

FATOR VIII DE ORIGEM RECOMBINANTE PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A

Demandante: Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde
– DAE/SAS/MS

1. A DOENÇA

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária, caracterizada pela deficiência dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação. É uma doença de herança recessiva ligada ao sexo, resultante de mutações nos genes que codificam os fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B), ambos localizados no braço longo do cromossomo X.

A prevalência da hemofilia A e B é de aproximadamente 1/10.000 e 1/40.000 nascimentos de crianças do sexo masculino, respectivamente. Do ponto de vista clínico, a apresentação das hemofilias A e B são semelhantes, sendo o diagnóstico diferencial realizado através da dosagem da atividade dos fatores VIII e IX da coagulação. A classificação da hemofilia varia conforme o nível de atividade coagulante do fator deficiente, sendo o nível normal definido como 1 UI/ml ou 100%. A hemofilia é classificada como grave, moderada e leve caso a atividade do fator seja inferior a 1%, entre 1%-5% e > 5%-<40 % do normal, respectivamente.

A magnitude das manifestações hemorrágicas nas hemofilias varia conforme a gravidade do caso. Assim, em pacientes com as formas graves da doença, as primeiras hemorragias geralmente ocorrem antes do segundo ano de vida, à época do início da deambulação. As hemorragias podem ocorrer na forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, ou se apresentarem como hematomas, sangramentos retroperitoniais e intra-articulares (hemartroses), sendo esta, uma das manifestações

mais características das formas graves da doença. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxo-femoral. Em longo prazo, as hemartroses de repetição levam à artropatia hemofílica, caracterizada por deformidade músculo-esquelética progressiva, podendo chegar à deficiência física permanente.

A hemofilia não tem cura e a base do seu tratamento é realizada por meio da infusão do concentrado do fator deficiente, que pode ser de origem plasmática ou recombinante.

2. OPCÕES DE TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO EM PACIENTES COM HEMOFILIA

O tratamento da hemofilia mudou dramaticamente nos últimos 40 anos, em especial nos países desenvolvidos, inicialmente em virtude do advento do tratamento com concentrados de fator industrializados, que substituíram o uso de hemocomponentes, tais como crioprecipitado (para tratamento de hemofilia A) e plasma fresco congelado (para tratamento de hemofilia B). Entretanto, na década de 80, muitos pacientes sucumbiram com a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida e hepatites virais B e principalmente C, veiculados pela infusão de concentrados de fator de milhares de doadores ainda sem processamento adequado para inativação/eliminação viral. Com a descoberta dos métodos de inativação viral e sua instituição ainda na década de 80, o tratamento da doença teve um avanço progressivo. Este avanço foi impulsionado pela descoberta dos genes dos fatores VIII e IX da coagulação (em 1982 e 1984) e da tecnologia de ácido nucléico recombinante, que permitiu a clonagem destes genes e a produção dos concentrados de origem recombinante.

Desta forma, o tratamento padrão-ouro das hemofilias é hoje realizado por meio da reposição de fatores de origem plasmática ou recombinante. Quando se avalia estas opções, dois fatores são fundamentais: eficácia e segurança.

2.1. Concentrados de fator de origem plasmática

Os concentrados de fator de origem plasmática são manufacturados a partir de plasma humano, purificados e inativados por diferentes processos para eliminação de agentes potencialmente infecciosos.

Os concentrados de fator de origem plasmática são altamente eficazes no controle dos sangramentos. Tipicamente, a taxa de sucesso é de 90% ou mais após 1 a 2 infusões do concentrado para o tratamento de um episódio de hemartrose. Atualmente, os processos de inativação viral em produtos derivados do plasma são altamente eficientes para inativação dos principais agentes infecciosos conhecidos e, juntamente com a realização de teste do ácido nucléico (NAT) para detecção de agentes infecciosos virais no plasma, tornou os concentrados plasmáticos altamente seguros. A principal evidência desta segurança é demonstrada através da ausência de relato de transmissão de vírus em pessoas com hemofilia desde o final da década de 80. Este dado vem sendo confirmado em um estudo prospectivo em andamento, que monitora 22.242 pacientes com hemofilia na Europa (European Haemophilia Safety Surveillance System; www.euhass.org).

2.2. Concentrados de fator de origem recombinante

Os concentrados de fator recombinantes são produzidos por tecnologia de ácido nucléico recombinante, em laboratório, através da utilização de células mamíferas que expressam o fator de coagulação após serem transfectadas com plasmídeo contendo o gene de interesse. A expressão do fator é realizada em um meio de cultura, que é posteriormente processado por meio de diferentes etapas de

purificação e inativação viral. A primeira infusão de fator VIII recombinante em um paciente ocorreu em 1987 na Universidade Chapel Hill da Carolina do Norte.

Os concentrados de fator recombinantes são classificados em níveis de geração, de acordo com a existência de material biológico animal em seu conteúdo e sua meia-vida. A primeira e segunda gerações foram concebidas contendo produtos biológicos de origem animal, ora adicionados ao meio de cultura ou como estabilizadores no final do processamento (Tabela 1); a terceira geração eliminou qualquer material biológico de origem humana ou de outra fonte animal do seu processamento (Tabela 1). A quarta geração, ainda em fase de estudo clínico, vem sendo desenvolvida em produtos de duração (meia-vida) mais longa e, para tal, incorpora as técnicas de peguilação, incorporação de carboidratos, albumina ou imunoglobulina à molécula de fator VIII ou IX.

