

# Perspectivas atuais e futuras da incorporação de tecnologias para o manejo da hemofilia B no Sistema Único de Saúde: dificuldades, riscos e custos

Nicolas SEGRE<sup>1</sup>

Lúcia Dias da Silva GUERRA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Saúde Pública – FSP. São Paulo, SP, Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8496-6967>

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Saúde Pública – FSP. São Paulo, SP, Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6415-6977>

Recebido: 04 junho 2024

Aceito: 05 junho 2024

## Autor de correspondência

Nicolas Segre

nic.segre@hotmail.com

## Como citar (Vancouver):

Segre N, Guerra LDS.

Perspectivas atuais e futuras da incorporação de tecnologias para o manejo da hemofilia B no Sistema Único de Saúde:

dificuldades, riscos e custos  
J Manag Prim Health Care.

2024;16(Esp):e017.

[https://doi.org/](https://doi.org/10.14295/jmphc.v16.1425)

10.14295/jmphc.v16.1425.

## Conflito de interesses:

Os autores declaram não haver nenhum interesse profissional ou pessoal que possa gerar conflito de interesses em relação a este manuscrito.

## Copyright:

Este é um artigo de acesso aberto, distribuído sob os termos da Licença Creative Commons (CC-BY-NC). Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original.



## Resumo

Hemofilia B é uma doença rara, causada pela deficiência do fator de coagulação IX. A base do tratamento é a terapia de reposição, descoberta há mais de 70 anos, feita pela administração endovenosa do concentrado do fator de coagulação deficiente. Os fatores de coagulação podem ser hemoderivados, produzidos a partir de plasma de doadores de sangue (pdFIX, do inglês *plasma-derived factor IX*) ou recombinantes (rFIX, do inglês *recombinant factor IX*), gerados por técnicas de biologia molecular. Estes, além de possuírem menor risco de transmissão de patógenos, ainda podem possuir benefícios de comodidade posológica, sendo classificados em produtos de meia vida padrão (rFIX SHL, do inglês *standard half life*) ou meia vida estendida (rFIX EHL, do inglês *extended half life*). Este é um ponto relevante do tratamento, porque devido a curta meia-vida dos fatores tradicionais, infusões frequentes são necessárias, o que representam elevado fardo ao paciente. Atualmente, o Brasil é um dos poucos países que disponibiliza apenas pdFIX, sendo que mais da metade do FIX total utilizado no mundo é rFIX SHL ou rFIX EHL. A Lei nº 12.401/2011, que dispõe sobre assistência terapêutica e incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), definiu que a decisão de incorporação cabe ao Ministério da Saúde (MS), assessorado pelos relatórios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Duas submissões foram feitas e tiveram parecer negativo, de um rFIX SHL e rFIX EHL, respectivamente. Os principais motivos foram relacionados a incertezas de eficácia provenientes da falta de dados comparativos com o atualmente disponível no SUS (pdFIX) e tendo em vista que a preocupação de uma avaliação de tecnologia em saúde (ATS) é a demonstração do valor do tratamento frente ao seu custo, como o valor é incerto frente as evidências disponíveis, concluiu-se em não recomendar a inclusão das tecnologias. O presente trabalho buscou então entender as perspectivas atuais e futuras do manejo medicamentoso de Hemofilia B, realizando uma revisão sistematizada de ensaios clínicos para identificar tecnologias emergentes e discutir seus possíveis impactos e relação com os desafios enfrentados atualmente. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas seguintes bases de dados: *ClinicalTrials*, *International Clinical Trials Registry* e *European Union Clinical Trials Register*, com a estratégia de busca composta pelos seguintes termos: "Factor IX deficiency" OR "Hemophilia B" OR "Factor IX" OR "Factor 9" OR "Factor Nine" OR "Christmas disease". Dos 743 resultados identificados, apenas 52 ensaios clínicos de 13 moléculas foram selecionados após exclusão das duplicatas, estudos fase 1 e 2, procedimentos, doenças diferentes e tecnologias já disponíveis no SUS. A segunda etapa consistiu em avaliar a situação regulatória em três principais agências: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines*

