

SUPERVISÃO

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Bruna de Oliveira Ascef - PEPTS/Fiocruz Brasília
Erica Tatiane da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília

REVISÃO INTERNA

Clementina Corah Lucas Prado- Ministério da Saúde
Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde – CMTS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS
Ministério da Saúde – MS
Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: cmts@saude.gov.br
Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, Março de 2023

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias novas e emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento de Hemofilia B. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

O documento tem o objetivo de realizar o monitoramento do horizonte tecnológico do etranacogene dezaparvovec para o tratamento da hemofilia B.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA.....	5
1.1 Condição clínica.....	5
1.2 Descrição da tecnologia.....	7
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	9
2.1 Informações sobre registro	9
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) ...	9
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	11
3.1 Estratégia de busca	11
3.2. Ensaios clínicos identificados.....	12
3.3 Evidências de eficácia e segurança	15
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS.....	27
APÊNDICES	32
APÊNDICE 1. Pesquisa em agências de ATS.....	32
APÊNDICE 2. Buscas nas bases de registros de ensaios clínicos	32
APÊNDICE 3. Estratégias de buscas.....	33
APÊNDICE 4. Fluxograma de seleção de evidência	34
APÊNDICE 5. Detalhamento dos estudos incluídos	35

1. A TECNOLOGIA

1.1 Condição clínica

A hemofilia é um distúrbio hereditário da hemostasia causado por uma deficiência do fator VIII de coagulação (na hemofilia A) ou fator IX (na hemofilia B) como resultado de defeitos nos genes F8 e F9, respectivamente.¹ Esta condição está associada ao sangramento prolongado e excessivo. Aproximadamente 70% dos casos surgem por herança recessiva ligada ao cromossomo X (por isso as manifestações clínicas são predominantes em indivíduos do sexo masculino), enquanto os outros 30% ocorrem sem história familiar conhecida (casos esporádicos).²

Segundo dados da Federação Mundial de Hemofilia (FMH), a hemofilia afeta cerca de 1.125.000 indivíduos mundialmente, dos quais 37,15% apresentam formas graves da doença.³ No que se refere ao Brasil, de acordo o relatório de 2021 da FMH, a população com hemofilia é de 13.337 indivíduos, ocupando a terceira posição global – atrás somente da Índia e dos Estados Unidos.⁴

Em relação à hemofilia B, estima-se uma prevalência média de 3,8 casos para 100.000 homens, sendo de 1,1/100.000 especificamente para casos graves. Quanto à prevalência ao nascer, são estimados cinco casos de hemofilia B por 100.000 nascimentos masculinos, sendo 1,5/100.000 correspondentes à forma grave.³

A gravidade das manifestações clínicas na hemofilia é proporcional à quantidade de atividade do fator residual no sangue.¹ A concentração do fator de coagulação é expressa em unidades internacionais (UI): 1 UI é definida como a concentração de fator de coagulação em 1 mL de plasma reunido normal. Indivíduos saudáveis têm uma concentração plasmática de fator IX de 0,50-1,50 UI/mL.¹ As concentrações de fator IX podem também ser expressas como porcentagens de plasma reunido normal (definido como 100%), com níveis normais entre 50% e 150%.¹ Em casos graves (fator de coagulação nível <0,01 UI/mL ou <1%), os pacientes sangram espontaneamente. Em pacientes com

hemofilia moderada e leve, a concentração plasmática de fator IX é de 0,01 a <0,05 UI/mL (1-5%) ou 0,05 a <0,40 UI/mL (5-40%), respectivamente. Sangramento excessivo geralmente ocorre após pequenos traumas ou cirurgias.³ A ocorrência de sangramentos descontrolados em órgãos críticos pode levar à morte, e sangramentos nas articulações e músculos resulta em incapacitação irreversível e progressiva.⁵

A base do tratamento das hemofilias é a infusão endovenosa do concentrado do fator deficiente (tratamento de reposição), que pode ser de origem plasmática ou recombinante, sendo o padrão de uso no mundo desenvolvido para o tratamento de hemofilia B.⁶ A profilaxia com fator deficiente pode ser administrada por meio de infusões intravenosas para manter os níveis sanguíneos do fator relevante superiores a 1% para evitar os sangramentos, podendo ser administrado de forma profilática ou sob demanda.⁷ Essa estratégia é geralmente usada para pacientes com hemofilia grave, mas às vezes é utilizada em casos moderados para restauração da atividade de coagulação dentro da faixa normal por um curto período após a infusão.⁷

Embora a reposição de fator tenha excelente eficácia e segurança, sabe-se que a necessidade de acesso intravenoso, frequente dosagem e variabilidade na farmacocinética individual são fatores que podem prejudicar a adesão ao tratamento.⁸ A meia-vida relativamente curta dos fatores VIII e IX na circulação requer administração intravenosa frequente dos concentrados de fator (pelo menos duas a três vezes por semana), levando a um padrão “dente de serra” dos níveis de fator no plasma, ou seja, alto imediatamente após a infusão e caindo rapidamente para perto da linha de base, que é quando pode ocorrer sangramento de escape.⁹

Há ensaios clínicos e pré-clínicos investigando outras alternativas terapêuticas para reduzir ainda mais a carga de tratamento para pacientes com hemofilia B,⁷ incluindo várias terapias gênicas.⁹ Nos países em desenvolvimento, essas terapias estão disponíveis de forma mínima e variável.³

No Brasil, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hemofilia B. No entanto, está disponível um Manual de Diagnóstico e Tratamento de nibeidor em pacientes com hemofilia congênita, publicado pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde em 2022.⁶ Além disso, foi aprovado, neste mesmo ano, um protocolo do Ministério da Saúde referente ao uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave, incluindo pacientes com diagnóstico confirmado de hemofilia B grave ou com nível de atividade de fator IX inferior a 2%.¹⁰

1.2 Descrição da tecnologia

O etranacogene dezaparovec (CSL-22, AMT-060, AMT-061, EtranaDez) é uma terapia gênica baseada em vírus adenoassociado tipo 5 (AAV5) transportando a variante Pádua do transgene Fator IX por meio da tecnologia de vetor NAV da *RegenX Biosciences*, para o tratamento potencial de hemofilia B grave e moderada em adultos que não apresentam inibidores do fator IX.¹¹ O etranacogene dezaparovec é produzido pela CSL Behring LLC e está disponível para comercialização nos Estados Unidos. Não há até então registro sanitário para comercialização no Brasil.

Apresenta-se na forma de suspensão para infusão intravenosa de uso único. A dose recomendada é de 2×10^{13} cópias genômicas ou *genome copies* (gc) por quilograma (Kg) do peso corporal ou 2 mL/kg do peso corporal. Deve ser administrado como uma infusão intravenosa após diluição com soro fisiológico 0,9% a uma taxa de infusão constante de 500 ml/hora (8 ml/minuto). Antes de sua administração, recomenda-se a realização de testes para a verificação da presença de inibidor do fator IX e a verificação dos marcadores hepáticos.¹²

Apesar de não possuir contraindicações, deve-se monitorar reações às infusões durante a administração e por, pelo menos, três horas após o final da infusão. Para mitigar o risco de hepatotoxicidade potencial, devem ser monitorados os níveis de transaminases uma vez por semana durante três meses após a sua administração. Pacientes com fatores de risco ao

desenvolvimento de câncer hepatocelular deverão realizar ultrassonografia hepática regular (anualmente) e teste de alfafetoproteína após a administração do medicamento. Além disso, deve-se monitorar a atividade do fator IX e dos inibidores do fator IX.¹²

Dentre os efeitos adversos mais frequentes (incidência $\geq 5\%$) associados ao uso do etranacogene dezaparovec, estão elevação sérica de alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST) e de creatina quinase (CK), dor de cabeça, sintomas semelhantes aos da gripe, reações relacionadas à infusão, fadiga e mal-estar.¹²

A clonagem dos genes do fator VIII e do fator IX, na década de 1980, levou a uma sucessão de avanços clínicos, desde o advento do diagnóstico molecular para hemofilia, seguido pelo desenvolvimento da terapia de reposição de fator de coagulação recombinante. Atualmente, a terapia gênica configura uma nova era no tratamento das hemofilias.⁹

