

Alfaeftrenonacogue - Elprolix®  
para Hemofilia B

Novembro/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

# Alfaeftrenonacogue - Elprolix<sup>®</sup> para Hemofilia B

Brasília – DF  
2018



2017 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

*Supervisão*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – HEREDITARIEDADE DA HEMOFILIA.....	10
Figura 2 - ESTRUTURA DO MODELO ECONÔMICO ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	35
Figura 4 – DIAGRAMA DE TORNADO.....	37

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.....	21
QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	33
QUADRO 3 – MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA COTROLAR OU PREVENIR EPISÓDIOS DE SENGRAIMENTO EM PACIENTES COM HEMOFILIA B.....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HEMOFILIA EM RELAÇÃO AO NÍVEL PLASMÁTICO DO FATOR IX E MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS.....	11
Tabela 2 - DEFINIÇÕES DAS MODALIDADES DE TRATAMENTOS DE REPOSIÇÃO DE FATOR.....	12
Tabela 3 - PROPRIEDADES DOS FATORES IX RECOMBINANTES DISPONÍVEIS NO BRASIL (BULAS BENEFIX, ELPROLIX, RIXUBIS).....	16
Tabela 4 – PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE (PICO).....	22
Tabela 5 – PERGUNTA ESTRUTURADA PARA A ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	23
Tabela 6 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	24
Tabela 7 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE.....	27
Tabela 8 – CUSTO UNITÁRIO DOS COMPARADORES INCLUIDOS NA ANÁLISE.....	35
Tabela 9 – CONSUMO ANUAL TOTAL DE FATOR IX POR QUILOGRAMA EM PACIENTES TRATADOS PROFILATICAMENTE.....	36
Tabela 10 – RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO ESTUDO ECONÔMICO ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	36
Tabela 11 – ESCORE DE PETERSON FINAL APÓS O TRATAMENTO.....	36
Tabela 12 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO ELPROLIX® (EM REAIS).....	39

## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	5
2.	APRESENTAÇÃO.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	10
4.2	Tratamento recomendado .....	12
4.2.1	Concentrados de fatores de coagulação para Hemofilia B .....	15
5	A TECNOLOGIA .....	18
5.1	Descrição.....	18
5.2	Ficha técnica.....	18
5.3	Preço proposto para incorporação .....	21
6	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	22
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	22
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	23
6.3	Evidência Clínica.....	26
6.4	Avaliação Econômica.....	33
6.5	Análise de Impacto Orçamentário .....	38
6.6	Avaliação por outras agências de ATS .....	40
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	40
6.8	Considerações gerais.....	42
6.9	Recomendação preliminar da CONITEC .....	43
	REFERÊNCIAS.....	44
	ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA APRESENTADAS PELO DEMANDANTE .....	46
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	48

## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **2. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 13/04/2018, pela Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfaftrenonacogue (Elprolix®) para tratamento de pacientes com Hemofilia B, com vistas a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).





### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Alfaeftrenonacogue (Elprolix®)

**Indicação:** Tratamento de pacientes com Hemofilia B

**Demandante:** Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

**Introdução** As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de um ou mais fatores da coagulação e se caracterizam pela ocorrência de hemorragias de gravidade variável, de forma espontânea e/ou pós-traumática. Segundo dados de 2015 do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil, o número de pacientes com Hemofilia B era de 1.948 no Brasil. Como não há cura para as hemofilias, os objetivos de tratamento são prevenir e tratar hemorragias de modo a evitar artropatias incapacitantes e dano tecidual, melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. As modalidades de tratamento da hemofilia B são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação IX, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático. O fator IX de origem plasmática faz parte do rol de tecnologias ofertada pelo SUS para o tratamento de Hemofilia B.

**Pergunta:** O uso do Alfaeftrenonacogue é mais eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com hemofilia B quando comparado ao(s) fatores IX de coagulação derivado de plasma?

**Evidências científicas:** Os estudos apresentados pelo demandante demonstram a eficácia e segurança do medicamento Elprolix® (alfaeftrenonacogue) em diminuir a taxa anualizada de sangramentos, reduzir o consumo de fator IX devido a redução de infusões, menor ocorrência do desenvolvimento de inibidores e menor incidência de eventos adversos. Entretanto, não foi apresentado nenhum estudo que comparasse o fator IX plasmático ofertado pelo SUS e Elprolix® (Alfaeftrenonacogue), o que impossibilita fazer qualquer consideração de superioridade, inferioridade ou igualdade entre as tecnologias.

**Avaliação econômica:** O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do Elprolix® (alfaeftrenonacogue) para tratamento de hemofilia B. O estudo demonstrou uma RCEI de R\$ 7.437,00 por sangramento evitado, quando comparado com fator IX plasmático. O modelo possui limitações nos dados de eficácia devido a inexistência de estudos que fazem a



comparação entre as tecnologias e no levantamentos dos custos, limitando a interpretação dos resultados.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário apresentado pelo demandante estimou, considerando um *market-share* de 30% em 5 anos, que a inclusão do Elprolix® (alfaeftrenonacogue) no SUS proporcionará um valor incremental de R\$ 8,7 milhões no primeiro ano e de R\$ 95,2 milhões no acumulado de 5 anos. O modelo possui limitações quanto à estimativa da população, estimativa de difusão da tecnologia e a previsão de custos, que podem subestimar os resultados.

**Experiência internacional:** O CADTH/Canadá recomendou Elprolix® (alfaeftrenonacogue) para tratamento da hemofilia B em pacientes pediátricos e adultos. As agências PBS/Austrália, SMC/Inglaterra e NICE/Reino Unido ainda não avaliaram Elprolix® (alfaeftrenonacogue).

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** No horizonte foram detectadas três tecnologias para controlar ou prevenir episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B, duas consideradas como terapias gênicas (Estimulador do gene F9) e um inibidor de antitrombina III já em estudos fase 3 ou 4 mas sem aprovação nos órgãos de registro ANVISA, EMA e FDA.

**Considerações:** São necessárias novas evidências para melhor compreensão dos benefícios clínicos do Elprolix® (alfaeftrenonacogue) quando comparado as alternativas disponíveis atualmente no SUS.

**Recomendação preliminar da CONITEC:** O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 07 de novembro de 2018, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do Elprolix® (alfaeftrenonacogue) para tratamento de pacientes com hemofilia B. Considerou-se que há incerteza a respeito da eficácia do medicamento quando comparado as opções de tratamento já disponíveis no SUS, além disso a análise econômica apresentada e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações importantes que atribuíram elevada incerteza quanto as estimativas reais de custo-efetividade e de impacto orçamentário.



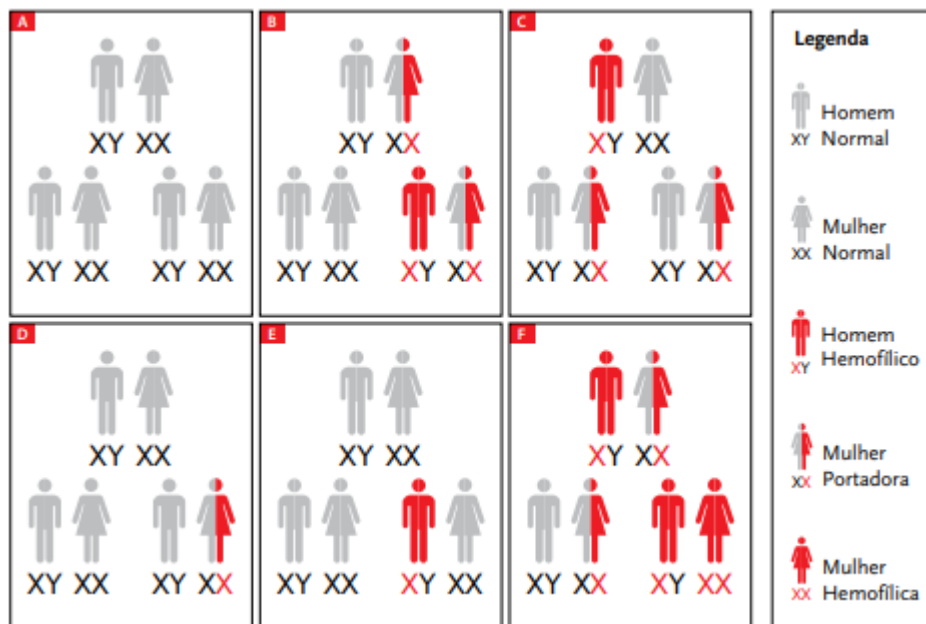
## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

As hemofilias são transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos) (Figura 1B). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de uma mutação de novo, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto. Os casos decorrentes de mutações de novo são chamados de esporádicos, podendo tratar-se de pacientes isolados (um único caso presente), ou a ocorrência apenas entre irmãos, ou seja, ausente em gerações pregressas (Figura 1E)(1, 2).

Filhas de homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias (Figura 1C). Apesar de muito rara, a hemofilia pode ocorrer em mulher (Figura 1F), em decorrência da união de homem com hemofilia e mulher portadora. Mais comumente, mulheres portadoras podem apresentar baixos níveis de fator VIII ou fator IX (FIX), evento este relacionado à inativação do cromossomo X “normal”, isto é, aquele que não carrega a mutação associada à hemofilia, processo conhecido como lionização (1).

