

Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas

Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Proposta de incorporação para o Sistema Único de Saúde (SUS)

Autores: Gustavo Matsuno, Amanda Modenese

Revisores: Amanda Carelli, Ana Almeida, Gustavo Tiguman, Natália Bergamelli Ramos

São Paulo – SP

Fevereiro/2025

Título: Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Local: São Paulo - SP

Submetido em: 28 de fevereiro de 2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Matsuno, Gustavo.

Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) / Gustavo Matsuno, Amanda Modenese – São Paulo/SP: 2025.

N. de folhas: 234

Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

1. Hemofilia A. 2. Emicizumabe. 3. Hemofilia A em pacientes pediátricos. Matsuno, Gustavo. Modenese, Amanda. III. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. IV. Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

SUMÁRIO

SUMÁRIO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE APÊNDICES	16
LISTA DE ANEXOS	17
1 APRESENTAÇÃO	18
2 RESUMO EXECUTIVO	19
3 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA (10)	23
4 DESCRIÇÃO DA DOENÇA	24
4.1 Aspectos clínicos	24
4.1.1 Pacientes com HA grave ou com nível de atividade de Fator VIII inferior a 2%	26
4.2 Epidemiologia	27
4.3 Desenvolvimento de inibidores do FVIII	30
4.4 Protocolo de profilaxia vigente	31
4.4.1 Sangramento mesmo em regime profilático com concentrado de FVIII	32
4.5 Impacto da hemofilia A	34
4.5.1 Hemorragia intracraniana	34
4.5.2 Síndrome compartimental	36
4.5.3 Artropatia hemofílica (degradação da articulação causada pelos suscetíveis sangramentos articulares)	36
4.5.4 Qualidade de vida	39
4.5.5 Uso de recursos	42
4.6 Dificuldade de realizar a profilaxia com concentrado de FVIII	44
4.6.1 Características inerentes dos pacientes pediátricos	47
4.6.2 Alta frequência da infusão endovenosa	48
4.6.3 Necessidade de uso de cateter e infecções	49
4.7 Conclusão - Necessidades clínicas não atendidas	50
5 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	52
5.1 Descrição	52

5.2	Uso de emicizumabe no cenário brasileiro	53
5.3	Uso de emicizumabe no cenário internacional	54
5.4	Perfil farmacocinético favorável	55
5.5	Posologia e via de administração favoráveis	56
5.6	Perfil favorável no desenvolvimento de inibidores do FVIII	57
5.7	Preço proposto para incorporação	58
5.8	Justificativa para a indicação pleiteada	58
6	DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA TECNOLOGIA	60
6.1	Comentários sobre o último Relatório de Recomendação	60
6.2	Objetivo	61
6.3	Métodos	61
6.3.1	Critérios de elegibilidade	61
6.3.2	Bases de dados e estratégia de busca	63
6.3.3	Seleção dos estudos	63
6.3.4	Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados	63
6.3.5	Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	64
6.4	Resultados	64
6.4.1	Seleção e inclusão dos estudos	64
6.4.2	Características e principais resultados das publicações incluídas	66
6.4.3	Estudos base - Descrição detalhada dos estudos clínicos	73
6.4.4	Estudos base - Descrição detalhada dos estudos de mundo real	81
6.4.5	Estudos complementares - Descrição detalhada dos estudos clínicos	94
6.4.6	Estudos complementares - Descrição detalhada dos estudos de mundo real	105
6.5	Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	116
6.5.1	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	117
6.5.2	Avaliação da certeza da evidência gerada pela revisão	118
6.6	Conclusão das evidências científicas da tecnologia	120
7	ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA - CUSTO-UTILIDADE	122
7.1	Contexto	122
7.2	Metodologia	123
7.2.1	População	123

7.2.2	Intervenção e comparadores	124
7.2.3	Horizonte Temporal	124
7.2.4	Ciclos	124
7.2.5	Perspectiva	124
7.2.6	Desfechos	125
7.2.7	Taxa de desconto	125
7.2.8	Método de modelagem	125
7.3	Parâmetros clínicos do modelo	126
7.3.1	Profilaxia, TSA e manejo de sangramento	127
7.3.2	Adesão à profilaxia	129
7.3.3	Surgimento de inibidores do FVIII	130
7.3.4	Estados de saúde	133
7.3.5	Eventos de saúde	137
7.3.6	Avaliação de sangramentos evitados	138
7.4	Parâmetros de custo do modelo	139
7.4.1	Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)	139
7.4.2	Custos de artroplastia e hospitalizações	141
7.4.3	Custos relacionados a eventos adversos	142
7.5	Parâmetros da análise de sensibilidade	143
7.5.1	Análise de sensibilidade determinística	143
7.5.2	Análise de sensibilidade probabilística	143
7.6	Resultados	143
7.6.1	Análise de custo por sangramento evitado	144
7.6.2	Análise de sensibilidade determinística	145
7.6.3	Análise de sensibilidade probabilística	146
7.7	Conclusão do estudo de avaliação econômica	147
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	149
8.1	Contexto	149
8.2	Metodologia	149
8.2.1	Perspectiva	150
8.2.2	Cenário atual e cenário proposto	150