O padrão atual de tratamento para pessoas com hemofilia B passou por melhorias nas últimas décadas, mas continua abaixo do ideal em termos de dano articular progressivo, potencial para desenvolvimento de inibidores, baixa adesão à terapia e qualidade de vida reduzida devido à necessidade de injeções vitalícias. Nesse contexto, a terapia gênica apresenta-se como uma estratégia potencial para a estabilidade de longo prazo da expressão da atividade do fator de coagulação endógeno com um único tratamento de dose única.¹³

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

O etranacogene dezaparvovec (Hemgenix ®) foi desenvolvido pela empresa CSL Behring LLC e aprovado pelo *US Food and Drug Administration*, nos Estados Unidos, em 22 novembro de 2022, com indicação inicial para o tratamento de adultos com hemofilia B (deficiência congênita do fator IX) que atualmente usam terapia profilática de fator IX, ou com histórico ou hemorragia grave atual com risco de morte, ou que apresentam episódios de sangramento espontâneos repetidos e graves.¹⁴

Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou condicionalmente como medicamento órfão em 15 de dezembro de 2022, com indicação para o tratamento da hemofilia B grave e moderada (deficiência congênita do fator IX) em pacientes adultos sem histórico de inibidores do fator IX.¹⁵

Na Austrália, Canadá e Reino Unido, o etranacogene dezaparvovec encontra-se sujeito à revisão para aprovação.¹¹

No Brasil, até a data desta consulta (16 de dezembro de 2022) não há o pedido para o registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁶. Isso também foi verificado nos demais países pesquisados, a saber, Colômbia, Argentina, Singapura e Malásia.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Sítios eletrônicos de órgãos governamentais e de institutos que realizam avaliação de tecnologia em saúde (ATS) foram consultados com o objetivo de localizar avaliações a respeito do uso do etranacogene dezaparvovec para tratamento de pacientes com hemofilia B. A pesquisa foi realizada no dia 19 de dezembro de 2022 e incluiu as instituições listadas no Apêndice 1.

No momento, o etranacogene dezaparvovec está sendo revisado pelo

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), da Inglaterra, conforme indicação em bula: para o tratamento de hemofilia B moderada ou grave. Somente o escopo final da avaliação crítica está disponível e a previsão para publicação do relatório final é em 20 de setembro de 2023.¹⁷ O *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, da Alemanha, também iniciou, em junho de 2022, a revisão do etranacogene dezaparvec para o tratamento de adultos com hemofilia B, sem informar sua previsão de publicação.¹⁸

Foi encontrada apenas uma avaliação sobre o uso do etranacogene dezaparvec para tratamento da hemofilia B, elaborada pelo *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)* dos Estados Unidos.¹⁹ O Quadro 1 apresenta as principais características da avaliação identificada.

Quadro 1. Avaliação do do etranacogene dezaparvec para o tratamento de pacientes com hemofilia B em agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Instituições de Saúde Internacionais.^a

Agência/Instituição	Data de atualização	Parecer/ Recomendação
<i>Institute for Clinical and Economic Review (ICER)</i> ¹⁹	03 de novembro de 2022	<ul style="list-style-type: none"> - Ainda há uma incerteza considerável sobre os benefícios e riscos do etranacogene dezaparvec em comparação com a profilaxia do fator IX, particularmente no que se refere ao impacto a longo prazo da terapia na função hepática e ao risco de carcinoma hepatocelular. No entanto, os resultados a curto prazo favorecem o etranacogene dezaparvec e os danos parecem relativamente modestos. - As evidências de um benefício líquido para a saúde (equilíbrio entre benefícios e riscos e/ou efeitos adversos) pequeno ou substancial apresentaram certeza moderada. Quando considerado pelo menos um pequeno benefício líquido para a saúde, o nível de certeza da evidência foi avaliado como moderado. - Na avaliação de custo-efetividade, o etranacogene dezaparvec não se mostrou custo-efetivo. - O ICER forneceu o <i>Health Benefit Price Benchmarks (HBPBs)</i> ou preços de referências de benefícios de saúde para um medicamento, que é definido como a faixa de preço para alcançar taxas de custo-efetividade incrementais entre US\$ 100.000 e US\$ 150.000 por QALY ou por valor equivalente ao ano de vida ou <i>equal value life year (evLY)</i> ganho (ou preço justo). Para o etranacogene dezaparvec, o HBPB é de \$ 2,93 milhões a \$ 2,96 milhões.

^a: Busca atualizada em 19/12/2022.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A busca por evidências foi composta por duas etapas. A primeira etapa objetivou identificar ensaios clínicos acerca do uso etranacogene dezaparovec para tratamento da hemofilia B. As seguintes bases foram consultadas, em 21 de dezembro de 2022: *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform*, *German Clinical Trials Register*, *European Union Clinical Trials Register*, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *Chinese Clinical Trial Registry* e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, conforme detalhado no Apêndice 2. Adicionalmente, a base Cortellis foi consultada em 01 de dezembro de 2022, pesquisando-se pelo termo “etranacogene dezaparovec”.

A segunda etapa consistiu em buscas nas bases de dados gerais Medline via PubMed, Embase e Lilacs. As estratégias de buscas estruturadas (Apêndice 3) foram elaboradas utilizando vocabulário controlado, seus sinônimos e termos livres, de acordo com cada base de dados, a partir dos termos relacionados ao medicamento (etranacogene dezaparovec) e à doença (hemofilia B). Além disso, foram realizadas buscas manuais nos repositórios de *preprint* medRxiv e Authorea e no Google Acadêmico. As buscas foram realizadas em 21 de dezembro de 2022. Não houve restrição quanto ao idioma.

Os critérios de elegibilidade estabelecidos para a busca por evidências de estudos publicados ou não publicados foram: ensaios clínicos randomizados ou não, a partir da fase 2, em que o etranacogene dezaparovec tenha sido utilizado para o tratamento da hemofilia B, em qualquer fase em andamento ou finalizados em até cinco anos.

A seleção da evidência foi realizada por um revisor e verificada por um segundo. A evidência identificada nas etapas anteriores foi importada para o software EndNote®, para remoção das duplicatas e posteriormente para o Rayyan®, para a realização da seleção da evidência. Primeiramente, foi realizada a leitura de títulos e resumos e os estudos foram excluídos com base nos critérios estabelecidos. Após essa etapa, foi realizada a leitura dos textos completos para verificação da elegibilidade dos estudos.

3.2. Ensaios clínicos identificados

A busca por estudos compreendendo o etranacogene dezaparovec para o tratamento de hemofilia B resultou na identificação de três ensaios clínicos: NCT02396342²⁰, NCT03489291²¹ e NCT03569891²². Trata-se de ensaios clínicos abertos, não randomizados e de braço único, sendo um de fase 1/2, um de fase 2b e o outro de fase 3. Os três ensaios clínicos foram identificados no *ClinicalTrials.gov*, sendo que um ensaio clínico de fase 3 (NCT03569891 ou EudraCT 2017-004305-40) foi registrado nas bases de dados do *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform* e *European Union Clinical Trials Register*. O ensaio clínico fase 1/2 encontra-se completo, enquanto os *status* dos ensaios clínicos de fase 2b e 3 estão como ativos e não-recrutando, respectivamente. As características principais desses ensaios são apresentadas no Quadro 2. A descrição detalhada dos estudos encontram-se no Apêndice 3.

Quadro 2. Resumo das características dos ensaios clínicos sobre o etranacogene dezaparovec para o tratamento da hemofilia B, registrados no ClinicalTrials, que atenderam aos critérios pré-estabelecidos.