FIGURA 1 - HEREDITARIEDADE DA HEMOFILIA.



A hemofilia B é caracterizada pela deficiência ou anormalidade do fator IX de coagulação. É uma doença hereditária, ligada ao cromossoma X. Tal deficiência está associada



com sangramento em tecidos profundos recorrente e nas articulações o que pode levar à incapacidade a longo prazo (3). De acordo com atividade do FIX plasmático, a hemofilia B pode ser classificada em grave (nível de FIX inferior a 1%), moderada (nível de FIX entre 1% a 5%) ou leve (nível de FIX entre 5% a 40%) (4). A gravidade da doença vai determinar a magnitude e periodicidade dos episódios hemorrágicos.

**TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HEMOFILIA EM RELAÇÃO AO NÍVEL PLASMÁTICO DO FATOR IX E MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS**

<b>Gravidade</b>	<b>Fator IX</b>	<b>Manifestações hemorrágicas</b>
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).

O diagnóstico de hemofilia deve ser pensado sempre que há história de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos, ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária. É importante lembrar que embora a história familiar esteja frequentemente presente, em até 30% dos casos pode não haver antecedente familiar de hemofilia (1,5).

Como os fatores VIII e IX fazem parte do mecanismo intrínseco da coagulação, os testes que avaliam essa via estarão anormais, com alargamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) na grande maioria das vezes, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPa permanece normal. O diagnóstico confirmatório é realizado por meio da dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Os exames laboratoriais completos, assim como as técnicas empregadas e avaliação dos resultados estão disponíveis no Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias (5).

Segundo dados de 2015 do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil – Ministério da Saúde, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil era de 22.932 naquele ano, dos quais 9.908 (43,21%) correspondem à hemofilia A (deficiência de fator VIII);



1.948 (8,49%) à hemofilia B (deficiência de fator IX); 7.220 (31,48%) à doença de von Willebrand (defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator von Willebrand) e 3856 (16,81%), a outras coagulopatias hereditárias e aos demais transtornos hemorrágicos (6).

#### 4.2 Tratamento recomendado

O tratamento das hemofilias tem como principal pilar a reposição do fator da coagulação deficiente (FIX na hemofilia B), devendo-se respeitar as características biológicas individuais de cada fator. Além disso, outros agentes hemostáticos podem ser utilizados (7).

Como não há cura para as hemofilias, os objetivos de tratamento são prevenir e tratar hemorragias de modo a evitar artropatias incapacitantes e dano tecidual, melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos portadores da doença(7).

As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático (Quadro 2).

TABELA 2 - DEFINIÇÕES DAS MODALIDADES DE TRATAMENTOS DE REPOSIÇÃO DE FATOR

Modalidade de tratamento	Definição
Episódico (sob demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidencia clínica de sangramento
<b>Profilaxia contínua</b>	
Profilaxia primária	Reposição regular contínua* com início antes de evidência 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 ***
<b>Profilaxia intermitente</b>	
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)



No tratamento sob demanda ou episódico, o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. A terapia de reposição na hemofilia B depende do quadro clínico e baseia-se na seguinte fórmula (1):

### **Hemofilia B:**

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

Onde:  $\Delta$  = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno

O tratamento de profilaxia (ou seja, de caráter preventivo) consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos. A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) (1).

Os pacientes incluídos no protocolo de profilaxia primária deverão ser submetidos à avaliação médica, musculoesquelética, psicossocial e a de enfermagem,

Os pacientes incluídos no protocolo de proficalia primária deverão ser submetidos à avaliação médica, musculoesquelética, psicossocial e a de enfermagem, devendo, para inclusão, obter aprovação minimamente do profissional médico e de enfermagem. Na ausência da equipe completa, os profissionais médico e de enfermagem ficarão responsáveis pelas avaliações dos demais profissionais.

Recomenda-se avaliação musculoesquelética antes da inclusão e, pelo menos a cada 12 meses durante todo o tratamento. Esta deverá ser realizada idealmente por fisioterapeuta ou fisiatra ou, na ausência destes, por profissional médico treinado.

Será utilizado o concentrado de FVIII ou FIX para hemofilia A ou B, respectivamente, já disponibilizados no SUS, devendo, sempre que possível, ser administrado pela manhã. O tratamento com doses escalonadas preconiza três estágios de escalonamento.

- Estágio A: Dose inicial 50 UI/kg do concentrado do fator deficiente uma vez por semana. A dose deverá ser arredondada (para mais ou para menos) para o valor mais próximo daquele disponível nos frascos.
- Estágio B: Na vigência de uso do concentrado do fator deficiente na dose de 50 UI/kg uma vez por semana (estágio A) e ocorrendo uma ou mais das três modalidades de sangramento descritas abaixo, a dose deve ser aumentada para



30 UI/kg duas vezes por semana (com intervalo mínimo de dois dias entre as doses).

- Estágio C: Na vigência de uso do fator deficiente na dose de 30 UI/kg 2 vezes por semana (estágio B) e ocorrendo uma ou mais das três modalidades de sangramento descritas na Tabela 2, a dose deve ser aumentada para 25 UI/kg três vezes por semana em dias alternados. Se o sangramento persistir, recomenda-se aumentar 5 UI por Kg, sem alterar a frequência, isto é, mantendo a infusão três vezes por semana.

A frequência e a dose semanal do concentrado de fator deficiente deverão ser modificadas quando ocorrer uma ou mais das seguintes situações:

- O paciente apresentar até 2 hemartroses detectadas clinicamente na mesma articulação, em um período de até 3 meses consecutivos;
- O paciente apresentar 3 sangramentos detectados clinicamente, seja de partes moles ou articulares - mesmo que em articulações diferentes, em um período de 3 meses consecutivos;
- O paciente apresentar 3 ou mais hemartroses detectadas clinicamente, enquanto estiver recebendo a mesma dosagem do concentrado de fator deficiente, em qualquer período de tempo.

O paciente deverá ser estimulado a manter a profilaxia até alcançar a maturidade física, o que ocorre, na maior parte dos pacientes, aos 18 anos de idade. Assim, a profilaxia deve ser mantida, no mínimo, até a idade de 18 anos, desde que não apresente algum dos critérios de exclusão. Ao completar 18 anos de idade, a continuidade da profilaxia primária deverá ser definida entre a equipe multiprofissional e o paciente.

O Manual de Hemofilia orienta o uso de fatores de coagulação nos casos de profilaxia voltada para procedimentos invasivos, odontológicos e em cirurgias (1).

Cabe destacar que a profilaxia primária é a modalidade terapêutica recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia (FMH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave. É considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia grave. O protocolo de profilaxia primária foi implantado no Brasil em novembro de



2011 e em maio de 2014, o Ministério da Saúde publicou o “Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave” (8, 9).

O Manual de Hemofilia publicado em 2015 pelo MS também traz orientações para terapia de reposição para as diversas situações clínicas nas hemofilias A e B: hemartrose, hemorragia intramuscular, hemorragia cervical de assoalho da língua ou face, hemorragia em retroperitônio, epistaxe, hematúria, hemorragia gastrointestinal, traumatismo crânio-encefálico, hemorragia intracraniana e hemorragia intracraniana confirmada. Existem situações clínicas (articulação-alvo, hematomas volumosos e hemorragia intracraniana) onde está recomendado o uso de profilaxia intermitente, que deve ser utilizada com o objetivo de se evitar o ressangramento ou interromper/amenizar as complicações hemorrágicas (1).

#### **4.2.1 Concentrados de fatores de coagulação para Hemofilia B**

Os concentrados de fatores de coagulação podem ser produzidos de duas maneiras, por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano), ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes). Os produtos derivados do plasma humano (pdFIX), embora sejam produzidos a partir de plasma coletado de doadores de sangue, são hoje considerados produtos seguros, devido às novas técnicas de diagnóstico, inativação viral e purificação (1). Atualmente, os FIX de origem plasmática com registro ativo junto à ANVISA são OCTANINE F® (Octapharma), IMMUNINE® (Baxter), BERININ P® (CSL Behring), FATOR IX® (Grifols) (CMED, 2016). O FIX de origem plasmática faz parte do rol de tecnologias ofertada pelo SUS para o tratamento de Hemofilia B.

Os concentrados recombinantes (rFIX) são aqueles desenvolvidos por técnicas de biologia molecular, sendo altamente purificados. Por meio dessa metodologia é possível o desenvolvimento de produtos mais elaborados, como fatores de longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos (1). Os rFIX com apresentações ativas junto à ANVISA são Elprolix® (Biogen), BeneFIX® (Pfizer) e Rixubis® 8 (Baxter) (10) (Tabela 3). O FIX de origem recombinante não é disponibilizado pelo SUS.