Tabela 1. Principais características dos concentrados recombinantes de fator VIII licenciados

Nome comercial	Empresa	Geração	AMC	Estabilizador	Purificação/redução viral
Recombinante	Baxter Healthcare	primeira	IB, ApB, AB	AH	IA/TI
Kogenate FS*	Bayer Healthcare	segunda	AH	Sucrose	Filtracao/IA/TI/SD
ReFacto	Wyeth Pharmac.	segunda	AH	Sucrose	Filtracao/IA/TI/SD
ADVATE	Baxter Healthcare	terceira	nenhum	Trehalose	IA/TI/SD
Xyntha§	Wyeth Pharmac.	terceira	nenhum	Sucrose	Filtracao/IA/TI/SD

Baseado em Franchini 2010. *Kogenate Bayer na Europa. Também denominado Helixate FS (Helixate NexGen na Europa) da CSL

Behring. §ReFacto AF na Europa.

Abreviações: AMC, aditivo no meio de cultura (humano ou animal); IB, insulina bovina; ApB, aprotinina bovina; AB, albumina bovina;

AH, albumina humana; IA, imunoafinidade; TI, troca iônica; SD, tratamento por solvente/detergente.

Com relação à eficácia, existem evidências suficientes que demonstram que os produtos de origem recombinante são altamente eficazes no controle dos sangramentos, com taxa de sucesso igual ou superior a 90%.

Os concentrados de fator de origem recombinante são altamente seguros com relação à transmissão de agentes veiculados pelo sangue, atingindo seu máximo com

os produtos de terceira geração, que são livres de qualquer material biológico humano. Entretanto, existem evidências que demonstram que os concentrados de fator VIII de origem recombinante são mais imunogênicos que os de origem plasmática. Esta maior imunogenicidade poderia levar a um maior risco de desenvolvimento de inibidores em usuários de produtos recombinantes, o que resultaria em perda parcial da eficácia do produto.

2.3. Concentrados de fator de origem plasmática x recombinante

Com relação à eficácia, existem evidências suficientes que demonstram que todos os produtos registrados, tanto de origem plasmática quanto recombinante, são altamente eficazes no controle dos sangramentos, com taxa de sucesso superior a 90%. Assim, com relação à eficácia, todos os produtos devem ser considerados como semelhantes, desde que infundidos conforme dosagem recomendada e no tempo apropriado.

Com relação à segurança, no que se relaciona à transmissão de agentes infecciosos, ambos os produtos são altamente seguros, embora os produtos recombinantes de terceira geração tenham nível de segurança máxima. No entanto, não se deve esquecer que tanto os concentrados de origem plasmática quanto os recombinantes são produtos biológicos, de modo que o risco zero é irrealista, sendo necessário manter monitoramento e vigilância contínuas.

Com relação à imunogenicidade não existe ainda evidência definitiva de que os produtos derivados de plasma sejam menos imunogênicos que os de origem recombinante. Será necessário aguardar os vários estudos em andamento que investigam esta questão.

Aqui vale a pena ressaltar a posição da Federação Mundial de Hemofilia quanto a não-preferência por tipo de concentrado – seja recombinante ou derivado de plasma - um em detrimento de outro. A escolha entre estas classes de produtos deve ser feita

de acordo com critérios locais. Em países desenvolvidos com bons programas de hemofilia, ambos os tipos de concentrados - recombinante e plasmático - são adquiridos de forma complementar, fazendo parte do elenco de opções para o tratamento da hemofilia. A proposta para o Brasil é iniciar no biênio 2013/2014, com a incorporação de fatores recombinantes que atendam 50% da demanda anual de fatores e estudar como se dará o aumento dessa participação nos anos futuros frente ao cenário de inovação e de produção mundial e local.

3. CUSTOS

Historicamente, os custos dos concentrados de origem recombinante são superiores ao custo dos concentrados de origem plasmática. Entretanto, esta situação vem mudando nos últimos anos. Em vários países europeus, graças à ampliação de uso de fatores de origem recombinante o preço da unidade internacional dos concentrados de origem recombinante e plasmática tem se equiparado (Mike Makris, Sheffield, Reino Unido e Jenny Goudemand, Lille, França; comunicação pessoal, 2012). No Brasil esta diferença ainda é significativa, da ordem de 60% a mais para os produtos recombinantes.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo do impacto orçamentário, foi considerado o período 2013 e 2014 e a necessidade de fator VIII de 600 milhões de UI por ano a 3,0 UI per capita. A substituição de fator plasmático por fator recombinante foi estimada em 50%. Nesse cenário, considerando os valores atualmente praticados para a compra de produtos plasmático e recombinante, há um acréscimo de US\$ 0,13 por unidade comprada, o que resultará em impacto orçamentário anual excedente de US\$ 39.000.000,00, conforme descrito na tabela abaixo.