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho de estudo	Status ^a , início e previsão de conclusão	Participantes	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT02396342 ou EudraCT 2013-005579-42 Dinamarca, Alemanha e Holanda	Fase 1/2 Ensaio clínico aberto, não controlado, não randomizado, dose única, escalonamento de dosagem, multicêntrico	Completo Início: 10 de junho de 2015 Término: 15 de abril de 2021	10 homens, idade ≥18 anos, com hemofilia B moderada ou grave com nível de atividade plasmática do fator IX ≤ 2%, fenótipo hemorrágico grave, em profilaxia com fator IX ^b	Coorte 1 (n= 5) Etranacogene dezaparovec com dose de 5x10 ¹² gc/kg (baixa dosagem) Coorte 2 (n=5) ^c Etranacogene dezaparovec com dose de 2x10 ¹³ gc/kg (alta dosagem)	<i>Desfecho primário (Segurança)</i> • Número de participantes com eventos adversos <i>Desfechos secundários (Eficácia)</i> • Taxa de sangramento anual para todos os episódios de sangramento • Uso anual de fator IX Exógeno • Níveis de atividade do fator IX (5 anos)
NCT03489291 Estados Unidos	Fase 2b Ensaio clínico aberto, não randomizado, braço único, dose única, para confirmação da dosagem	Ativo, não-recrutando Início: 24 de julho de 2018 Término previsto: setembro de 2023	3 homens, idade ≥18 anos, com hemofilia B congênita moderada ou grave, em profilaxia com fator IX	Braço único: Etranacogene dezaparovec 2x10 ¹³ gc/kg	<i>Desfecho primário (Eficácia)</i> • Níveis de atividade do fator IX (6 semanas) <i>Desfechos secundários (Eficácia)</i> • Taxa anual de sangramentos para todos os episódios de sangramento (30 meses) • Uso anual de Fator IX Exógeno (30 meses) • Níveis de atividade do fator IX (52 semanas) <i>Desfechos centrados nos pacientes</i> • Haem-A-QoL (36 meses) <i>Desfechos secundários (Segurança)</i> • Eventos adversos (5 anos)

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho de estudo	Status ^a , início e previsão de conclusão	Participantes	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT03569891 e EudraCT 2017-004305-40 (HOPE-B) Dinamarca, África do Sul, Espanha, Estados Unidos, Bélgica, Canadá, Finlândia, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Holanda, Suécia e Reino Unido	Fase 3 Ensaio clínico aberto, não randomizado, braço único, de dose única, multicêntrico	Ativo, não-recrutando Início: 27 de junho de 2018 Término previsto: março de 2025	56 homens, idade ≥18 anos, com hemofilia B congênita moderada ou grave (fator IX ≤2%) ^d	Braço único: dose única de etranacogene dezaparvovec 2x10 ¹³ gc/kg Todos os pacientes receberam profilaxia de fator IX de rotina antes do estudo	<i>Desfecho primário (Eficácia)</i> • Taxa anual de sangramentos para todos os episódios de sangramento (7-18 meses) <i>Desfechos secundários (Eficácia)</i> • Taxa anual de sangramentos tratados com fator IX (7-18 meses) • Número de episódios de sangramentos espontâneos (7-18 meses) • Número de episódios de sangramento articular (7-18 meses) • Níveis de atividade do fator IX (6,12 e 18 meses) • Uso anual de fator IX exógeno (7-18, 13-18 meses) • Taxa de infusão anual ajustada da terapia de reposição do fator IX, média (7-18 meses) • Descontinuação do fator IX profilático (7-18 meses) <i>Desfechos centrados no paciente (12 meses)</i> • iPAQ • EQ-5D-5L • Haem-A-QoL <i>Desfechos secundários (Segurança)</i> • Eventos adversos (5 anos)

^a: Status atualizado em 12/2022.

^b: O uso de fator IX como profilaxia (mediana – amplitude) e média anual, respectivamente, foram de 4000 IU/semana (2000-8000) e 354.800 IU/ano na coorte 1 e de 4000 IU/semana (4000-10.500) e 173.200 IU/ano na coorte 2.

^c: Os participantes continuaram com seu regime pré-estudo de profilaxia com fator IX após a administração de etranacogene dezaparvovec até seis a 12 semanas após o tratamento. Nestes períodos, participantes que atingiram a atividade do fator IX ≥2,0 UI/dL (níveis mínimos) por pelo menos duas medições consecutivas diminuíram sua terapia de substituição com fator IX durante um período de duas semanas. A retenção contínua de terapia profilática de substituição com fator IX foi encorajada se as atividades do fator IX ≥2,0 UI/dL foram mantidas após redução gradual por pelo menos duas medições consecutivas.

^d: Entre os 54 participantes que receberam o tratamento, todos completaram 12 meses de acompanhamento e 53 concluíram o acompanhamento de 18 meses³⁵⁻⁴².

EQ-5D-5L: *EuroQol-5 Dimensions-5*; iPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* ou Questionário de Atividade Física Internacional; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* ou Índice de Qualidade de Vida Específico para Hemofilia.

3.3 Evidências de eficácia e segurança

Eventos adversos

Miesbach *et al.* reportaram resultados do estudo NCT02396342 (fase 1/2), após um ano de seguimento. Na coorte 1, três participantes apresentaram quatro eventos adversos relacionados ao tratamento. Na coorte 2, três participantes apresentaram 10 eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo sete em apenas um indivíduo. Esses eventos adversos foram: aumento dos níveis de enzimas hepáticas, pirexia, ansiedade, palpitações, dor de cabeça e irritações na pele²³.

No estudo NCT03489291 (fase 2b)^{13,33,34}, após 26 semanas de seguimento, um participante apresentou cefaleia autolimitada no dia da administração do medicamento e uma leve elevação no nível de proteína C-reativa no dia 14 após a aplicação do medicamento. Um ano após o tratamento, um participante apresentou piora da necrose avascular bilateral da cabeça femoral pré-existente, que foi considerado um evento adverso grave não relacionado ao tratamento. Nas análises realizadas aos três e cinco anos de seguimento, não foram reportados outros eventos adversos relacionados ao tratamento^{33,34}.

No ensaio clínico HOPE-B (fase 3), após 18 meses de tratamento, 37 participantes experimentaram 92 eventos adversos relacionados ao tratamento, dos quais 74 (80,4%) foram leves e os mais frequentes foram dor de cabeça e sintomas semelhantes à gripe. No total, sete pacientes (13%) apresentaram nove reações relacionadas à infusão independente da presença ou ausência de anticorpos neutralizantes de AAV5. Não foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Em 18 meses de seguimento, uma morte não relacionada ao tratamento ocorreu após o tratamento com etranacogene dezaparovec³⁵⁻⁴².

Taxa anual de sangramentos

No estudo de Miesbach *et al.* (fase 1/2)²³, a taxa de sangramentos espontâneos anual foi reduzida de uma média de 9,8 para 4,6 após um ano de tratamento da coorte 1 (n=5), correspondendo a uma redução de 53%, enquanto os sangramentos totais foram reduzidos em 48%. Na coorte 2 (n=4), essa taxa foi reduzida de uma média de 3,0 para 0,9 (redução de 70%), e os sangramentos foram reduzidos em 49%.

No ensaio NCT03489291 (fase 2b)^{13,33,34}, a taxa anual de sangramentos considerando todos os episódios de sangramentos em um ano antes do tratamento variou de 1 a 5. Dentre esses, estão um sangramento espontâneo leve e um sangramento traumático. Após 26 semanas de tratamento, não foram relatados sangramentos. No terceiro ano, os eventos hemorrágicos foram substancialmente reduzidos para todos os participantes, com uma estimativa anual de taxa de sangramento de 0,22 em comparação ao período de um ano sem o tratamento, o que representa uma redução de 92% dos sangramentos. Nenhum sangramento articular ocorreu nos três participantes (Quadro 3).

No estudo HOPE-B (fase 3)³⁵⁻⁴², comparado ao período ≥ 6 meses que antecede o tratamento (fase *lead-in*), a taxa anual de sangramentos ajustado em 52 semanas para todos os sangramentos durante os meses 7–18 foi reduzida em 64% (p=0,0002), demonstrando superioridade estatística sobre a profilaxia com fator IX (de 4,19 para 1,51). Aos 6 meses, houve uma redução de 83%. A taxa anual de sangramentos tratados com fator IX foi reduzida em 77% durante os meses 7–18 comparada à fase *lead-in* (de 3,65 para 0,83; p<0,0001). O número de episódios de sangramentos espontâneos na linha de base foi de 50 em 54 participantes. No período de 7 a 18 meses, esse número foi reduzido para 17. Em relação aos episódios de sangramentos articular, o número foi reduzido de 77 a 19 (Quadro 4).

Uso anual do fator IX exógeno

No ensaio de Miesbach *et al.* (fase 1/2)²³, a redução total anual do uso do fator IX exógeno após o tratamento com etranacogene dezaparovec foi de 79% no geral, sendo 81% na coorte 1 e 73% na coorte 2.

No estudo NCT03489291 (fase 2b)^{13,33}, após o uso do medicamento, não houve a necessidade de fator IX exógeno até 26 semanas de seguimento. Apenas um participante apresentou demanda de uso de fator IX ao longo de três anos, correspondente a 2.144 UI/ano (Quadro 3).

