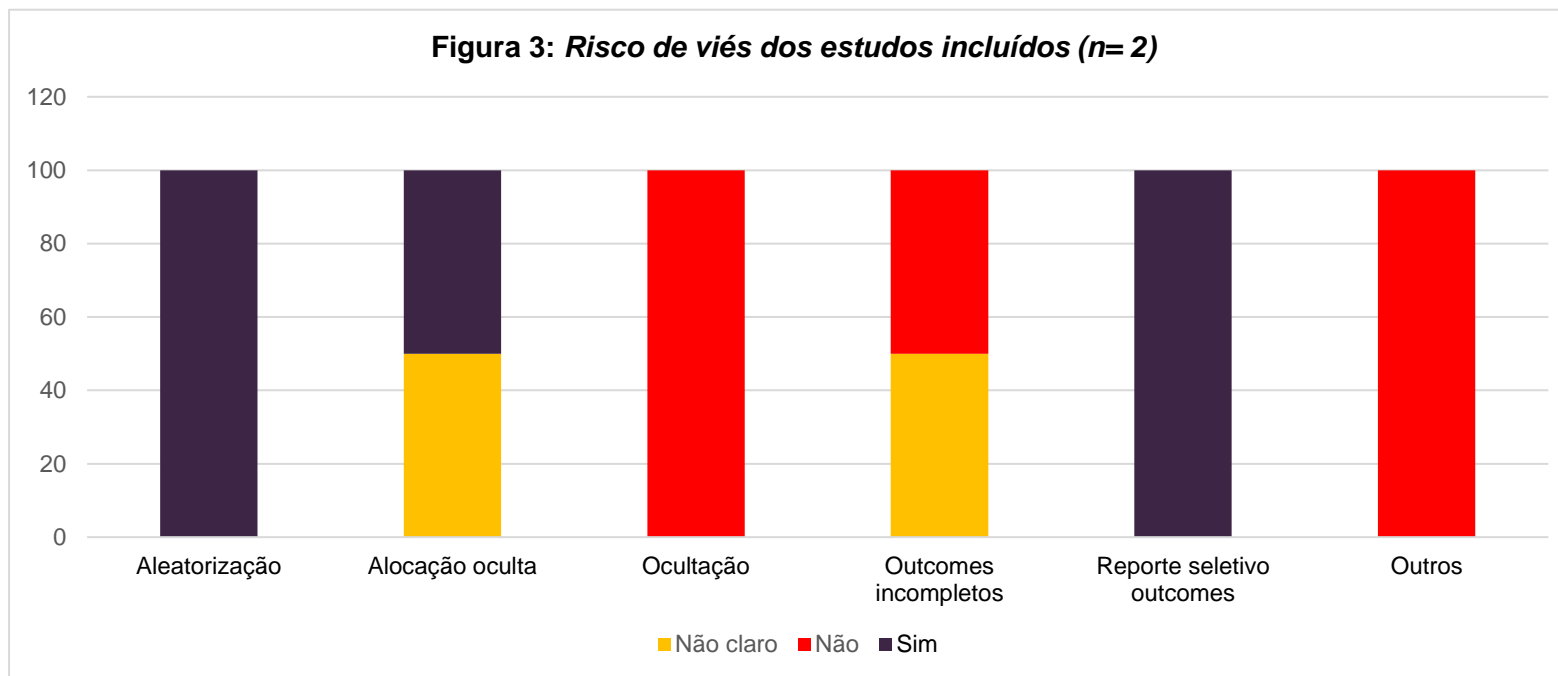
Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O Titular de AIM submeteu apenas dois estudos relevantes, sem qualquer análise de síntese.

Assim, foi apenas avaliado o risco de viés de cada um dos dois estudos que se encontra na Tabela 11 e Figura 3. O risco de viés parece significativo.