*Agency (EMA) e U.S Food and Drug Administration (FDA)*. Para as tecnologias que tiveram pelo menos uma aprovação sanitária foi feito breve síntese geral das evidências de agências de avaliação de tecnologia de saúde (ATS) no mundo: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)*, *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)*, *National Institute of Care Excellence (NICE)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*. Das oito tecnologias identificadas e com aprovação sanitária, três eram rFIX SHL (IXINITY, RIXUBIS, Benefix), 3rFIX EHL (IDELVION, Alprolix e Refixia) e duas eram terapias gênicas (BEZVEZ, HEMGENIX). A busca de avaliações econômicas retornou apenas resultados para as duas terapias gênicas, ambas indicadas para pacientes adultos com hemofilia B que possuem histórico de hemorragia com risco de vida ou repetidos episódios de sangramentos espontâneos graves. Apesar do potencial disruptivo das duas terapias em fornecer apenas uma dose intravenosa de um vírus adenoassociado carregando uma variante do transgene fator IX, com atividade muito superior ao FIX "selvagem", todas as avaliações pontuaram a incerteza, principalmente da eficácia a longo prazo dessas tecnologias. Exemplificando o CADTH, com o atual preço submetido de BEZVEZ seriam necessários que o efeito durasse pelo menos 12 anos para que os custos de sua aquisição compensassem, o que deixaria de ser gasto com a terapia padrão. Já HEMGENIX, que teve um preço de submissão ligeiramente menor, seriam necessários 10 anos. Em ambos casos, não existem ainda pacientes com tanto tempo de acompanhamento. O NICE entendeu que as incertezas de longo prazo e também da eficácia comparativa gerada via evidência indireta eram suficientes para uma recomendação preliminar negativa, porém deixaram aberto a possibilidade de um acordo de compartilhamento de risco, no qual o tratamento ficaria disponível para parte dos pacientes enquanto seria feito uma coleta adicional de dados para fundamentar a decisão final, seja de ampliar acesso, renegociar preço ou desincorporação. Atualmente, a CONITEC tem acordo de compartilhamento de risco vigente, Onasemnogene abeparvoveque para atrofia muscular espinhal, que também foi feito para endereçar incertezas da eficácia a longo prazo. O pagamento está sendo feito em cinco parcelas (20% administração, 20% em 12 meses, 20% em 24 meses, 20% em 36 meses e 20% em 48 meses) e fazem monitoramento contínuo de três desfechos: ventilação invasiva permanente, óbito e função montora, e no caso de falha de algum destes, o Ministério da Saúde não é obrigado a pagar o restante das parcelas. Em suma, Brasil é um dos poucos países que apenas disponibiliza pdFIX, um medicamento descoberto nos anos 1950. Incertezas e alto impacto orçamentário inviabilizaram a incorporação de tecnologias mais inovadoras e a busca na literatura das tecnologias emergentes e relatórios de agências de ATS mostraram que estes problemas ainda persistem na incorporação das novas tecnologias, muito por conta das dificuldades inerentes de produzir evidências para doenças raras. O papel da CONITEC é essencial no equilíbrio entre atender necessidades não atendidas e garantir a sustentabilidade do sistema. Neste contexto, a experiência adquirida recentemente pela CONITEC com acordo de compartilhamento de risco que viabilizou a primeira terapia gênica no país, pode ser essencial para garantir a entrada de novos medicamentos inovadores e potencialmente disruptivos.

**Descritores:** Alocação de Recursos; Avaliação de Tecnologia Biomédica; Hemofilia B.

**Descriptor:** Asignación de Recursos; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Hemofilia B.

**Descriptors:** Resource Allocation; Technology Assessment, Biomedical; Hemophilia B.