No estudo HOPE-B (fase 3)³⁵⁻⁴², houve uma redução geral na média do consumo anual do fator IX exógeno entre a linha de base e aos seis, 12 e 18 meses. Em comparação à fase *lead-in*, a média (IC 95%) da taxa anual de infusão ajustada da terapia de reposição do fator IX foi de 72,49 (63,52 a 82,71) a 2,53 (0,92 a 6,96) durante os meses 7-18, ou seja, uma redução de 96,5%. Entre os meses 13-18, a redução geral na média de consumo anual não ajustado do fator IX foi de 97% do período inicial (257.338,8 UI/ano/participante) para os meses 13–18 (8.486,6 UI/ano/participante) (Quadro 4).

Níveis de atividade plasmática do fator IX

No estudo de Miesbach *et al.* (fase 1/2), a atividade plasmática do fator IX endógeno na coorte 1 aumentou de <1,0 UI/dL (n= 4) ou 1,5 UI/dL (n=1) para uma média de 4,4 UI/dL (IC 95%: 1,5 – 7,3 UI/dL; n=5) em 52 semanas. Na coorte 2, a atividade do fator IX endógeno residual aumentou de <1,0 UI/dL para uma média de 6,9 UI/dL (IC 95%: 2,6 – 11,3 UI/dL; n =5) em 26 semanas. Os níveis de atividade do fator IX permaneceu estável durante o seguimento em ambas as coortes. A gravidade da doença foi reduzida em todos os participantes: grave a leve (n =5), grave a moderado (n=4) e moderado a leve (n=1)²³.

No ensaio NCT03489291, o desfecho primário da fase 2b foi confirmar se uma dose única de 2×10^{13} gc/kg de etranacogene dezaparovec poderia resultar em níveis de atividades do fator IX $\geq 5\%$ em 6 semanas após o tratamento. Na linha de base, todos os participantes possuíam níveis de atividade do fator IX

endógeno $\leq 1\%$. Na semana 6, a atividade média do fator IX de todos os participantes foi de 31% do normal, com níveis individuais variando de 23,9% a 37,8% – cumprindo, portanto, o ponto final primário do fator IX³³. Após três anos de seguimento, a atividade endógena média do fator IX foi de 36,9% (mín – máx: 32,3% – 41,5%) considerando dois participantes¹³. Para um dos participantes, há disponível o dado somente até 2,5 anos, com 57% de atividade do fator IX endógeno (Quadro 3)³³.

No estudo HOPE-B (fase 3), a atividade média (DP) do fator IX, na linha de base, foi de 1,19 (0,39). Após 6, 12 e 18 meses foram, respectivamente, de 39,95 UI/dL ($\pm 18,72$), 41,48 UI/dL ($\pm 21,71$) e 36,9 UI/dL ($\pm 21,4$). Não houve diferenças nos níveis de atividade do fator IX em participantes com ou sem anticorpos neutralizantes preexistentes de AAV5 (Quadro 4)³⁵⁻⁴².

Índice de Qualidade de Vida Específico para Hemofilia

A qualidade de vida relacionada à saúde foi mensurada pelo Índice de Qualidade de Vida Específico para Hemofilia (do inglês, *Hemophilia Specific Quality of Life Index* – Hem-A-QoL), desfecho exploratório e não previsto no protocolo de registro do estudo NCT03489281 de fase 2b¹³. O Haem-A-QoL fornece um escore geral e é calculado somando-se todos os valores atribuídos aos itens dos domínios: 'Saúde Física' (5), 'Sentimentos' (4), 'Visão de Si' (5), 'Esporte e Lazer' (5), 'Trabalho e Escola' (4), 'Lidando com a Hemofilia' (3), 'Tratamento' (8), 'Futuro' (5), 'Planejamento Familiar' (4) ou 'Parceria e Sexualidade' (3). As pontuações variam em uma escala de 0 a 100, com valores mais altos representando maior comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde ²².

Após três anos de tratamento, os escores totais média (min–máx.) de Hem-A-QoL diminuíram de 17,6 (13,0–26,7) para 9,6 (5,0–15,5) em comparação com a linha de base, demonstrando uma melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde (Quadro 3)¹³.

Descontinuação do fator IX profilático

No ensaio HOPE-B (fase 3), 96,3% (52/54) dos participantes que receberam a dose de etranacogene dezaparovec descontinuaram o uso do fator IX profilático durante o período de 7 a 18 meses e nenhum retornou ao uso de profilaxia durante o período do estudo (Quadro 4)³⁵⁻⁴².

EuroQol-5 Dimensions-5 (EQ-5D-5L)

O sistema descritivo EQ-5D-5L abrange cinco dimensões de qualidade de vida relacionadas à saúde: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Sua pontuação varia de 0 a 100, sendo que valores mais altos são considerados melhores estados de saúde. No estudo HOPE-B (fase 3), não houve mudanças nas pontuações com EQ-5D-5L entre a fase *lead-in* e após 12 meses de tratamento (80,9 para 81) (Quadro 4)³⁵⁻⁴².

Questionário de Atividade Física Internacional (iPAQ)

O iPAQ foi projetado para fornecer uma avaliação das atividades físicas diárias em equivalente metabólico da tarefa (MET) minutos por semana. Para calcular MET minutos por semana, o valor MET dado deve ser multiplicado (caminhada = 3, atividade moderada = 4, atividade vigorosa = 8) pelos minutos em que a atividade foi realizada e novamente pelo número de dias em que essa atividade foi realizada. Uma pontuação mais alta é considerada mais favorável²².

No ensaio HOPE-B (fase 3), o valor médio (erro padrão) MET minutos/semanas foi de 4.548,1 (512,4) na fase *lead-in* e reduziu para 3.826,9 (480,4) aos 12 meses, demonstrando que houve uma piora na realização de atividades físicas³⁵⁻⁴².

Índice de Qualidade de Vida Específico para Hemofilia (Haem-A-Qol)

No estudo HOPE-B (fase 3), foi observada uma mudança significativa na diferença das pontuações Haem-A-Qol médias mínimas quadrado entre a fase *lead-in* e aos 12 meses de (-5.5 ou 21,5%; $p < 0,0001$), demonstrando uma melhoria na qualidade de vida (Quadro 4)³⁵⁻⁴².

Quadro 3. Principais resultados de eficácia do estudo de fase 2b (NCT03489291).

Desfechos	Linha de base			6 semanas			26 semanas ou 6 meses			3 anos					
	1	2	3	Média	1	2	3	Média	1	2	3	Média	1	2	3
Participantes	1	2	3	Média	1	2	3	Média	1	2	3	Média	1	2	3
Desfecho primário															
Níveis de atividade do fator IX (%)	1 ^a	<1 ^a	<1 ^a	31,0	37,8	23,9	30	47,0	51,0	33,2	57,0	36,9 ^b	41,5	32,3	57,0 ^c
Desfechos secundários															
Taxa de sangramentos anual	3 ^a	1 ^a	5 ^a	-	-	-	-	0	0	0	0	0,22	0	0	0,64
Uso Anual de Fator IX Exógeno (IU/ano)	24000 ^d	7681 ^d	63000 ^d	-	-	-	-	0	0	0	0	714,6	0	0	2143,9 ^e
Haem-A-Qol	26,7 ^d	13,0 ^d	13,5 ^d	-	-	-	-	-	-	-	-	9,6	8,3	5,0	15,7

^a: Período de um ano antes de iniciar o tratamento

^b: Média aos 3 anos de seguimento considerando os participantes 1 e 2

^c: Dado disponível apenas para 2,5 anos

^d: linha de base do estudo

^e: exceto para o uso do fator IX para prevenção de sangramento durante cirurgias

Haem-A-Qol: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* ou Índice de Qualidade de Vida Específico para Hemofilia

Quadro 4. Principais resultados do estudo HOPE-B, fase 3 (NCT04469114).