Tabela 11: Risco de viés a nível dos estudos individuais

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
FORMA-5	Sim	Não claro	Não	Sim	Sim	Não**
FIBRES	Sim	Sim	Não	Não claro*	Sim	Não***

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés; * As variáveis com valores em falta foram registadas e os doentes com os valores em falta foram excluídos das análises relevantes. Não é claro qual foi o número de doentes excluídos para cada medida de resultado; **Estudo incluindo um número muito pequeno de doentes, meramente descritivo, sem hipóteses estatísticas formais; ***Estudo interrompido precocemente por benefício. Risco de estimativa de efeito estar sobrestimada



8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de fibrinogénio humano no ‘tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica, e como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas’.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional do concentrado de fibrinogénio em seis subpopulações, em função da idade (inferior ou superior a 12 anos), do regime de tratamento (tratamento de hemorragias ou profilaxia cirúrgica), e do tipo de afibrinogenemia/hipofibrinogenemia (congénita ou adquirida).

Foram submetidos dois estudos (FORMA-5 e FIBRES) na população com 12 ou mais anos com hemorragia por hipofibrinogenemia adquirida, em dois contextos diferentes: cirurgia cardíaca (FIBRES) e cirurgia de cito-redução no pseudomixoma peritoneal (FORMA-5).

Em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado à qual foi atribuída maior importância (mortalidade), não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos. No estudo FORMA-5 observou-se apenas uma morte durante o estudo, no grupo crioprecipitado. De salientar que o estudo incluiu apenas 45 doentes e teve uma duração média de 30 dias. No estudo FIBRES, observaram-se 35 mortes (9,4%) no grupo fibrinogénio e 27 mortes (7,4%) no grupo crioprecipitado (razão de probabilidades 1,28; IC95% 0,77 a 2,12; $p=0,35$). De notar que os estudos não tinham poder estatístico para avaliar diferenças entre grupos de tratamento na mortalidade.

Em relação à eficácia hemostática (a medida de resultado à qual foi atribuída maior importância, após a mortalidade), existem dados de 2 estudos (FORMA-5 e FIBRES), mas não é reportada nenhuma análise de síntese. Contudo, os dois estudos mostraram que o concentrado de fibrinogénio é não inferior ao crioprecipitado, mas não apresenta superioridade. No estudo FIBRES, no período perioperatório, os doentes do grupo fibrinogénio apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 349/372 doentes (93,8%) e, os doentes do grupo crioprecipitado apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 347/363 doentes (95,6%). Nas 24 horas após o bypass, os doentes do grupo fibrinogénio receberam uma transfusão de 16,3 unidades (IC95% 14,9 a 17,8) cumulativas de componentes sanguíneos alogénicos, enquanto os doentes do grupo

crioprecipitado receberam 17,0 unidades (IC95% 15,6 a 18,6), sendo a razão média de 0,96 (IC95% -∞ a 1,09) ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança a 95% (0,84 a 1,09) não demonstra a existência de superioridade. No estudo FORMA-5, na população FAS, a eficácia hemostática global de fibrinogénio foi classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 84,6 a 100). A eficácia hemostática global de crioprecipitado foi também classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 85,2 a 100%). O fibrinogénio demonstrou não inferioridade em relação ao crioprecipitado, numa análise *post hoc*, usando o teste de *Farrington-Manning* com uma margem de não inferioridade de 20% ($p= 0,0082$). Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de fibrinogénio, avaliada pelo IDMEAC, foi classificada como ‘excelente’ em 13 doentes (61,9%), ‘boa’ em sete doentes (33,3%) e ‘moderada’ em um doente (4,8%). Na população PP, a eficácia hemostática intraoperatória de crioprecipitado, avaliada pelo IDMEAC, foi classificada como ‘excelente’ em 11 doentes (50,0%), ‘boa’ em cinco doentes (22,7%) e ‘moderada’ em seis doentes (27,3%).