TABELA 3 - PROPRIEDADES DOS FATORES IX RECOMBINANTES DISPONÍVEIS NO BRASIL (BULAS BENEFIX, ELPROLIX, RIXUBIS)

Fator IX	Dose	Propriedade Farmacocinética	Apresentação	Restrição de idade dos pacientes de acordo com bula
<b>BeneFIX®</b>	Sob Demanda: dose de acordo com o peso paciente e gravidade do episódio e doença Profilaxia: 2x por semana (dose inicial 40 IU/kg)	Meia vida: 18.8 ± 5.4 hs para tratamento prévio Recuperação: requer 30% mais do produto para resolver uma hemorragia em comparação com o produto derivado do plasma	Pó liofilizado 250, 500, 1000 ou 2000 UI de uso único	Sem restrição de idade
<b>Elprolix®</b>	Sob Demanda: Dose de acordo com o peso do paciente e gravidade do episódio e doença Profilaxia: semanalmente (início 50 IU/kg)	Meia vida: 82.1 hs Recuperação: Requer aproximadamente mesmo produto para resolver uma hemorragia em comparação com o produto derivado do plasma	Pó liofilizado 500, 1000, 2000 ou 3000 UI	Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos de idade
<b>Rixubis®</b>	Sob Demanda: dose de acordo com o peso do paciente e gravidade do episódio e doença Profilaxia: duas vezes por semana (dose inicial com 50 IU/kg)	Meia vida: 26.7 ± 9.6 hs Recuperação: Requer 30% mais do produto para resolver uma hemorragia em comparação com o produto derivado do plasma	Pó ou solubilizado 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI	Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos de idade

Segundo as Diretrizes Clínicas de Manejo da Hemofilia de 2012 da Federação Mundial de Hemofilia não existe um posicionamento de preferência por tipo de concentrado – seja recombinante ou derivado de plasma - a escolha entre estas classes de produtos deve ser feita de acordo com critérios locais (8).



#### **4.2.2 Necessidade médicas não atendidas**

O demandante apresentou informações sobre necessidades médicas não atendidas relacionadas aos seguintes pontos:

O desenvolvimento rFIX reduziu a contaminação por vírus e príons, no entanto, não reduziu o desenvolvimento de inibidores ou do número de alergias ao fator reporto. Inibidores são imunoglobulinas G (IgG) que agem como anticorpos contra o fator de coagulação. Na hemofilia B é relativamente raro, em cerca de 1,9% dos pacientes, anticorpos podem se desenvolver após um paciente receber tratamento de reposição do fator, tornando a terapia ineficaz (11-13).

A terapia utilizada atualmente para hemofilia B é de curta ação e exige administração frequente, colocando uma alta carga de administração do tratamento nos pacientes. Os tratamentos episódicos atuais geralmente exigem múltiplas injeções por sangramento (14), e regimes de profilaxia atuais requerem doses frequentes de fator (três a quatro vezes por semana) para a manter os níveis mínimos de fator devido à meia vida relativamente curta de cerca de 18 horas do FIX plasmático disponível no SUS (15).

A adesão é essencial para a eficácia da tratamento profilático, pois a não adesão ao tratamento foi associada com aumento no número de episódios anuais de sangramento. Apesar de evidências robustas demonstrarem os benefícios da terapia de reposição de fator, particularmente em profilaxia e começando em uma idade jovem, existem numerosas barreiras que impedem os pacientes de iniciar ou aderir ao tratamento. Barreiras incluem questões de conveniência, falta de supervisão e de compromisso entre os pacientes adolescentesm acesso venoso difícil, custos e risco de complicações (16).

Para pacientes tratados episodicamente, um fator de longa duração com menor frequência de infusões intravenosas e menor carga de administração do tratamento pode ocasionar uma mudança para o tratamento profilático. Se o paciente optar por continuar com o tratamento episódico, fatores recombinantes de longa duração podem oferecer proteção estendida entre o intervalo das infusões (17).



## 5 A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

Alfaeftrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) é uma proteína de fusão recombinante que substitui temporariamente na coagulação o Fator IX em falta, necessário para hemostasia eficaz. Elprolix® contém a região Fc da Imunoglobulina G1 humana (IgG1), que se liga ao receptor Fc neonatal (FcRn). FcRn faz parte de um caminho que ocorre naturalmente que atrasa a degradação lisossômica das imunoglobulinas, recolocando-as de volta na circulação, e prolongando sua meia vida plasmática (18).

### 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Alfaeftrenonacogue

**Nome comercial:** Elprolix®

**Apresentação:** Pó liofilizado para solução injetável nas apresentações de 250UI, 500UI, 1000UI, 2000UI e 3000UI. O cartucho contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado acompanha 1 seringa preechida com 5 mL de diluente, 1 adaptador para frasco-ampola, 1 conjunto de infusão, 2 lenços com álcool, 2 curativos e 1 compressa de gaze.

**Detentor do registro:** Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Fabricante:** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, Alemanha.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Elprolix® (alfaeftrenonacogue) é uma proteína de fusão recombinante do fator IX de coagulaçãoFc, indicado para adultos e crianças ( $\geq 12$  anos de idade) previamente tratados, com hemofilia B (deficiência congênita de fator IX de coagulação) para:

- Controle e prevenção de episódios hemorrágicos.
- Manejo perioperatório (profilaxia cirúrgica).
- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios hemorrágicos.

ELPROLIX (alfaeftrenonacogue) não é indicado para indução de tolerância do sistema imune em pacientes com hemofilia B (ver item 5. Advertências e Precauções).

**Indicação proposta pelo demandante:** Correspondente a indicação aprovada na Anvisa.

**Posologia e Forma de Administração:** Uso intravenoso exclusivo após reconstituição.



A dose e a duração do tratamento dependerão da gravidade da deficiência do fator IX de coagulação, da localização e extensão da hemorragia, perfil farmacocinético e do estado clínico do paciente.

Para o controle e prevenção de episódios hemorrágicos, o nível de FIX requerido varia de acordo com a gravidade do sangramento. Para casos leves e moderados, recomenda-se um nível de FIX requerido entre 30 e 60 UI/dl, com repetições cada 48 horas se houver evidências adicionais de sangramento. Para casos graves, o nível de FIX requerido é de 80-100 UI/dl, com repetição após 6 a 10 horas e, então, a cada 24 horas durante os três primeiros dias. Após o terceiro dia, o intervalo entre doses pode ser estabelecido em 48 horas, até a cessação hemorrágica.

O nível de FIX requerido para o manejo perioperatório varia de acordo com o tipo de cirurgia em questão. Para cirurgias menores, o nível de FIX circulante requerido é de 50-80 UI/dl, em dose única. Se necessário, repetir após 24-48 horas até a hemorragia cessar. Em casos de cirurgias maiores, o nível de FIX circulante requerido é de 60 a 100 UI/dl, com repetição após 6 a 10 horas e, então, a cada 24 horas durante os três primeiros dias. Após o terceiro dia, o intervalo entre as doses pode ser estabelecido em 48 horas, até a cessação hemorrágica.

Para a profilaxia de rotina de prevenção e redução da frequência de episódios hemorrágicos, recomenda-se um regime posológico inicial de 50 UI/kg, uma vez por semana, ou 100 UI/kg, uma vez a cada 10 dias. O ajuste do regime baseia-se na resposta individual.

**Patente:** Número do primeiro depósito internacional da patente: PCT/US04/014064.  
Data do depósito: 06/05/2004.

O depósito foi feito em diversos países como por exemplo: Estados Unidos, Álbânia, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Lituânia, Luxemburgo, Macedônia, Monaco, Holanda, Polônia, Portugal, Romênia, República Eslovaca, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça & Liechtenstein, Turquia e Reino Unido.

Número do depósito da patente no INPI: PI0410345-9

BR112013000650-1 Depositada em 11 de Julho de 2011.

**Contraindicações:** Elprolix® (alfaeftrnonacogue) é contraindicado a pacientes que possuem histórico conhecido de reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, ao produto ou aos seus componentes. Este medicamento contém açúcar (sacarose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.



**Precauções:** Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica, incluindo anafilaxia, foram relatadas durante o uso de medicamentos de reposição do fator IX de coagulação e são possíveis com o uso de Elprolix® (alfaeftrenonacogue). O uso de Elprolix® (alfaeftrenonacogue) deve ser interrompido se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, e o tratamento adequado deve ser iniciado.

Pacientes que utilizam Elprolix® (alfaeftrenonacogue) devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores de fator IX de coagulação através de observações clínicas e exames laboratoriais adequados. A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX foi relatada durante a terapia de reposição no tratamento de hemofilia B. Se o nível de fator IX plasmático do paciente não aumentar conforme o esperado ou se a hemorragia não for controlada após a administração de Elprolix® (alfaeftrenonacogue), deve-se suspeitar da presença de um inibidor 11 (anticorpos neutralizantes), e devem ser realizados os testes adequados (ver “Testes laboratoriais de monitoramento”).

O uso de produtos contendo fator IX de coagulação foi associado ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, especialmente em indivíduos que recebem infusão contínua através de cateter venoso central. Elprolix® (alfaeftrenonacogue) deve ser administrado por infusão em bolus ao longo de vários minutos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

**Eventos adversos:** As reações adversas comuns (incidência  $\geq 1\%$ ) relatadas nos estudos clínicos foram dor de cabeça, parestesia oral e uropatia obstrutiva.



### 5.3 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação de Alfaetrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) teve como base seu preço máximo de venda ao governo isento de impostos (PMVG 0% ICMS), obtido da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando um desconto adicional de 12,36% sobre este valor, sendo proposto então R\$ 2,65 o custo por UI.