Desfechos	Linha de base ^a ou fase lead-in ^b	6 meses	12 meses	18 meses	7-18 meses
Desfecho primário					
Taxa de sangramentos anual, média (IC 95%) [n]	4,19 (3,22 a 5,45) [54] ^b				1,51 (0,81 a 2,82) [54] ^b
Desfechos secundários					
Taxa anual de sangramentos tratados com fator IX, média (IC 95%)	3,65 (2,82 a 4,74) ^b				0,84 (0,41 a 1,73)
Número de episódios de sangramentos espontâneos, n [n]	50 [54]				14 [54]
Número de episódios de sangramento articular, n [n]	77 [54]				19 [54]
Níveis de atividade do fator IX ^c (IU/dL), média (DP) [n]	1,19 (0,39) [54] ^a	38,95 (18,72) [51]	41,48 (21,71) [50]	36,90 (21,40) [50]	
Níveis de atividade do fator IX em participantes com Nabs preexistentes de AAV5 ^c , % média (DP) [n]	1,24 (0,44) [21] ^a	35,91 (19,02) [18]	35,54 (17,84) [18]	31,14 (13,75) [17]	
Níveis de atividade do fator IX em participantes sem Nabs preexistentes de AAV5 ^c , % média (DP) [n]	1,15 (0,36) [33] ^a	40,61 (18,64) [33]	44,82 (23,21) [32]	39,87 (24,08) [33]	
Uso anual de fator IX exógeno, média (DP) (IU/ano) [n]	257.338,8 (149.013,1) [54] ^a	12.912,9 (37.093,1) [54]	8399,1 (29.720,9) [54]	8.486,6 (28.770,2) [54]	
Taxa de Infusão Anual Ajustada da Terapia de Reposição do fator IX, média (IC 95%) (infusão/ano) [n]	72,49 (63, 52 a 82,71) [54] ^b				2,53 (0,92 a 6,96) [54]
Descontinuação da profilaxia com fator IX e permanência após o tratamento, (%) [n]	0 [54] ^b				96,3 [54]
EQ-5D-5L VAS, média (EP) [n]	80,9 (2,20) [54] ^b		81,0 (2,15) [54]		
iPAQ (MET minutos/semana), média (EP) [n]	4.548,1 (512,38) [54] ^b		3.826,9 (480,44) [54]		
Haem-A-Qol, média (EP) [n]	25,56 (2,072) [54] ^b		20,06 (2,054) [54]		

^a: linha de base do estudo

^b: Fase lead-in refere-se ao período maior ou igual a 6 meses que antecede o tratamento

^c: resultados dos participantes que receberam a dose e havia disponível os resultados após o tratamento (*Full Analysis Set*)

DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança. [n]: número de participantes analisados; Nabs: anticorpos neutralizantes; EQ-5D-5L: *EuroQol-5 Dimensions-5*; iPAQ: *International Physical Activity Questionnaire* ou Questionário de Atividade Física Internacional; MET: *metabolic equivalent of task* ou equivalente metabólico da tarefa; Haem-A-Qol: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* ou Índice de Qualidade de Vida Específico para Hemofilia.

Síntese dos resultados

Miesbach *et al.* (ensaio fase 1/2) concluíram que uma única infusão de etranacogene dezaparovec durante um ano de seguimento teve um perfil bem tolerado e resultou em estabilidade e em aumento na atividade do fator IX, uma redução acentuada em sangramentos espontâneos e uso de concentrado do fator IX, sem detecção de respostas imunes celulares contra capsídeos. Foi observada uma modesta resposta à dose com os participantes da coorte 2, que receberam uma dose de vetor mais alta (2×10^{13} gc/kg). Como resultado, a atividade do fator XI superior a 5 UI/dL foi alcançada mais consistentemente nestes participantes. Ademais, os resultados dos seguimentos de até cinco anos reportados nos resumos de congressos²⁴⁻³² foram consistentes com os resultados prévios, demonstrando um efeito sustentado a longo prazo do etranacogene dezaparovec, sem preocupações adicionais em relação a sua segurança²³.

No estudo NCT03489291 (fase 2b), o etranacogene dezaparovec resultou em aumentos na atividade do fator IX, cessação de sangramentos e revogação da necessidade de substituição do fator IX, apesar da presença de anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, possuindo um perfil de segurança bem tolerado. A consistência dos resultados em 26 semanas e ao longo dos anos suportou uma avaliação expandida de sua segurança e eficácia na fase 3^{13,33,34}.

No estudo HOPE-B (fase 3), a taxa anual de sangramentos foi substancialmente reduzida após a obtenção da expressão do fator IX estável. Os participantes experimentaram um aumento estável e duradouro na atividade média do fator IX na faixa quase normal em 18 meses de estudo. A maioria dos participantes permaneceram sem o uso da profilaxia com fator IX. Além disso, foi observada uma melhora na qualidade de vida relacionada à saúde dos participantes (Haem-A-QoL). O perfil de segurança mostrou ser bem tolerado, sem ocorrências de eventos adversos sérios ou mortes relacionadas ao tratamento³⁵⁻⁴².

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 5. Forças e fraquezas do etranacogene dezaparovec para o tratamento da hemofilia B.

Forças	Fraquezas
<p>A tecnologia é uma terapia gênica que consiste em um vírus laboratorial que carrega um gene que produzirá o fator de coagulação IX em pacientes com Hemofilia B, uma vez que esses pacientes há especificamente deficiência na produção do fator IX.</p> <p>O etranacogene dezaparovec está disponível na forma de suspensão para infusão intravenosa de uso único, oferecendo o potencial para estabilidade de longo prazo da expressão da atividade do fator de coagulação endógeno com um tratamento de dose única.</p> <p>Os benefícios do tratamento incluem redução da taxa anual de sangramento e uso de fator IX exógeno, aumento nos níveis de atividade do fator IX e perfil de segurança bem tolerado.</p> <p>É um medicamento inovador para o tratamento de hemofilia B grave ou moderada em homens adultos que não possuem inibidores do fator IX.</p>	<p>A evidência disponível foi de apenas três ensaios clínicos não cegos e não randomizados com amostras pequenas e seguimentos relativamente curtos.</p> <p>As evidências disponíveis ainda são limitadas e recentes, sendo encontrada apenas uma avaliação por uma agência internacional de ATS. Mesmo sendo favorável em termos de benefícios clínicos, a avaliação de custo-efetividade disponível demonstrou taxas de custo-efetividade incrementais entre US\$ 100.000 e US\$ 150.000 por ano de vida ajustado à qualidade (QALY). O preço justo da tecnologia julgado foi de \$ 2,93 milhões a \$ 2,96 milhões, valores substanciais.</p>

Fonte: Elaboração própria.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferentes alternativas terapêuticas, incluindo terapias gênicas, vêm sendo estudadas como potenciais tratamentos para o tratamento da hemofilia B. Dentre as terapias gênicas, está o etranacogene dezaparvovec, uma tecnologia baseada em vírus AAV5 projetada para entregar uma cópia de um gene que codifica a variante Pádua do Fator IX de coagulação humana. A infusão intravenosa única dessa terapia resulta em transdução celular e aumento na atividade do fator IX circulante em pacientes com hemofilia B¹². O maior potencial da terapia gênica é fornecer estabilidade de longo prazo da expressão da atividade do fator de coagulação endógeno com um tratamento de dose única.

Ao todo, existem três ensaios clínicos (fase 1/2, fase 2b e fase 3) em andamento ou concluídos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do etranacogene dezaparvovec no tratamento de pacientes adultos do sexo masculino com hemofilia B grave ou moderada. Esses ensaios clínicos multicêntricos não são randomizados nem cegos, as amostras são pequenas e têm seguimentos relativamente curtos. Todos os estudos foram financiados pela empresa produtora da tecnologia, CSL Behring.

O estudo de fase 1/2 está completo e os resultados foram publicados. Em uma amostra de 10 participantes, verificou-se que uma única infusão de etranacogene dezaparvovec teve um perfil bem tolerado e resultou em estabilidade e aumento na atividade do fator IX, uma redução acentuada em sangramentos espontâneos e uso de concentrado do fator IX em todos os participantes. Os autores observaram uma melhor resposta à dose nos participantes que receberam a dose mais alta (2×10^{13} gc/kg).

O estudo fase 2b foi realizado para confirmar a eficácia e segurança do etranacogene dezaparvovec em dose única de 2×10^{13} gc/kg para posterior avaliação na fase 3, uma vez que houve uma mudança de desenho da tecnologia. Com base em duas publicações e um resumo de congresso, os resultados do estudo da fase 2b que incluíram três pacientes mostraram aumentos na atividade do fator IX, cessação de sangramentos e revogação da necessidade de substituição do fator IX e um perfil de segurança bem tolerado.

A consistência dos resultados suportou uma avaliação expandida da segurança/eficácia do etranacogene dezaparvovec na fase 3.

Já o estudo de fase 3 (HOPE-B), com 54 participantes, está ativo, mas não recrutando. Até a última atualização deste alerta, os resultados preliminares foram divulgados em oito resumos de congresso e nos resultados disponíveis no registro do ensaio clínico. Os principais resultados de eficácia incluíram redução da taxa anual de sangramentos, aumento estável e duradouro na atividade média do fator IX e necessidade do uso da profilaxia com fator IX. Também foi observada uma melhora na qualidade de vida relacionada à saúde dos participantes. O perfil de segurança foi bem tolerado e não houve ocorrências de eventos adversos sérios ou mortes relacionadas ao tratamento.