Assim, a evidência submetida não demonstra benefício adicional do concentrado de fibrinogénio em relação ao crioprecipitado, no tratamento de hemorragias, na população com 12 ou mais anos com hemorragia por hipofibrinogenemia adquirida. Não existem dados comparativos na população com menos de 12 anos de idade com hemorragia por hipofibrinogenemia adquirida. Também não existem dados comparativos no tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório na população com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica, pelo que também não foi demonstrado o benefício adicional do concentrado de fibrinogénio em relação ao crioprecipitado nestes contextos.

Os estudos submetidos foram considerados como tendo um risco de viés considerável (ver secção 7 – Qualidade da evidência submetida), que resulta do facto de serem estudos com um desenho aberto; de, no caso do estudo FIBRES, os doentes com os valores em falta terem sido excluídos das análises relevantes, não sendo claro qual foi o número de doentes excluídos para cada medida de resultado; de o estudo FORMA-5 ter incluído apenas um pequeno número de doentes, e ser um estudo meramente exploratório, sem hipóteses estatísticas formais; e por o estudo FIBRES ter sido interrompido precocemente por benefício, com um risco de sobrestimação do efeito do tratamento. É certo que o estudo FORMA-5 introduziu medidas de mitigação do risco de viés que parecem razoáveis: o efeito do tratamento nas medidas de eficácia foi avaliado por comissão independente, que desconhecia os braços de tratamento a que os doentes estavam alocados. Contudo, a mesma medida não foi utilizada para

avaliar a segurança, e o maior estudo (estudo FIBRES) não utilizou quaisquer medidas de mitigação do risco de viés.

Em termos não comparativos, o concentrado de fibrinogénio mostrou ser eficaz no tratamento de hemorragias e na profilaxia de hemorragia cirúrgica, em doentes com deficiência congénita de fibrinogénio. Na população com mais de 12 anos, a taxa de sucesso do tratamento da primeira hemorragia foi de 100 % (IC95% 88,5 a 100) avaliada por comissão independente. De salientar que 21/24 doentes (87,5%) receberam uma única infusão e 3/24 doentes (12,5%) receberam 2 infusões. A taxa de sucesso do tratamento de todos os episódios hemorrágicos (classificação de excelente ou boa), avaliada por comissão independente, foi de 98,9% (IC95% 95,4 a 99,9). Do total, 9 doentes (12 cirurgias) receberam profilaxia cirúrgica com fibrinogénio: 11 cirurgias menores (2 sinovectomias do joelho, 3 extrações dentárias, 1 endodontia, 3 circuncisões e 1 biópsia cutânea) e 1 cirurgia maior (enucleação do olho). A dose total de fibrinogénio administrado por cirurgia foi de $104,5 \pm 54,9$ mg/Kg. A taxa de sucesso da profilaxia cirúrgica (classificação de excelente ou boa), avaliada por comissão independente, foi de 100% (IC95% 81,6 a 100). A taxa de sucesso da profilaxia cirúrgica da única cirurgia major foi classificada como 'boa' por comissão independente. Na população com menos de 12 anos, a taxa de sucesso do tratamento (classificação de excelente ou boa) da primeira hemorragia foi de 100 % (IC95% 63,1 a 100) avaliada por comissão independente. De salientar que 6/8 doentes (75%) receberam uma única infusão, 1/8 doentes (12,5%) recebeu três infusões e 1/8 doentes (12,5%) recebeu 4 infusões. A taxa de sucesso do tratamento de todos os episódios hemorrágicos (classificação de excelente ou boa), avaliada por comissão independente, foi de 100% (IC95% 69,2 a 100). Do total, 3 doentes (3 cirurgias) receberam profilaxia cirúrgica com fibrinogénio: 2 cirurgias menores (1 circuncisão e 1 pulpectomia de um dente) e 1 cirurgia maior (esplenectomia). A dose total de fibrinogénio administrado por cirurgia foi de $78,53 \pm 27,96$ mg/Kg. A taxa de sucesso da profilaxia cirúrgica (classificação de excelente ou boa), avaliada por comissão independente, foi de 100% (IC95% 29,2 a 100).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de fibrinogénio humano no ‘tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica, e como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas’.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional do concentrado de fibrinogénio em relação a crioprecipitado. Contudo, existe efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento face aos comparadores da matriz inicial, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