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) **	Custo unitário (custo por UI)
Elprolix® 250UI	R\$662,5	R\$935,41	R\$2,65
Elprolix® 500UI	R\$1.325,00	R\$1870,83	R\$2,65
Elprolix® 1000UI	R\$2.650,00	R\$3741,64	R\$2,65
Elprolix® 2000UI	R\$5.300,00	R\$7483,30	R\$2,65
Elprolix®3000UI	R\$7.950,00	R\$11224,94	R\$2,65

\*Preço apresentado pelo demandante.

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA acrescidos de 18% de ICMS, Secretaria Executiva CMED, [10/08/2018 - data da planilha consultada]. [acessar em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2018-08-10.pdf/b1a1c9aa-2fea-4637-98a0-98a1fd836804](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-08-10.pdf/b1a1c9aa-2fea-4637-98a0-98a1fd836804)]

Traçando um paralelo entre o cenário da hemofilia B e o cenário da hemofilia A, cabe ressaltar que o preço do fator VIII recombinante utilizado atualmente pelo SUS no tratamento da hemofilia A é igual 3,57 vezes o preço do fator VIII plasmático, de acordo com informações obtidas do Diário Oficial da União (R\$ 1,15/UI versus R\$ 0,322/UI), mesmo sendo neste caso um fator recombinante de curta duração.



## 6 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfaetrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc), para Hemofilia B, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 4.

TABELA 4 - PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE (PICO).

<b>População</b>	Pacientes com hemophilia B.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Alfaetrenonacogue – fator de coagulação IX recombinante de longa duração.
<b>Comparação</b>	Placebo e outros fatores IX recombinantes ou derivado de plasma.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde, adesão e desfechos econômicos.
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos econômicos.

**Pergunta:** O uso do Alfaetrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) é eficaz e seguro para controlar e prevenir episódios de sangramento em indivíduos com hemofilia B quando comparado às opções disponíveis atualmente para tratamento desta patologia ?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas pelo demandante estratégias de busca nas bases de dados Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, MEDLINE via Pubmed, *The Cochrane Libray*, Literatura Latino-america e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre de Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. A estratégia de busca dos estudos selecionados pelo demandante se encontra no Anexo 1 .

O demandante selecionou nove publicações, e como critérios de elegibilidade foram incluídos artigos completos com meta-análises, RS's, ensaios clínicos, estudos observacionais,



avaliações econômicas, envolvendo pacientes que utilizassem Elprolix® (Alfaeftrenonacogue) e que faziam comparação direta ou indireta com placebo ou outros fatores de reposição do FIX, sem restrição de desfechos.

Nenhum estudo de avaliação econômico foi selecionado pelo demandante.

Como critérios de qualidade, o demandante adotou os questionários adaptados para o português técnico-científico que constam nas Diretrizes Metodológicas: Diretrizes de Elaboração de Parecer Técnico-Científico recomendados para cada tipo de estudos (Anexo 2).

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou inadequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca e os estudos incluídos. Com o objetivo de realizar um levantamento de evidências focado na comparação do Alfaeftrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) com a opção disponível no SUS, o fator IX plasmático, foi realizada nova estratégia de busca baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO e pergunta abaixo:

TABELA 5 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) .

<b>População</b>	Pacientes com hemofilia B.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Alfaeftrenonacogue – fator de coagulação IX recombinante de longa duração.
<b>Comparação</b>	Outros fatores derivados de plasma.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde, adesão e desfechos econômicos.
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos econômicos.

**Pergunta:** O uso do Alfaeftrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) é tão eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Hemofilia B quando comparado ao fator IX derivado de plasma disponível no SUS?

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até julho de 2018 (10/08/2017) nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e Cochrane Library.





TABELA 6 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

Bases Eletrônicas	Estratégias de Busca	Recuperados	Selecionados
<b>MEDLINE (PUBMED)</b>	((((((((((((((((((hemophilia b[MeSH Terms]) OR bs, hemophilia) OR hemophilia bs) OR deficiency, factor IX) OR deficiencies, factor IX) OR hemophilia b leyden) OR hemophilia b AND (M)) OR plasma thromboplastin component deficiency) OR f9 deficiency) OR deficiencies, f9) OR haemophilia b) OR hemophilia b)) OR christmas disease)))) AND (((((((((((((((Factor IX[MeSH Terms]) OR factor IX) OR factor nine) OR christmas factor) OR factor IX fraction) OR plasma thromboplastin component) OR blood coagulation factor IX) OR factor IX complex) OR factor 9) OR coagulation factor IX) OR factor IX, coagulation)))) AND recombinant	585	0
<b>LILACS</b>	(mh:(Hemophilia B)) OR (tw:(Bs, Hemophilia)) OR (tw:(Hemophilia Bs)) OR (tw:(Deficiency, Factor IX)) OR (tw:(Deficiencies, Factor IX)) OR (tw:(Factor IX Deficiencies)) OR (tw:(Hemophilia B(M))) OR (tw:(Hemophilia Bs (M))) OR (tw:(Haemophilia B)) AND (mh:(Factor IX)) OR (tw:(Factor Nine)) OR (tw:(Factor IX Fraction)) OR (tw:(Blood Coagulation Factor IX)) OR (tw:(Factor IX Complex)) OR (tw:(Coagulation Factor IX)) OR (tw:(Factor IX, Coagulation)) AND (tw:(recombinant))	5	0
<b>EMBASE</b>	((('hemophilia b' OR (blood AND clotting AND factor AND 9 AND deficiency) OR (blood AND clotting AND factor AND ix AND deficiency) OR (christmas AND disease) OR (congenital AND blood AND clotting AND factor AND ix AND deficiency) OR (haemophilia AND b)) AND 'blood clotting factor 9' OR (antihaemophilic AND factor AND b) OR (antihemophilia AND b) OR (blood AND clotting AND factor AND ix)) AND recombinant AND blood AND clotting AND factor AND 9 OR (eftrenonacog AND alfa) OR 'eftrenonacog alpha'/exp OR 'eftrenonacog alpha' OR (eftrenonacog AND alpha)) AND ('alprolix'/exp OR alprolix) AND ('plasma'/exp OR plasma)	447	0
<b>COCHRANE LIBRARY</b>	#1 MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees #2 "hemophilia B":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 Hemophilia Bs:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 Hemophilia B (M):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21	0



---

#5 {or #1-#4} #6 MeSH Descriptor: [Factor IX] explode all trees #7 Factor Nine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 Christmas Factor:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 Factor IX Fraction:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 {or #6-#9} #11 recombinant:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12 #5 and #10 #13 #11 and #12

---

Foram encontrados 1058 artigos nas bases de dados pesquisadas mas nenhum estudo foi selecionado pelos seguintes motivos: estudos sem grupo controle, estudos que utilizam outros comparadores, estudos que comparam diferentes regimes de administração (profilaxia vs. Demanda; doses diferentes) para o mesmo medicamento, estudos referentes a outros fatores de coagulação, estudos com desfechos de farmacocinética e farmacodinâmica e revisões narrativas.

Assim, nenhum estudo foi incluído considerando os critérios de comparabilidade do Alfaeftrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) com a alternativa disponível atualmente no SUS para tratamento de hemofilia B (pdFIX).



### 6.3 Evidência Clínica

Os estudos apresentados pelo demandante avaliaram o uso de rFIXFc sem comparador, comparado a outros rFIX, comparando esquemas diferentes de administração (sob demanda, profilaxia de rotina e profilaxia cirúrgica), diferentes doses, desfechos farmacocinética e farmacodinâmica e comparado a FIX não específicos. O desfechos primários avaliados foram farmacocinética, eficácia, segurança, regime de dosagem, perda de sangue total, transfusões, desenvolvimento de inibidores, qualidade de vida relacionada a saúde, frequência de injeções prescritas, taxa anual de sangramento e taxa anual de consumo de fatores. Os principais resultados estão resumidos na Tabela 7 .

Apesar dos estudos demonstrarem a eficácia e segurança do Elprolix® (Alfaeftronacogue) em diminuir a taxa anualizada de sangramentos, reduzir o consumo de fator IX devido a redução de infusões, não desenvolvimento de inibidores e menores eventos adversos, não foi apresentado nenhum estudo que comparasse os fatores IX plasmático e Alfaeftronacogue (Elprolix® - rFIXFc), o que impossibilita fazer qualquer consideração de superioridade, inferioridade ou igualdade entre as tecnologias.



TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE.