O etranacogene dezaparvovec apresenta registro no Estados Unidos e Europa com indicação inicial para tratamento de hemofilia B grave ou moderada em adultos sem histórico de inibidores do fator IX. No Brasil, a tecnologia não possui registro ou pedido de registro na Anvisa.

Apesar dos resultados promissores, deve-se considerar que as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do etranacogene dezaparvovec para tratamento de pacientes com hemofilia B ainda são escassas, recentes e provindas de ensaios clínicos não cegos, não randomizados, de braço único com amostras pequenas e seguimentos relativamente curtos. Apenas uma agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde, o *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) dos Estados Unidos, deu um parecer positivo para o uso do medicamento para esta indicação. Contudo, os resultados da análise de custo-efetividade demonstraram que a tecnologia não foi custo-efetiva.

Não foram identificados outros ensaios clínicos em andamento. No entanto, enfatiza-se que novas evidências mais robustas são necessárias e poderão subsidiar futuras avaliações sobre a eficácia e segurança do uso do etranacogene dezaparvovec para o tratamento de Hemofilia B.

Além disso, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec), conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei

nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Fijnvandraat K, Clossen MH, Leebeek FW, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ*. 2012;344:e2707, <https://doi.org/10.1136/bmj.e2707>.
2. Kasper CK, Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(1):90-2, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01397.x>.
3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-6, <https://doi.org/10.7326/M19-1208>.
4. Hemophilia WFO. The Report on the WFH Annual Global Survey 2021. World Federation of Hemophilia 2021.
5. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):84, <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0908-9>.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de inibidor em pacientes com hemofilia congênita [recurso eletrônico] In: *Temática SdAE à SDdAEe*, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática; 2022. p. 34 p.
7. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):493-508, <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.70>.
8. Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*. 2016;7:27-38, <https://doi.org/10.2147/JBM.S81520>.
9. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):569-78, <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000388>.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 6, de 05 de abril de 2022: Aprova o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave. . In: *Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde*, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
11. Cortellis etranacogene dezaparovec [Internet]. Clarivate Analytics. 2022 [cited 01 dezembro 2022].
12. CSL Behring. Package Insert HEMGENIX [Bula do medicamento]. Food and Drug Administration,; 2022.

13. von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SS, et al. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood advances*. 2022, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008886>.
14. Food and Drug Administration. FDA Approves First Gene Therapy to Treat Adults with Hemophilia B: Food and Drug Administration; 2022 [updated 22 novembro 2022. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treat-adults-hemophilia-b>.
15. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation): Hemgenix (etranacogene dezaparvovec). In: (CHMP) CfMPfHU, editor.: European Medicines Agency; 2022.
16. [Internet] ANdVS. Consulta de medicamentos registrados.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B [ID3812]: National Institute for Health and Care Excellence 2022 [updated 01 novembro 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10699>.
18. Federal Institute for Drugs and Medical Devices. CHMP Meeting Highlights June 2022: Federal Institute for Drugs and Medical Devices,; 2022 [Available from: <https://www.bfarm.de/EN/BfArM/Tasks/EU-and-International/CHMP-Committee/Meeting-Highlights/2022-06.html>.
19. Tice JA WS, Herce-Hagiwara B, Fahim SM, Moradi A, Sarker J, Chu J, et al. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review; 2022 Novembro 2022.
20. NCT02396342: trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02396342>.
21. NCT03489291: Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2022.
22. NCT03569891: HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients [Internet]. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03569891>.
23. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood*. 2018;131(9):1022-31, <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804419>.
24. Leebeek F, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. Reduction in annualized bleeding and factor ix consumption up to 2.5 years in adults with severe or moderate-severe hemophilia B treated with AMT-

060 (AAV5-HFIX) gene therapy. *Blood*. 2018;132, <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-109995>.

25. Leebeek FWG, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. Stable expression of fix and maintained reductions in bleeding and factor IX consumption following amt-060 gene therapy with up to 3.5 years of follow up in adults with severe or moderate-severe hemophilia B. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3:81, <https://doi.org/10.1002/rth2.12227>.

26. Leebeek FWG, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Confirm Stable FIX Expression and Durable Reductions in Bleeding and Factor IX Consumption for up to 5 Years. *Blood*. 2020;136:26, <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139225>.

27. Leebeek FWG, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. AMT-060 gene therapy in adults with severe or moderate-severe hemophilia b confirm stable fix expression and sustained reductions in bleeding for up to 5 years. *Haemophilia*. 2021;27(SUPPL 2):41, <https://doi.org/10.1111/hae.14236>.

28. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth D, Schutgens R, et al. Stable FIX Expression and Durable Reductions in Bleeding and Factor IX Consumption for up to 4 Years Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B. *Blood*. 2019;134:2059, <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122535>.

29. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. Five year data confirms stable fix expression and sustained reductions in bleeding and factor ix use following amt-060 gene therapy in adults with severe or moderatesevere hemophilia B. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(SUPPL 2), <https://doi.org/10.1002/rth2.12591>.

30. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. Endogenous fix expression and reduced annual bleed rate following AMT-060 (AAV-HFIX) in adults with severe or moderate-severe hemophilia B: Interim results up to 1.5 years from a phase I/II dose-escalation study. *Haemophilia*. 2018;24:31, <https://doi.org/10.1111/hae.13392>.

31. Miesbach W, Pipe SW, Von Drygalski A, Giermasz A, Meijer K, Coppens M, et al. Recent progress in the development of AMT-061 (etranacogene dezaparovec) for persons with severe or moderately severe hemophilia B. *HemaSphere*. 2020;4:694-5, <https://doi.org/10.1097/hs9.000000000000404>.

32. Miesbach WA, Meijer K, Coppens M, Kampmann P, Klamroth R, Schutgens R, et al. AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding for up to 5 Years. *Hamostaseologie*. 2021;41(SUPPL 1):S5-S6, <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728089>.

33. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore S, Leebeek FWG, et al. Etranacogene dezaparovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv.* 2019;3(21):3241-7, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811>.
34. Gomez E, Castaman G, Key NS, Lattimore SU, Leebeek FW, Miesbach WA, et al. MULTIPLE-YEAR DURABILITY DATA from A PHASE 2B TRIAL of GENE THERAPY with ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC in PATIENTS with HEMOPHILIA B. *Haemophilia.* 2022;28(SUPPL 1):74-5, <https://doi.org/10.1111/hae.14479>.
35. Itzler R, Miller J, Robson R, Monahan P, Pipe S. Improvements in health-related quality of life in adults with severe or moderately severe hemophilia B after receiving etranacogene dezaparovec gene therapy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2022;6, <https://doi.org/10.1002/rth2.12787>.
36. Leebeek FW, Miesbach W, Recht M, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al. Clinical outcomes in adults with hemophilia b with and without pre-existing neutralizing antibodies to AAV5: 6 month data from the phase 3 etranacogene dezaparovec hope-B gene therapy trial. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2021;5(SUPPL 2), <https://doi.org/10.1002/rth2.12591>.
37. Miesbach W, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al. FINAL ANALYSIS from the PIVOTAL PHASE 3 HOPE-B GENE THERAPY TRIAL: STABLE STEADY-STATE EFFICACY and SAFETY of ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC in ADULTS with SEVERE or MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA B. *Haemophilia.* 2022;28(SUPPL 1):99-100, <https://doi.org/10.1111/hae.14479>.
38. Pipe S, Leebeek FW, Recht M, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al. 26 Week efficacy and safety of etranacogene dezaparovec (AAV5-PADUA HFIX VARIANT; AMT-061) in adults with severe or moderate-severe hemophilia B treated in the phase 3 hope-B clinical trial. *HemaSphere.* 2021;5(SUPPL 2):86, <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000566>.
39. Pipe SW, Leebeek FW, Recht M, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al. 52 week efficacy and safety of etranacogene dezaparovec in adults with severe or moderate-severe hemophilia B: Data from the phase 3 HOPE-B gene therapy trial. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2021;5(SUPPL 2), <https://doi.org/10.1002/rth2.12589>.
40. Pipe SW, Recht M, Key NS, Leebeek FWG, Castaman G, Lattimore SU, et al. First data from the phase 3 HOPE-B gene therapy trial: Efficacy and safety of etranacogene dezaparovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in adults with severe or moderate-severe hemophilia B treated irrespective of pre-existing anti-capsid neutralizing antibodies. *Blood.* 2020;136, <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143560>.
41. Pipe SW, Recht M, Key NS, Leebeek FWG, Castaman G, Lattimore SU, et al. Efficacy and safety of etranacogene dezaparovec in adults with severe or

moderate-severe hemophilia b: First data from the phase 3 hope-b gene therapy trial. *Haemophilia*. 2021;27(SUPPL 2):65-6, <https://doi.org/10.1111/hae.14236>.