Dois estudos aleatorizados (FORMA-5 e FIBRES), abertos, que compararam concentrado de fibrinogénio com crioprecipitado, em doentes com mais de 12 anos com hemorragia por hipofibrinogenemia adquirida, mostraram que o concentrado de fibrinogénio é não inferior ao crioprecipitado, mas não apresenta superioridade. No estudo FIBRES, no período perioperatório, os doentes do grupo fibrinogénio apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 349/372 doentes (93,8%) e os doentes do grupo crioprecipitado apresentaram uma hemorragia moderada a massiva (classificação UDPB \geq 2) em 347/363 doentes (95,6%). Nas 24 horas após o *bypass*, os doentes do grupo fibrinogénio receberam uma transfusão de 16,3 unidades (IC95% 14,9 a 17,8) cumulativas de componentes sanguíneos alogénicos, enquanto os doentes do grupo crioprecipitado receberam 17,0 unidades (IC95% 15,6 a 18,6), sendo a razão média de 0,96 (IC95% $-\infty$ a 1,09) ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança a 95% (0,84 a 1,09) não demonstra a existência de superioridade. No estudo FORMA-5, na população FAS, a eficácia hemostática global de fibrinogénio foi classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 84,6 a 100). A eficácia hemostática global de crioprecipitado foi também classificada como sucesso em 100% dos doentes (IC95% 85,2 a 100%). O fibrinogénio demonstrou não inferioridade em relação ao crioprecipitado, numa análise *post hoc* ($p=0,0082$).

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.

O custo da terapêutica com Fibryga (fibrinogénio humano) é inferior ao custo da terapêutica com Haemocomplettan (fibrinogénio humano).

11. Conclusões

O medicamento Fibryga (Fibrinogénio humano) foi considerado equivalente face a crioprecipitado e concentrados de fibrinogénio derivados do plasma humano, para tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica e como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas.

O custo da terapêutica com Fibryga (fibrinogénio humano) é inferior ao custo da terapêutica com Haemocomplettan (fibrinogénio humano). O medicamento em questão foi alvo de contrato entre o INFARMED I.P. e o Titular de AIM.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Fibryga – Fibrinogénio humano). INFARMED, I.P. 21 de abril de 2020
2. Pharmacotherapeutic Report (Fybriga). Octapharma. Version: 2.0. 24/03/2020
3. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. Effect of fibrinogen concentrate vs cryoprecipitate on blood component transfusion after cardiac surgery – The FIBRES randomized clinical trial. JAMA. 2019 Oct 21;1-11. doi: 10.1001/jama.2019.17312
4. Clinical Study Report. FORMA-5. Prospective, randomised, controlled phase 2 pilot study investigating the haemostatic efficacy and safety of fibrinogen concentrate (Octafibrin) and cryoprecipitate as fibrinogen supplementation sources in patients undergoing cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. Octapharma. Version 1.0. 19 December 2018
5. Clinical Study Report. FORMA-02. Prospective, open-label, uncontrolled, phase III study to assess the efficacy and safety of Octafibrin for on-demand treatment of acute bleeding and to prevent bleeding during and after surgery in subjects with congenital fibrinogen deficiency. Octapharma, Version 2.0. 7 March 2019
6. Clinical Study Report. FORMA-04. Prospective, open-label, uncontrolled, phase III study to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of Octafibrin for on-demand treatment of acute bleeding and to prevent bleeding during and after surgery in paediatric subjects with congenital fibrinogen deficiency. Octapharma, Version 1.0. 10 January 2020