ESTUDO / LOCAL DO ESTUDO	DESENHO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO E COMPARADOR	DESFECHOS	RESULTADOS
<b>Shapiro et al., 2012 (19)</b>  EUA, China e Suécia.	Ensaio clínico, fase 1/2ª, aberto com escalonamento de dose.	Homens ≥ 18 anos com Hemofilia B e no mínimo 150 dias de exposição a FIX.	Cada paciente recebeu doses de rFIXFc de 1; 5; 12,5; 25; 50 ou 100 UI/Kg em intervalos semanais, a cada 10 dias ou a cada 2 semanas.	Segurança e farmacocinética.	Nenhum paciente desenvolveu inibidores ou alergias contra rFIXFc. O rFIXFc obteve uma meia vida e tempo de residência (quantidade média de tempo que uma partícula reside em um sistema em particular) 3 vezes maior que rFIX. A depuração plasmática de rFIXFc foi aproximadamente 2,6 vezes menor que os previamente relatados para rFIX.
<b>Limitações:</b> Número pequeno de pacientes; perda de participantes ao longo do estudo; ausência de cegamento, sem grupo controle.					
<b>Powell et al., 2013 (20)</b>  Estudo B-LONG EUA, Reino Unido, Brasil, África do Sul, Índia, Austrália e China.	Ensaio clínico, fase 3, não randomizado e aberto.	123 Homens ≥ 12 anos com Hemofilia B grave que receberam no mínimo 100 injeções de FIX que estivessem sob tratamento profilático ou com 8 sangramentos no ano anterior.	Grupo 1: Doses profiláticas iniciadas com 50 UI/Kg com reajuste conforme necessário. Grupo 2: Doses profiláticas de 100 UI/Kg com intervalo de 10 dias com doses ajustadas conforme necessário. Grupo 3: Doses ajustáveis de 20 a 100 UI/Kg de acordo com episódios de sangramento. Grupo 4:	Medidas farmacocinéticas, eficácia e segurança.	O rFIXFc demonstrou uma meia vida mais longa em comparação com rFIX. Nenhum paciente desenvolveu inibidores contra rFIXFc. Nos grupos 1, 2 e 3, 90,4% dos episódios de sangramento foram resolvidos com apenas uma injeção. Todos os pacientes que receberam o tratamento profilático de rFIXFc obtiveram reduções na taxa anual de sangramentos. Hemostasia foi relatada como excelente ou boa nas principais cirurgias.



				Doses apenas durante período perioperatório.	
<b>Limitações:</b> Estudo parcialmente randomizado, ausência de cegamento, sem grupo controle.					
<b>Powell et al., 2015(1) (21)</b>	Análise <i>post-hoc</i> de Powell et al., 2013.	O mesmo que Powell et al., 2013 (20). (n=12)	Uso de rFIXFc com dose determinada pelo investigador.	Eficácia, dosagem de rFIXFc, consumo de rFIXFc, perda de sangue total, transfusões e episódios de sangramento.	A hemostasia foi classificada nas cirurgias maiores como excelente (n=13) ou boa (n=1). Na maioria das cirurgias, a hemostasia (85%) foi mantida desde a dose da pré-cirurgia até o final da cirurgia com uma única infusão, melhorando a conveniência e eficiência. A perda de sangue foi consistente com cirurgias semelhantes de indivíduos sem hemofilia.
<b>Limitações:</b> Pequeno número de indivíduos e diferenças de tratamento devido ao padrão de atendimento local.					
<b>Powell et al., 2015(2) (22)</b>	Análise <i>post-hoc</i> de Powell et al., 2013.	O mesmo que Powell et al., 2013 (20). (n=39)	Trinta e nove indivíduos do B-LONG (20), previamente tratados profilaticamente, receberam profilaxia semanal com rFIXFc 50 UI/Kg (intervalo fixo) ou doses profiláticas de 100 UI/Kg com intervalo de 10 dias (dose fixa)	Regime de dosagem, consumo semanal de FIX e TAS.	Antes do estudo, a maioria dos indivíduos (69,2%) recebeu infusões de FIX duas vezes por semana; no estudo, os indivíduos receberam rFIXFc uma vez a cada 1-2 semanas com reduções de 30-50% no consumo semanal. As médias estimadas de TAS no estudo foram menores do que as estimadas pré-estudo. Modelos previram que rFIXFc administrado 50 UI/Kg semanalmente e 100 UI/Kg a cada 10 dias manteria níveis



mínimos de FIX  $\geq$  1 UI/dl em 95,4% e 89,2% dos indivíduos, respectivamente.

**Limitações:** Número limitado de pacientes; dados pré-estudo foram baseados no relato de pacientes; alocação desigual de pacientes que receberam FIX plasmático profilático pré-estudo à profilaxia semanal no estudo, provavelmente por preferências regionais e individuais dos pacientes.

**Fisher et al., 2017  
(23)  
Estudo KIDS B-  
LONG**

Austrália, China,  
Irlanda, Holanda,  
África do Sul,  
Reino Unido e  
EUA.

Ensaio clínico,  
fase 3, não  
randomizado e  
aberto.

Trinta pacientes < 12  
anos com hemofilia B  
previamente  
tratados.

Profilaxia com rFIXFc  
(50-60 UI/Kg) uma vez  
por semana com ajustes  
da dose ( $\leq$  100 UI/Kg por  
infusão) ou frequência  
de dosagem (até duas  
vezes por semana),  
conforme necessário. Os  
ajustes de doses  
subsequentes basearam-  
se nos resultados  
farmacocinéticos de  
rFIXFc dos pacientes, no  
nível mínimo de FIX e no  
perfil de sangramento  
clínico. A frequência  
mínima de dosagem  
permitida foi uma vez  
por semana.

Desfechos primários:  
desenvolvimento de inibidores.  
Desfechos secundários:  
farmacocinético, TAS, TAS articular  
espontânea, número de infusões e  
dose necessária para resolver um  
sangramento, tempo desde a última  
infusão de rFIXFc até um episódio de  
sangramento, avaliação da resposta  
ao tratamento e consumo total  
anualizado de rFIXFc para prevenção  
e tratamento de episódio de  
sangramento.

Nenhum paciente desenvolveu  
inibidores de rFIXFc e o  
tratamento foi bem tolerado.  
Dez (33%) dos 30 pacientes não  
relataram sangramentos e 19  
(63%) não relataram  
sangramento articular no  
estudo. A maioria (75%) dos  
episódios hemorrágicos foi  
resolvido com 1 infusão, 88,7%  
das respostas foram  
classificadas com  
excelente/boa. A resposta  
hemorrágica para pequenas  
cirurgias foi avaliada como  
excelente para todos os  
procedimentos. A mediana de  
TAS foi de 2,0 (0-3,1) no geral e  
0 (0-0) para sangramento  
articulares espontâneos. Dez  
(33%) dos 30 pacientes não  
relataram sangramento e 19  
(63%) não relataram



sangramento articular no estudo.

**Limitações:** Desenho do estudo (aberto, não randomizado), pequeno tamanho amostral, ausência de comparação direta com outros tratamentos.

**Wyrwich et al., 2015 (24)**

EUA, França, Polônia, Brasil, Reino Unido e Austrália.

Estudo para validação de questionário de qualidade de vida.

Mesma população do estudo B-LONG.

Mesmos do estudo B-LONG

Obtenção de definições apropriadas para “responder para QVRS”, ou seja, uma melhora mínima clinicamente significativa para dois domínios de Haem-A-Qol que refletem deficiências chaves, “Saúde Física”, “Esporte e Lazer” e “Pontuação Total de Haem-A-Qol”.

Uma redução de 10 pontos nos domínios “Saúde Física” e “Esporte e Lazer”, e uma redução de 7 pontos na “Pontuação Total” foram considerados como os limites para “responder” mais indicativos do benefício da QVRS, ou seja, foram considerados estimativas razoáveis de mudanças significativas ao longo de 6 meses.

**Limitações:** Pequeno tamanho amostral.

**Wyrwich et al., 2016 (25)**

EUA, França, Polônia, Brasil, Reino Unido e Austrália.

Estudo de avaliação de qualidade de vida.

Mesma população do estudo B-LONG.

Mesmos do estudo B-LONG

Qualidade de vida relacionada a saúde.

Para o braço de profilaxia semanal, reduções significativas foram encontradas a partir da linha de base, na semana 26, de  $-6,5 \pm 8,7$  ( $p= 0,0001$ ) para a “Pontuação Total”,  $-12,9 \pm 17,6$  ( $p< 0,0001$ ) para o domínio “Saúde Física” e  $-12,9 \pm 21,2$  ( $p= 0,0039$ ) para o domínio “Esporte e Lazer”. De forma geral, estas melhoras foram observadas tanto na profilaxia pré-estudo como nos braços episódicos pré-estudo. No braço de profilaxia com intervalos individualizados, foi encontrada uma



redução significativa nas pontuações na semana 26 em comparação á linha de base para o domínio “Saúde Física”, -  $15,8 \pm 13,2$  ( $p= 0,0010$ ). 44,1% dos participantes na profilaxia semanal e 41,7% dos participantes no intervalo de profilaxia individualizada braço foram definidos como respondedores para “Pontuação Total”. Quanto aos domínios “Saúde Física” e “Esporte e Lazer” respectivamente, 57,9% e 56,7% dos sujeitos do grupo de profilaxia semanal e 69,2% e 44,4% dos indivíduos do grupo de profilaxia com intervalos individualizados foram definidos como respondedores.

**Limitações:** Pequeno tamanho amostral e ajustes estatísticos para realização de múltiplas comparações.

<b>Pasi et al., 2017 (26) Estudo B-YOND</b>	Estudo de extensão aberto, não randomizado.	116 pacientes previamente tratados com hemofilia B ( $\leq 2$ UI/dl de atividade endógena FIX) que completaram os estudos B-LONG e KIDS B-LONG.	rFIXFc em profilaxia semanal, profilaxia individualizada e profilaxia modificada.	Desenvolvimento de inibidores e TAS.	<ul style="list-style-type: none"><li>A taxa estimada de incidência de inibidores foi de 0,0% (IC 95% 0,0%-3,1%). As TAS medianas foram baixas em todos os regimes de profilaxia: Semanal (&lt;6 anos - 0 / 6 a &lt;12 - 2,7 / <math>\geq 12</math> anos - 2,3), Individualizada (<math>\geq 12</math> anos - 2,3</li></ul>
---	---	---	---	--------------------------------------	---





Kong, Índia, Japão e  
Africa do Sul.