42. Recht M, Leebeek FW, Miesbach W, Key NS, Lattimore S, Castaman G, et al. Management of infusion reactions: Lessons from the phase 3 HOPE-B gene therapy trial of etranacogene dezaparovec in adults with hemophilia B. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(SUPPL 2), <https://doi.org/10.1002/rth2.12589>.

43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71, <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Pesquisa em agências de ATS.

A pesquisa por documentos de agências de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada no dia 19/12/2022, incluindo as seguintes instituições:

- *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) – Áustria*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá*
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*
- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Alemanha*
- *Health Technology Wales (HTW) – País de Gales*
- *Institute for Clinical and Economic Review (ICER) – Estados Unidos*
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) – Argentina*
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colômbia*
- *Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS) – Malásia*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra*
- *National Institute of Health (NIH) – Estados Unidos*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália*
- *Scottish Health Technologies Group (SHTG) – Escócia*

APÊNDICE 2. Buscas nas bases de registros de ensaios clínicos

Base de registro de ensaios clínicos	Link de acesso	Número de estudos identificados ^a
<i>ClinicalTrials.gov</i>	https://clinicaltrials.gov/	3
<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>	https://trialsearch.who.int/	3
<i>German Clinical Trials Register</i>	https://www.drks.de	0
<i>European Union Clinical Trials Register</i>	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	1
<i>Australian New Zealand Clinical Trials Registry</i>	https://www.anzctr.org.au/	0
<i>Chinese Clinical Trial Registry</i>	http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx	0
<i>Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos</i>	https://ensaiosclinicos.gov.br/	0
<i>Cortellis</i>	https://clarivate.com/products/cortellis-family/	6

^a Buscas realizadas em 21/12/2022, utilizando os termos relacionados ao medicamento de interesse ('etranacogene Dezaparovec' ou 'AMT-060' ou 'AMT-061' ou 'AAV5-hFIX').

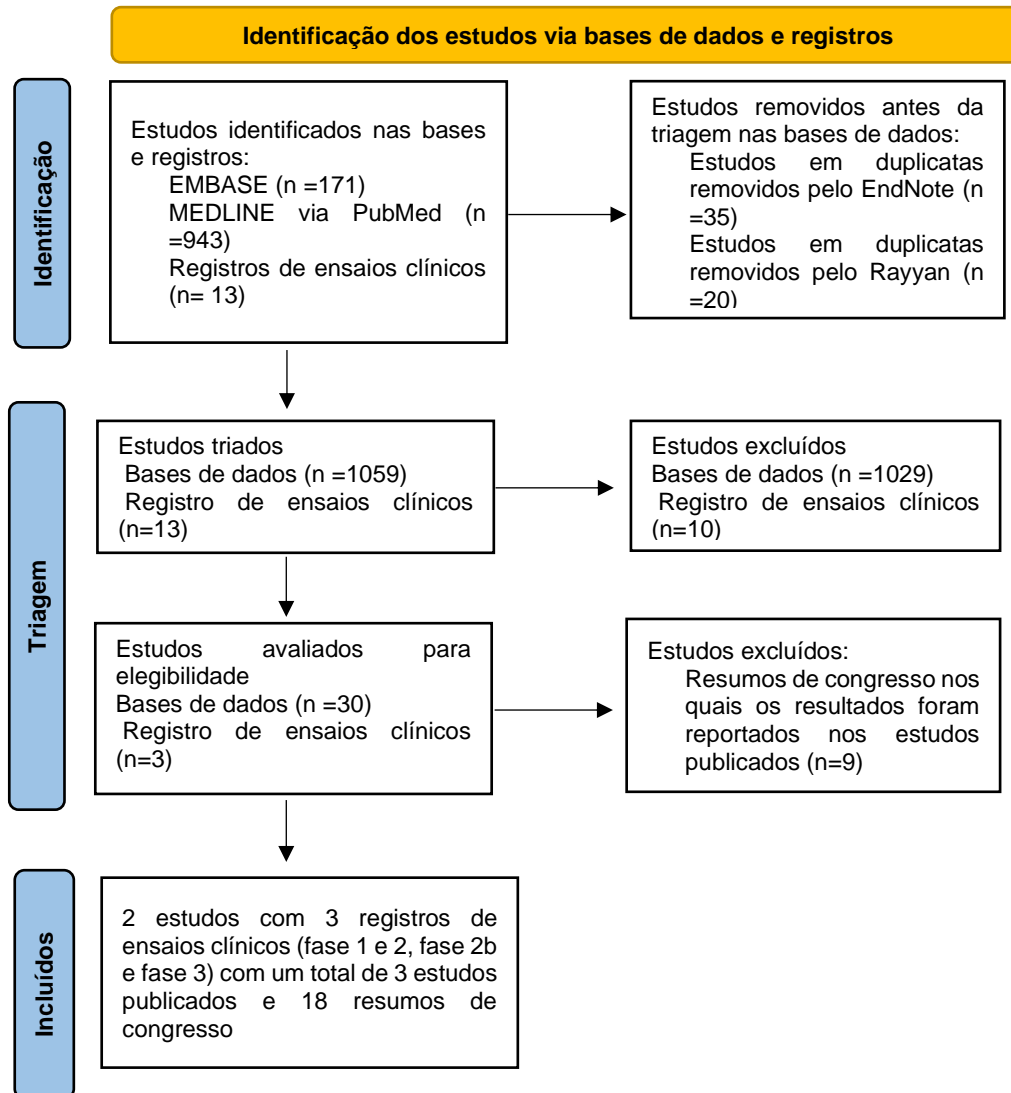
APÊNDICE 3. Estratégias de buscas

Medline via Pubmed	
((("Hemophilia B"[MeSH Terms]) OR ("Bs, Hemophilia") OR ("Hemophilia Bs") OR ("Deficiency, Factor IX") OR ("Deficiencies, Factor IX") OR ("Factor IX Deficiencies") OR ("Factor IX Deficiency") OR ("Hemophilia B Leyden") OR ("Plasma Thromboplastin Component Deficiency") OR ("F9 Deficiency") OR ("Deficiencies, F9") OR ("Deficiency, F9") OR ("F9 Deficiencies") OR ("Christmas Disease") OR ("Disease, Christmas") OR ("Haemophilia B") OR ("Haemophilia Bs")) AND (("Etranacogene Dezaparovec") OR ("Hemgenix") OR ("AMT-060") OR ("AMT 060") OR ("AMT060") OR ("AMT061") OR ("AMT-061") OR ("AMT 061") OR ("AAV5-HFIX") OR ("AAV gene therapy") OR ("AAV5-Padua FIX") OR ("CSL-222") OR ("factor IX modulator hemophilia B") OR ("EtranaDez") OR ("AAV5-hFIXco-Padua"))	n=943 ^a
Embase	
('hemophilia b'/exp OR 'hemophilia b' OR 'hemophilia bs' OR 'factor ix deficiencies' OR 'factor ix deficiency' OR 'hemophilia b leyden' OR 'plasma thromboplastin component deficiency' OR 'f9 deficiency' OR 'f9 deficiencies' OR 'haemophilia bs' OR 'blood clotting factor 9 deficiency' OR 'blood clotting factor ix deficiency' OR 'christmas disease' OR 'congenital blood clotting factor 9 deficiency' OR 'congenital blood clotting factor ix deficiency' OR 'congenital clotting factor 9 deficiency' OR 'haemophilia b' OR 'mckusick 30690') AND ('etranacogene dezaparovec'/exp OR 'etranacogene dezaparovec' OR 'amt 061' OR 'amt061' OR 'csl 222' OR 'csl222' OR 'etranadez' OR 'hemgenix' OR 'amt 060' OR 'amt060' OR 'aav5-hfix' OR 'aav gene therapy' OR 'aav5-padua fix' OR 'factor ix modulator hemophilia b' OR 'aav5-hfixco-padua')	n=171 ^a
Lilacs	
Etranacogene dezaparovec [Palavras] or Hemgenix [Palavras]	n=0 ^a

^a Busca realizada em 21/12/2022.