FATOR VIII	VALOR DE MERCADO	ATUAL	INCORPORAÇÃO 50/50
Plasmático	US\$ 0,22	US\$ 132.000.000,00	US\$ 66.000.000,00
Recombinante	US\$ 0,35	US\$ 0,00	US\$ 105.000.000,00
TOTAIS		US\$ 132.000.000,00	US\$ 171.000.000,00

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, nos grandes centros mundiais de referência de hemofilia, já é possível prover um tratamento seguro e eficaz para a doença. Isso permite que pessoas com hemofilia, ainda que grave, nascendo hoje, tenham uma trajetória de vida quase normal do ponto de vista de expectativa de vida e com mínima morbidade. No entanto, isto depende do uso precoce e ao longo da vida de tratamento profilático com concentrado de fatores e da ausência de fatores de inibição de atividade.

Nos centros com estas possibilidades de escolha, a família deve ser informada dos riscos potenciais de cada tipo de concentrado de fator, recombinante ou plasmático. Neste sentido, é importante informar que os concentrados derivados do plasma parecem estar associados a um menor risco de desenvolvimento de inibidor (fato ainda não completamente comprovado), e que os concentrados recombinantes parecem ser mais seguros em termos de risco de transmissão de agentes infecciosos e que ambos são igualmente eficazes do ponto de vista hemostático. Nestes centros, em

geral, a decisão leva em conta a posição do médico tratador, do paciente e de sua família.

A aquisição de ambos os tipos de concentrado, recombinante e plasmático, é desejável. Em especial, no caso do Brasil, país que possui a terceira maior população mundial de pacientes com hemofilia e, por isso, necessita adquirir grandes quantidades de concentrado de fator, fazendo-o, como único comprador, na figura do Ministério da Saúde.

Na aquisição exclusiva de um tipo de concentrado, recombinante ou plasmático, corre-se o risco de comprometimento do fornecimento em vista das grandes quantidades requeridas e do limite de fabricação das companhias farmacêuticas, além da limitação potencial de sua matéria-prima no mercado internacional. Como exemplo, ressalta-se que o plasma é também matéria-prima para fabricação de imunoglobulina e outras proteínas plasmáticas e sofre variações de oferta e preço de acordo com variáveis internacionais. O mesmo fator limitante pode ocorrer com o fornecimento de concentrado de origem recombinante, devido à potencial contaminação em meio de cultura ou outros problemas no processamento do produto.

Dessa forma, o Ministério da Saúde, buscando regular o fornecimento de tecnologias e ter autosuficiência para o tratamento da Hemofilia A no Brasil, bem como alcançar independência em relação ao mercado externo na produção do fator VIII, definiu como prioridade a contratação de transferência de tecnologia para a Hemobrás, empresa estatal ligada ao Ministério da Saúde, para a produção nacional do fator VIII de origem recombinante. Essa proposta engloba a compra do fator VIII recombinante para 50% de sua demanda anual, condicionada ao desenvolvimento de produção nacional dessa tecnologia por meio de parceria de desenvolvimento produtivo, até que haja autonomia da produção local. Durante a fase de transição, a seleção de pacientes para receber uma ou outra tecnologia será baseada em evidências e detalhada em protocolo clínico.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC, presentes na 9ª reunião ordinária do dia 11/10/2012, por unanimidade, recomendaram a incorporação no SUS do fator VIII de origem recombinante para tratamento de pacientes com hemofilia A.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre 26/10/12 e 05/11/12. Não foram enviadas contribuições à consulta pública.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/12/2012 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do fator VIII de origem recombinante para profilaxia primária e tratamento de pacientes com hemofilia A, conforme normas técnicas estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 26/2012, na 11ª reunião ordinária de 07/12/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA No- 11, DE 6 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento fator VIII de origem recombinante para a profilaxia primária e tratamento de pacientes com hemofilia A no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento fator VIII de origem recombinante para a profilaxia primária e tratamento de pacientes com hemofilia A.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: [http:// portal. saude. gov. br/ portal/ saude/ Gestor/area. cfm? id_ area= 1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 45, de 7 de março de 2013, pág. 59

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379: 1447–56.
2. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012;119(18):4108- 4114.
3. Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders—United States, May 1998– June 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003; 51(51):1152-1154.
4. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1319-1326.
5. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, et al. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*. 2001;98(13):3600-3606.
6. Mannucci PM. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasmaderived is better. *Blood Transfus*. 2010;8(4):288-291.
7. Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):840-850.
8. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in haemophilia B patients. *Blood*. 2012;119(3):666-672.
9. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*, 2012;119(13):3031-3037.
10. Franchini M, Lippi G. Recombinant Factor VIII Concentrates. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2010; 36(5): 493-497.
11. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, Montreal QC, Canada, 2005. <http://www.wfh.org>. Accessed October 7, 2012.
12. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD, et al.
13. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature* 1984;312:342–7.

14. Kurachi K, Davie EW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1982;79:6461–4.
15. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG. Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilia factor IX. *Nature*, 1982;299:178–80.
16. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia*, 2009;15: 142–149.
17. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2009 (<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1428.pdf>)