/ 6 a <12 - 2,4) e modificado  
(≥ 12 anos: 2,4).

**Limitações:** Desenho do estudo (aberto, não randomizado), pequeno tamanho amostral.

**lorio et al., 2017  
(27)**

Comparação  
indireta de  
produtos rFIX  
convencionais  
versus rFIXFc.

Pacientes  
previamente  
tratados, com  
hemofilia B grave  
(FIX ≤2 UI/dl de  
atividade endógena).

rFIX e rFIXFc.

Frequencia de injeções prescritas,  
TAS e taxas de consumo de fatores a  
partir de estudos clínicos.

Injeções semanais de rFIXFc resultaram  
em TAS semelhantes e consumo de fator  
semanal significativamente melhor em  
comparação com produtos rFIX  
convencionais mais frequentemente  
injetados.

**Limitações:** Estudo de comparação indireta.



## 6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade avaliando-se o modelo de Markov desenvolvido em Microsoft Excel® para simular os custos e desfechos associados ao tratamento da hemofilia B com Alfaeftronacogue (Elprolix® - rFIXFc) ou pdFIX (fator IX plasmático), que consistiu de 2 estados de transição onde os pacientes tratados com um dos comparadores citados acima estão sujeitos a um risco anual de sangramento, que varia dependendo do fator IX utilizado, ou morte.

O modelo assumiu que os efeitos do tratamento medidos pela taxa anualizada de sangramentos, persistiam por toda a duração da análise e determinariam as mudanças do escore de Pettersson, um escore radiológico indicador do estado das articulações, que mede o grau de comprometimento articular dos pacientes devido aos sangramentos consequentes da hemofilia B. O horizonte temporal considerado na análise foi *lifetime*, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 70 anos.

Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 2 abaixo.

QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	<b>Adequado.</b>
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	rFIXFc (Elprolix®) versus pdFIX.	<b>Adequado.</b>
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com hemofilia B em profilaxia e alguns pacientes tratados sob demanda.	<b>Adequado:</b> A indicação de bula registrada na ANVISA corresponde a população da análise.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Número de sangramentos evitados.	<b>Adequado.</b>
5. Horizonte temporal	70 anos ( <i>Lifetime</i> )	<b>Adequado.</b>
6. Taxa de desconto	5% para custos e desfechos.	<b>Adequado:</b> Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômicas do Ministério da Saúde.

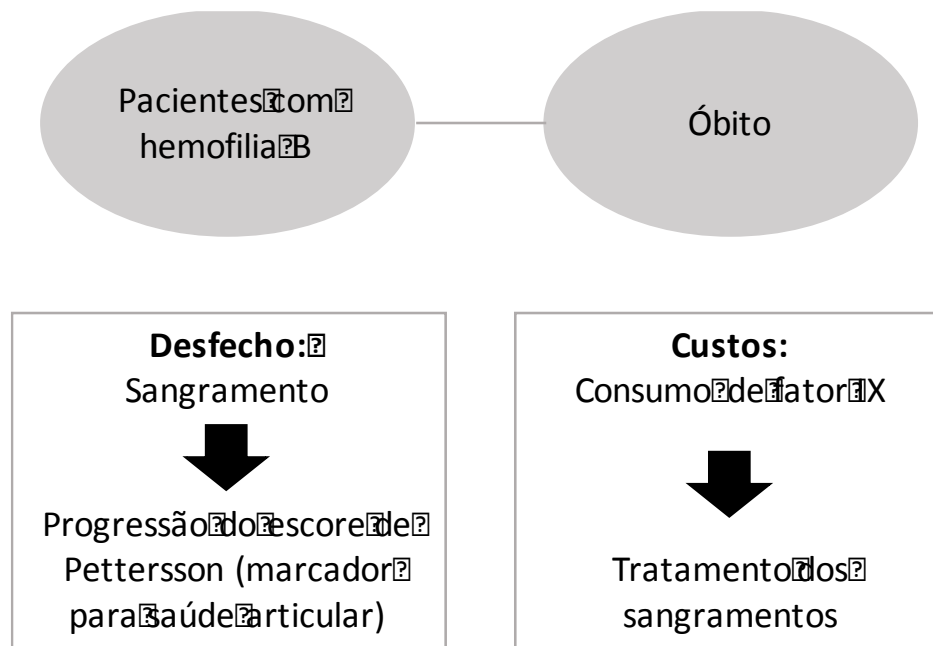


<b>7. Perspectiva da análise</b>	Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.	<b>Adequado:</b> Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
<b>8. Medidas da efetividade</b>	Taca anualizada de sangramentos.	<b>Adequado.</b>
<b>9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não se aplica.	<b>Não se aplica:</b> Não se trata de uma avaliação de custo-utilidade.
<b>10. Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Os recursos de saúde considerados se referem aos custos por UI de FIX associados ao tratamento e os custos de infusão.	<b>Adequado.</b>
<b>11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real.	<b>Adequado.</b>
<b>12. Método de modelagem</b>	Modelo de Markov com ciclos anuais para a estimativa dos custos e desfechos do tratamento.	<b>Adequado:</b> Consistente com caráter de progressão da doença.
<b>13. Pressupostos do modelo</b>	Os pacientes iniciam o modelo com hemofilia B, recebendo rFIXFc (Elprolix®) ou pdFIX, e estão sujeitos a um risco anual de sangramento, que varia dependendo do fator IX utilizado, afetando o escore de Pettersson (marcador para a saúde articular), o óbito também foi considerado ao longo da análise.	<b>Adequado.</b>
<b>14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Foi adotada apenas análises de sensibilidade univariadas.	<b>Inadequado:</b> A análise de sensibilidade poderia ter sido melhor explorada.



O demandante construiu o modelo de custo-efetividade principalmente com os resultados de eficácia dos estudos Monahan *et al.*, 2010 (28), Powell *et al.*, 2015 (22), Fischer *et al.* 2017 (23) e Powell *et al.*, 2013 (20), mas nenhum desses estudos avaliou comparativamente rFIX versus pdFIX.

FIGURA 2 - ESTRUTURA DO MODELO ECONÔMICO ELABORADO PELO DEMANDANTE.



Fonte: Dossiê do demandante.

Os custos por unidade internacional de FIX considerados no modelo para cada comparador estão apresentados na tabela abaixo:

TABELA 8 - CUSTO UNITÁRIO DOS COMPARADORES INCLUÍDOS NA ANÁLISE

Fatores IX	Custos por UI	Fonte
Plasmático	R\$ 0,57	Portal Transparência/ComprasNet2016
Elprolix® (Alfaeftronacogue)	R\$ 2,65	Preço proposto pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante.

Além disso, foi considerado o custo unitário de aplicação do fator IX, obtido do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP), igual a R\$ 5,39 por infusão.

O cálculo das doses anuais totais por quilograma consumidas por pacientes tratados profilaticamente com pdFIX ou rFIXFc incluiu o consumo de fator para a profilaxia, considerando 100% de adesão – 52 semanas em um ano – e também o consumo do mesmo para tratamento dos episódios de sangramento, como apresentado na tabela abaixo:



TABELA 9 - CONSUMO ANUAL TOTAL DE FATOR IX POR QUILOGRAMA EM PACIENTES TRATADOS PROFILATICAMENTE.

Fatores	Manejo de sangramentos			Consumo em profilaxia		
	Taxa de sangramento anual	Infusões por sangramento	Dose por administração (UI/Kg)	Infusões por semana	Dose por administração (UI/kg)	Dose anual total (por kg)
Plasmático	5,13	4,39	81,4	2,11	30	5.467,98
Elprolix® (Alfaftrenonacogeu)	2,89	1,11	49,6	1	30	2.759,11

Fonte: Dossiê do demandante.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 7.437,00 por sangramento evitado (Tabela 6).

TABELA 10 - RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

Desfechos	Elprolix® (Alfaftrenonacogeu)	Plasmático	Incremental
Custo da profilaxia	R\$6.048.370	R\$1.818.845	R\$4.229.525
Custos de sangramento	R\$370.004	R\$4.261.106	-R\$3.891.101
Custos Totais	R\$6.418.374	R\$6.079.951	R\$338.424
Número de sangramentos	58,70	104,21	-45,51
RCEI	-	-	R\$7.437

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

Fonte: Dossiê do demandante.

Foi analisado ainda o impacto final no escore de Pettersson para pacientes tratados com rFIXFc ou pdFIX, como apresentado na Tabela.

TABELA 11 - ESCORE DE PETERSSON FINAL APÓS TRATAMENTO.

	Elprolix® (alfaftrenonacogeu)	Fator IX plasmático	Incremental
Escore Pettersson médio final	14,50	21,50	-7,00

Fonte: Dossiê do demandante.