APÊNDICE 4. Fluxograma de seleção de evidência

Fluxograma de seleção de evidência de acordo com o PRISMA⁴³.



APÊNDICE 5. Detalhamento dos estudos incluídos NCT02396342

Nas bases de dados da literatura, foi identificado um artigo científico publicado²³ referente ao ensaio NCT02396342 (fase 1/2)²⁰, além de nove resumos de congressos com resultados de seguimentos até cinco anos²⁴⁻³².

Trata-se de um ensaio clínico de escalonamento de dose, aberto (não cego), não randomizado, não controlado, multicêntrico de fase 1 e 2. O objetivo do estudo foi investigar a eficácia e segurança do etranacogene dezaparvovec no tratamento de pacientes com hemofilia B. Os critérios de inclusão incluíram pacientes adultos do sexo masculino com (atividade do fator IX $\leq 2\%$ do normal) recebendo fator IX profilático ou sob demanda com sangramentos de ≥ 4 por ano ou artropatia hemofílica.

Os centros de investigação incluíam os países: Dinamarca, Alemanha e Holanda. No estudo publicado, foi declarado que o estudo foi financiado pela empresa *uniQuree* e *Mike Lappin of GK Pharmacomm Ltda*. No registro do ensaio clínico foi reportado como financiadora do estudo a empresa produtora da tecnologia, a CSL Behring.

O etranacogene dezaparvovec foi administrado via infusão intravenosa única de 250 mL por 30 minutos. Os participantes foram tratados em duas consecutivas coortes de escalonamento de doses. Assim, perfazendo uma coorte de baixa dosagem: Coorte 1 (n= 5) com dosagem de 5×10^{12} gc/kg e outra coorte de alta dosagem: Coorte 2 (n=5) 2×10^{13} gc/kg. Os participantes continuaram com seu regime pré-estudo de profilaxia com fator IX após a administração de etranacogene dezaparvovec até seis a 12 semanas após o tratamento. Nestes períodos, participantes que atingiram a atividade do fator IX $\geq 2,0$ UI/dL (níveis mínimos) por pelo menos duas medições consecutivas diminuiriam sua terapia de substituição com fator IX durante um período de duas semanas. A retenção contínua de terapia profilática de substituição com fator IX foi encorajada se as atividades do fator IX $\geq 2,0$ UI/dL foram mantidas após redução gradual por pelo menos duas medições consecutivas.

A amostra foi composta por 10 participantes adultos do sexo masculino

com hemofilia B. Os dados da linha de base da coorte 1 (n=5) e coorte 2 (n=5) foram apresentados. Os participantes inscritos na coorte 1 eram geralmente mais velhos; tinham artropatia mais grave; e, apesar do FIX profilático (média de 4.000 UI semanais), experimentaram mais sangramentos no ano anterior à entrada no estudo em comparação com os participantes na coorte 2. A idade mediana (mínimo-máximo ou amplitude) da coorte 1 era de 69 anos (35-72) e da coorte 2 de 35 anos (33-46). O peso mediano (amplitude) nas coortes 1 e 2 foram de 84,5kg (71.2-89.1) e 84 kg (71.4-96.0), respectivamente. O uso de fator IX como profilaxia (mediana – amplitude) e média anual, respectivamente, foram de 4000 IU/semana (2000-8000) e 354.800 IU/ano na coorte 1 e 4000 IU/semana (4000-10.500) e 173.200 IU/ano na coorte 2. A média de sangramentos totais no ano antes do estudo foi de 14,4 na coorte 1 e 4,0 na coorte 2.

NCT03489291

Foram identificados dois artigos científicos publicados^{13,33} referentes ao ensaio NCT03489291²⁰ (fase 2b) e um resumo de congresso com resultados de segurança de até cinco anos de seguimento³⁴.

Trata-se de um ensaio clínico aberto, não randomizado de braço único, dose única, multicêntrico de fase 2b. A fase 2b desse estudo tem como objetivo confirmar a eficácia e segurança de uma dose única de 2×10^{13} gc/kg de etranacogene dezaparvovec no tratamento de hemofilia B, para sua posterior avaliação na fase 3 – uma vez que houve uma mudança de desenho prospectiva na construção do vetor de etranacogene dezaparvovec para usar a variante do fator IX Pádua.

A fase 2b do estudo incluiu três adultos com hemofilia B moderada a grave (atividade do fator IX $\leq 2\%$ do normal) recebendo fator IX profilático ou fator IX sob demanda com ≥ 4 sangramentos/ano ou artropatia hemofílica crônica. Foi realizado nos Estados Unidos, sendo financiado pela empresa produtora da tecnologia, a CSL Behring.

O etranacogene dezaparvovec foi administrado via infusão intravenosa única de 500 ml por 60 minutos nos três participantes do estudo. Na linha de base, os participantes receberam uma dose única de fator IX de ação curta (40

UI/kg) que forneceu cobertura suficiente de fator IX por 2 a 3 dias após o tratamento. No dia 3, uma dose adicional de fator IX de ação curta poderia ser administrada a critério do investigador. A profilaxia com fator IX poderia ser reiniciada se a atividade do fator IX for $<2\%$ em ≥ 2 em medições laboratoriais centrais consecutivas. A profilaxia com fator IX também poderia ser reiniciado com base no julgamento clínico e preferência do participante se a atividade do fator IX endógena estivesse entre 2% e 5%.

O estudo compreendeu três participantes adultos do sexo masculino, com idade variando de 43 a 50 anos. Dois participantes eram HIV positivos controlados. Todos apresentavam hemofilia B grave a moderada, necessitavam de profilaxia regular com fator IX antes do tratamento com etranacogene dezaparovec, e tinham anticorpos neutralizantes preexistentes para AAV5.

NCT03569891 (HOPE-B)

Foram encontrados oito resumos de congresso referente ao ensaio NCT03569891²² de fase 3³⁵⁻⁴², mas nenhum estudo publicado foi identificado até a data da busca.

O ensaio clínico NCT03569891, também identificado em inglês como *Health Outcomes with Padua gene; Evaluation in Hemophilia B* (HOPE-B), trata-se de um estudo multinacional multicêntrico de fase 3, aberto (não cego), não randomizado, de braço único, de dose única em adultos do sexo masculino com hemofilia B grave ou moderada-grave (fator IX $\leq 2\%$). Todos os pacientes receberam profilaxia de fator IX de rotina antes do estudo e não foram excluídos com base em anticorpos neutralizantes pré-existentes para AAV5.

O estudo é financiado pela CSL Behring. Os locais de estudo incluíram a Dinamarca, África do Sul, Espanha, Estados Unidos, Bélgica, Canadá, Finlândia, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Holanda, Suécia e Reino Unido.

Houve uma fase prospectiva previamente ao tratamento (em inglês, *lead-in*) de pelo menos seis meses, durante os quais o sangramento e o uso de fator IX pelos participantes foram monitorados. Após esse período, eles receberam uma única dose intravenosa de etranacogene dezaparovec (2×10^{13} gc/kg).

No total, 75 pacientes foram inscritos, 67 entraram na fase de introdução que precede o tratamento e 54 participantes receberam a dose de etranacogene dezaparovec (hemofilia B: 44 graves e 10 moderadas). A idade média (\pm desvio-padrão ou DP) foi de 41,5 (15,8) anos. Entre os 54 participantes, 38 (70,4%) tiveram sangramentos ($n=123$) durante o período de introdução, apesar da profilaxia, e 23/54 (42,6%) apresentaram anticorpos neutralizantes para AAV5 na linha de base (título máximo: 3.212,3).

Entre os 54 participantes que receberam o tratamento, todos completaram 12 meses de acompanhamento e 53 concluíram o acompanhamento de 18 meses.

A atividade do fator IX, a taxa anual de sangramento e as infusões de fator IX foram avaliadas em seis, 12 e 18 meses, bem como durante um período uniforme ≥ 52 semanas após alcançar a expressão do fator IX estável (designado como “meses 7–18” após a infusão do etranacogene dezaparovec) comparado com o período de ≥ 6 meses que antecede o tratamento, no qual os participantes utilizavam fator IX exógeno como profilaxia e relatavam sangramentos em diários.