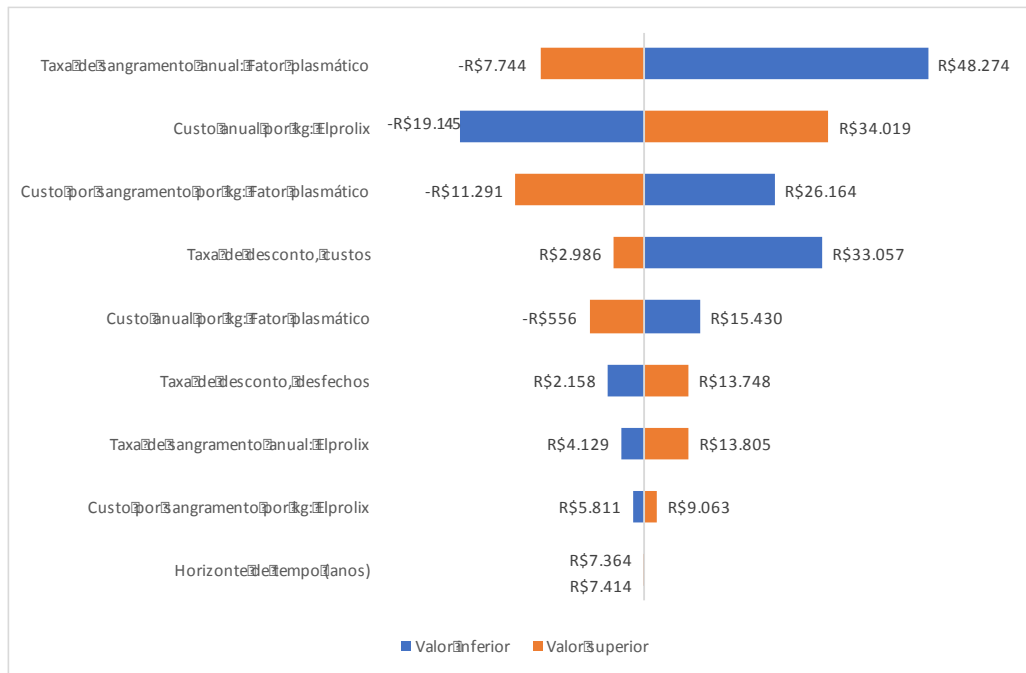
O uso de rFIXFc resultaria, portanto, em menor dano articular para os pacientes tratados em longo prazo.

O demandante também realizou análise de sensibilidade univariada, sendo os parâmetros Taxa de sangramento anual: Fator plasmático; Custo anual por kg: Elprolix; Custo por sangramento por kg: Fator plasmático; Taxa de desconto, custos; Custo anual por Kg: Fator



plasmático; Taxa de desconto, desfechos e Taxa de sangramento anual: Elprolix os que mais impactaram nos RCEI apresentados (Figura 4).

FIGURA 3 - DIAGRAMA DE TORNADO



Fonte: Dossiê do demandante.

### Limitações:

Primeiramente, os dados de eficácia foram extraídos de estudos que não avaliaram fator IX plasmático, o que impossibilita a interpretação correta da análise econômica. Assim, os elaboradores assumiram que os pacientes tratados profilaticamente com fator IX plasmático apresentariam a mesma taxa de sangramento que aqueles tratados com Benefix™ (alfanonacogue) de forma profilática, o que é considerado inadequado.

Nenhum estudo que apontasse tal equivalência de eficácia entre Benefix™ (alfanonacogue) e fator IX plasmático foi apresentado.

Os custos incluídos na análise foram os diretos com rFIXFc, não incluindo custos tal como complicações, eventos adversos, o impacto em cuidadores e os custos de estoque e distribuição em função do menor volume de armazenamento demandado por rFIXFc em comparação aos fatores de curta ação.

A análise de sensibilidade dos resultados foi pouco explorada, a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta



incerteza foi feita apenas por análise univariada. Outros métodos de análise poderiam ter sido aplicados para explicar e demonstrar as fragilidades do modelo.

### **6.5 Análise de Impacto Orçamentário**

O demandante apresentou o cálculo de impacto orçamentário para inclusão do rFIXFc para tratamento de pacientes com hemofilia B. Foram considerados apenas os custos de tratamento com rFIXFc e com fator IX plasmático, por UI.

Para o cálculo da população elegível foram utilizados dados do relatório do Ministério da Saúde de Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil de 2015. De acordo com este relatório, 1.948 pacientes com hemofilia estavam sendo acompanhados no Brasil em 2015. Este mesmo valor foi considerado para o ano de 2018, excluindo o número estimado de pacientes que desenvolveram inibidores (1,69%), sendo então elegíveis 1.915 pacientes e a partir de então, um crescimento de 3% ao ano.

Os percentuais de pacientes elegíveis pediátricos e adultos com diferentes gravidades da doença que realizam tratamento sob demanda ou profilático no SUS foram definidos de forma que o número de pacientes tratados e os totais de unidades consumidos pelos pacientes fossem coerentes com os valores reportados pelo Perfil de coagulopatias do Ministério da Saúde de 2015. Pode-se observar pelo resultado da análise que o total de pacientes tratados pela estimativa realizada foi de 1.375 pacientes.

Para o tratamento profilático, foi considerado um *market-share* de 10% para rFIXFc no primeiro ano após incorporação, aumentando gradativamente até atingir 30% 5 anos após a incorporação. Para o tratamento sob demanda, foi considerado que a participação de mercado de rFIXFc iniciaria em 2% em 2017 e chegaria a 10% em 2021.

No cenário atual, considerou-se que 100% dos pacientes estariam sendo tratados com pdFIX - fator IX plasmático, por ser o único disponível no SUS.

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental estimado com a incorporação do rFIXFc ao SUS foi projetado em R\$ 8,7 milhões no primeiro ano após a incorporação e R\$ 95,2 milhões acumulados em 5 anos para atender apenas 30% dos pacientes no cenário.



TABELA 12 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO ELPROLIX® (EM REAIS)

Cenários	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Cenário referência</b>	65.436.794	67.399.898	69.421.895	71.504.552	73.649.689
<b>Plasmático</b>	65.436.794	67.399.898	69.421.895	71.504.552	73.649.689
<b>Elprolix®</b>	0	0	0	0	0
<b>Cenário projetado</b>	74.126.559	61.611.828	88.165.904	95.716.275	103.640.319
<b>Plasmático</b>	61.611.828	61.140.290	60.585.010	59.941.387	59.204.620
<b>Elprolix®</b>	12.514.732	19.833.870	27.580.894	35.774.888	44.435.699
<b>Impacto orçamentário</b>	8.689.765	13.574.262	18.744.009	24.211.723	29.990.631

#### Limitações:

Existe uma incerteza nos dados de estimativa da população, o dado retirado do relatório do Ministério da Saúde de Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil de 2015 não reflete o número atual de pacientes com hemofilia B e nenhuma projeção ou ajuste foi feito para tentar minimizar possíveis erros amostrais.

O demandante estimou a população com um market-share inicial de 10% para tratamento profilático e 2% para o tratamento sob demanda, o que pode ter subestimado a população elegível e a taxa de difusão da tecnologia. As necessidades médicas não atendidas atualmente seriam minimizadas, tendo em vista que a adesão ao tratamento pelo pacientes que utilizam rFIXFc é maior, podendo também impactar positivamente na qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, Alfaeftrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) é considerado uma alternativa atraente.

Os custos indiretos potencialmente impactados pela incorporação de rFIXFc ao SUS não puderam ser quantificados segundo o demandante e não foram incluídos na análise, tal como sangramentos evitados com base em maior adesão ao tratamento, o impacto em cuidadores e custos de estoque e distribuição em função do menor volume de armazenamento demandado por rFIXFc em comparação aos fatores de curta ação.





Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

#### **6.6 Avaliação por outras agências de ATS**

Não foram encontradas avaliações do rFIXFc para o tratamento de hemofilia B nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália).

O CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá) em fevereiro de 2016 após análise comparativa de custos de tratamento e impacto orçamentário concluiu que diante das incertezas de evidências sob a superioridade ou igualdade de Alfaetrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) frente aos alternativas Benefix™ (alfanonacogue) e fator IX plasmático, uma redução de preço seria necessário para justificar o financiamento da tecnologia.

#### **6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico**

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para controlar ou prevenir episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B. Utilizaram-se os termos “Factor IX deficiency”, “Hemophilia B”, “Factor IX”, “Hemophilia B”, “prothrombin complex concentrates” e “Factor 9”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o fator IX de coagulação recombinante, tecnologia objeto de análise deste relatório. Também não foram considerados estudos com fator IX de coagulação derivado de plasma humano pois já está disponível no SUS para tratamento da hemofilia B.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas três tecnologias para controlar ou prevenir episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B. (Quadro 3).



**QUADRO 3 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA CONTROLAR OU PREVENIR EPISÓDIOS DE SANGRAMENTO EM PACIENTES COM HEMOFILIA B.**

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para controlar ou prevenir episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B.
Oligonucleotídeo sintético siRNA de cadeia dupla dirigido contra o mRNA da antitrombina e com ligação covalente a um ligante contendo três resíduos de Nacetilgalactosamina (Fitusiran®)	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	• Fase 3 <sup>1</sup>	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2014) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2013)
Vetor viral adeno-associado contendo gene variante de fator IX (PF06838435/SPK9001) (Fidanacogene elaparvovec®)	Estimulador do gene F9	Intramuscular	• Fase 3 <sup>2</sup>	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2001)
Vetor viral adeno-associado contendo o gene do factor IX humano (Lanacogene vosiparvovec®)	Estimulador do gene F9	Intravenosa	• Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA</u> <u>Sem registro</u> <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2013) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2011)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.  
**Atualizado em: 21/8/2018.**



## 6.8 Considerações gerais

A hemofilia B é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator IX. Tal deficiência deve-se a uma mutação no gene codificante do FIX presente no cromossomo X, e afeta cerca de 1.948 indivíduos, segundo dados de 2015 do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil (1).

A apresentação clínica caracteriza-se por episódios frequentes de sangramentos, que podem ocorrer em articulações (hemartrose) e músculos, ou ainda serem intracranianos, gastrointestinais ou de pescoço/garganta. A hemartrose é a forma de sangramento mais comum, representando cerca de 70 a 80% dos episódios de sangramento (1).

A hemofilia não possui cura e por isso requer tratamento durante toda a vida do indivíduo. O objetivo do tratamento é prevenir ou tratar os episódios de sangramento, de maneira a evitar a artropatia hemofílica e outras complicações. As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático (1).

Atualmente, o SUS disponibiliza como tratamento para coagulopatias 10 produtos pró-coagulantes, entre eles o fator IX derivado de plasma humano (pdFIX). Esta forma de tratamento está ligada a limitações como: curta meia-vida, com necessidade de múltiplas aplicações, o que impacta negativamente na adesão (16); desenvolvimento de inibidores durante o tratamento; contaminação potencial por vírus e príons (11-13).

Os estudos apresentados pelo demandante demonstram a eficácia e segurança do Alfaetrenonacogue (Elprolix® - rFIXFc) em diminuir a taxa anualizada de sangramentos, reduzir o consumo de fator IX devido a redução de infusões, não desenvolvimento de inibidores e menor incidência de eventos adversos. Entretanto, não foi apresentado nenhum estudo que comparasse os fatores IX plasmático e rFIXFc, o que impossibilita fazer qualquer consideração de superioridade, inferioridade ou igualdade entre as tecnologias.

São necessárias novas evidências para melhor compreensão dos benefícios clínicos do rFIXFc quando comparado as alternativas disponíveis atualmente no SUS.

A partir da análise de custo-efetividade conduzida, o demandante demonstrou que no horizonte temporal de 70 anos o tratamento profilático de pacientes com hemofilia B com rFIXFc resultou em uma RCEI de R\$ 7.437,00 por sangramento evitado, quando comparado com fator IX plasmático. O modelo possui limitações em sua interpretação, pois o demandante



assumiu que a eficácia do Benefix™ (alfanonacogue) e do fator IX plasmático seriam equivalentes, mas nenhum estudo que comprove a suposição foi apresentado.

De acordo com a análise de impacto orçamentário submetida, considerando um *market-share* de 30% em 5 anos, a inclusão do rFIXFc no SUS proporcionará um valor incremental de R\$8,7 milhões no primeiro ano e de R\$95,2 milhões no acumulado de 5 anos para atender apenas 30% dos pacientes no cenário de tratamento. O modelo possui limitações quanto à estimativa da população, estimativa de difusão da tecnologia muito subestimada e a previsão de custos, que pode estar subestimando seus resultados.

### **6.9 Recomendação preliminar da CONITEC**

O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 07 de novembro de 2018, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do Elprolix® (alfaeftreronacogue) para tratamento de pacientes com hemofilia B. Considerou-se que há incerteza a respeito da eficácia do medicamento quando comparado as opções de tratamento já disponíveis no SUS, além disso a análise econômica apresentada e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações importantes que atribuíram elevada incerteza quanto as estimativas reais de custo-efetividade e de impacto orçamentário.



## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed; 2015.
2. BLANCHETTE, V. S. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014
3. Nazeef, M.; Sheehan, J.P. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*. V. 7, p. 27-38, 2016.
4. White, G.C.; Rosendaal, F.; Aledort, L.M.; Lusher, J.M.; Rothschild, C.; Ingerslev, J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. v. 85, n. 3, p.560,2001.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias. 1ª ed; 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006.
8. SRIVASTAVA, Alok et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, v. 19, n. 1, p. e1-e47, 2013.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 364, de 6 de maio de 2014. Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave .Acesso em 10 de julho de 2018. Disponível em: < [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo\\_cop0019\\_19\\_11\\_2013.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_cop0019_19_11_2013.pdf)>.
10. CMED, 2016. Acesso em 10 de julho de 2018. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>.
11. CARNEIRO, J. D. A. et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the São Paulo–Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*, v. 23, n. 5, p. 682-688, 2017.
12. WEBERT, K. E. et al. Low prevalence of inhibitor antibodies in the Canadian haemophilia population. *Haemophilia*, v. 18, n. 3, p. e254-e259, 2012.
13. DARBY, Sarah C. et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 2, n. 7, p. 1047-1054, 2004.
14. POWELL, Jerry S. et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*, p. blood-2011-09-382846, 2012.
15. SHAPIRO, Amy D. et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*, p. blood-2011-07-367003, 2011.
16. THORNBURG, Courtney D. Prophylactic Factor Infusions for Patients with Hemophilia: Challenges with Treatment Adherence. *Journal of Coagulation Disorders*, v. 2, n. 1, 2010.
17. PETERS, Robert T. et al. Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*, p. blood-2009-08-239665, 2010.
18. BULA DO ELPROLIX



19. SHAPIRO, Amy D. et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. **Blood**, p. blood-2011-07-367003, 2011.
20. POWELL, Jerry S. et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 24, p. 2313-2323, 2013.
21. POWELL, Jerry S. et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXF c) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. **British journal of haematology**, v. 168, n. 1, p. 124-134, 2015.
22. POWELL, Jerry et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. **British journal of haematology**, v. 168, n. 1, p. 113-123, 2015.
23. FISCHER, Kathelijn et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. **The Lancet Haematology**, v. 4, n. 2, p. e75-e82, 2017.
24. WYRWICH, K. W. et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. **Haemophilia**, v. 21, n. 5, p. 578-584, 2015.
25. WYRWICH, K. W. et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. **Haemophilia**, v. 22, n. 6, p. 866-872, 2016.
26. PASI, K. John et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. **Thromb Haemost**, 2016.
27. IORIO, Alfonso et al. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. **Journal of medical economics**, v. 20, n. 4, p. 337-344, 2017.
28. MONAHAN, Paul E. et al. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX® prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. **Haemophilia**, v. 16, n. 3, p. 460-468, 2010.



## ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

### PUBMED

#### ▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((("Hemophilia B"[Mesh]) AND (("Factor IX"[Mesh] OR alprolix OR "rFIXFc protein" OR elprolix OR eftrenonacog alfa) AND recombinant AND fusion protein)))

**Resultados: 68**

#### ▪ ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Revisão sistemática)

((("Hemophilia B"[Mesh]) AND (("Factor IX"[Mesh] OR alprolix OR "rFIXFc protein" OR elprolix OR eftrenonacog alfa) AND recombinant AND fusion protein)))) AND ((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))

**Resultados: 19**

#### ▪ ESTRATÉGIA 3 - BUSCA SENSIBILIZADA (Ensaio clínico randomizado)

((("Hemophilia B"[Mesh]) AND (("Factor IX"[Mesh] OR alprolix OR "rFIXFc protein" OR elprolix OR eftrenonacog alfa) AND recombinant AND fusion protein))) AND (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))

**Resultados: 39**

#### ▪ ESTRATÉGIA 4 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)

((("Hemophilia B"[Mesh]) AND (("Factor IX"[Mesh] OR alprolix OR "rFIXFc protein" OR elprolix OR eftrenonacog alfa) AND recombinant AND fusion protein))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (exp economics, hospital) OR (exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR



(Economics, pharmaceutical) OR (exp AND "fees and charges") OR (exp budgets) OR ((low adj cost) AND .mp.) OR ((high adj cost) AND .mp.) OR ((health?care adj cost\$) AND .mp.) OR ((fiscal OR funding OR financial OR finance) AND .tw.) OR ((cost adj estimate\$) AND .mp.) OR ((cost adj variable) AND .mp.) OR ((unit adj cost\$) AND .mp.) OR ((economic\$ OR pharmacoeconomic\$ OR price\$ OR pricing) AND .tw.))

**Resultados: 3**

#### LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

Hemophilia B AND factor IX AND recombinant

**Resultados: 9**

#### CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

Hemophilia B AND Factor IX

**Resultados: 5**

#### COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

hemophilia B AND factor IX

**Resultados: 5** (revisões completas)

---

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.





## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (134)

Uma vez que diversas publicações selecionadas derivam de um mesmo estudo, será realizada a avaliação de qualidade de forma única, do estudo B-LONG. Além deste, será avaliado o estudo KIDS B-LONG.

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos

Parâmetros	ESTUDO B-LONG	ESTUDO KIDS B-LONG
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação



Parâmetros	ESTUDO B-LONG	ESTUDO KIDS B-LONG
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	Grupo 1: 4/63 (6,35%)	
	Grupo 2: 2/29 (6,89%)	6-11 anos: 1/15 (6,67%)
	Grupo 3: 1/27 (3,70%)	<6 anos: 2/15 (13,33%)
	Grupo 4: 9/12 (75%)	



Parâmetros	ESTUDO B-LONG	ESTUDO KIDS B-LONG
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
<b>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (135)

<sup>1</sup> Recrutando.

<sup>2</sup> Não recrutando ainda.