8.2.3	Taxa de desconto	150
8.2.4	Horizonte temporal	150
8.2.5	População alvo	151
8.2.6	Curva de adoção da tecnologia	153
8.2.7	Adesão à profilaxia com concentrado de FVIII	153
8.2.8	Desenvolvimento de inibidores do FVIII	153
8.2.9	Resultado da projeção populacional dos pacientes inicialmente sem inibidores	154
8.2.10	Caso amplo - Considerando demais indicações incorporadas de emicizumabe, ou seja, pacientes com inibidores do FVIII no início do modelo	155
8.3	Parâmetros de custos do modelo	159
8.4	Análise de sensibilidade determinística	160
8.5	Resultados	160
8.5.1	Caso base	160
8.5.2	Caso base - Análise de sensibilidade	161
8.5.3	Caso amplo - Considerando demais indicações incorporadas de emicizumabe, ou seja, pacientes com inibidores do FVIII no início do modelo	162
8.6	Conclusão da análise de impacto orçamentário	165
9	CONCLUSÃO	166
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	170
11	APÊNDICES	181

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
CFCs	Concentrados de Fator VIII
CGSH	Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CID	Classificação Internacional de Doenças
COFINS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
DP	Desvio padrão
EA	Eventos Adversos
EHL	Meia vida estendida (<i>Extended half-life</i>)
ENI	Estudo não intervencional
FBH	Federação Brasileira de Hemofilia
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FVIII	Fator VIII
FVIIar	Fator VII recombinante ativado
FVIIIp	Fator VIII plasmático
FVIIIr	Fator VIII recombinante
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação
IQR	Intervalo interquartil
HA	Hemofilia A
MS	Ministério da Saúde
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
MTP	Paciente minimamente tratado (<i>minimally treated patients</i>)
NHS	<i>National Health System</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PcHA	Pessoas com Hemofilia A
PUP	Pacientes não tratados previamente (<i>previously untreated patients</i>)
QdV	Qualidade de vida
Q1W	Aplicação uma vez por semana

Q2W	Aplicação uma vez a cada 2 semanas
Q4W	Aplicação uma vez a cada 4 semanas
RCUI	Razão de Custo-Utilidade Incremental
SAES	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
SC	Subcutânea
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TII	Terapia de Indução de Imunotolerância
TSA	Taxa de sangramentos anualizada
TSAA	Taxa de sangramento articulares anualizada
UI	Unidades Internacionais
WFH	Federação Mundial de Hemofilia (<i>World Federation of Hemophilia</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cascata de coagulação em pacientes com e sem hemofilia	24
Figura 2. Prevalência da hemofilia A por faixa etária	27
Figura 3. Proporção dos pacientes com hemofilia A por gravidade	27
Figura 4. Prevalência de inibidor segundo o teste de triagem	28
Figura 5. Solicitação de Acesso à Informação - Plataforma "Fala.BR" - Protocolo NUP nº 25072.059590/2024-40 (extraídos em setembro de 2024).	29
Figura 6. Atividade de FVIII no sangue após realização da profilaxia	32
Figura 7. Recém-nascido com hemofilia A com hemorragia intracraniana e extracraniana grave	34
Figura 8. Diagrama etário de 45 episódios de hemorragia intracraniana.	35
Figura 9. Caso de síndrome compartimental	36
Figura 10. Paciente com joelho com sangramentos articulares	37
Figura 11. Avaliação da progressão da artropatia hemofílica no joelho.....	38
Figura 12. (A) Artropatia hemofílica grave do joelho direito. (B) Artroplastia total do joelho no mesmo doente	39
Figura 13. Frequência de faltas escolares da pesquisa “Um retrato da Hemofilia no Brasil”.	40
Figura 14. Percepção de cuidadores quanto à vida ativa de seus filhos observada na pesquisa “Um retrato da Hemofilia no Brasil”	41
Figura 15. Impacto na produtividade dos cuidadores observada na pesquisa “Um retrato da Hemofilia no Brasil”	42
Figura 16. Características dos tratamentos realizados pelos 50 pacientes.	45
Figura 17. Principais dificuldades com o tratamento, baseado em infusão intravenosa	48
Figura 18. Infecção localizada com exsudato e eritema ao redor do local de saída do cateter venoso central.....	49
Figura 19. Distribuição dos pacientes em uso de emicizumabe de acordo perfil de inibidores (2023)	55
Figura 20. Farmacocinética da profilaxia com emicizumabe	55
Figura 21. Atividade de FVIII no sangue após realização da profilaxia	56
Figura 22. Fluxograma de inclusão de estudos.	65
Figura 23. Taxa anualizada de sangramento e porcentagem de pacientes com zero sangramentos tratados.	74
Figura 24. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos. ...	78
Figura 25. TSA individual calculada para os sangramentos nos períodos antes e depois do tratamento com emicizumabe.....	80

Figura 26. Taxa de sangramento anualizada antes e depois da terapia com emicizumabe em pacientes sem inibidores do FVIII.	82
Figura 27. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos por faixa etária em pacientes com <12 anos sem inibidores.....	85
Figura 28. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos por faixa etária em pacientes sem inibidores.	87
Figura 29. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos, considerando apenas pacientes sem inibidores.	90
Figura 30. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos comparando Grupo D e NIS.	96
Figura 31. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos comparando os grupos em profilaxia com emicizumabe em comparação ao grupo sem profilaxia (HAVEN 3).	97
Figura 32. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos.	101
Figura 33. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos da coorte expansão.....	104
Figura 34. Taxas anualizadas de sangramento (TSA) para (A) sangramentos tratados e (B) todos os sangramentos em intervalos de 24 semanas.....	106
Figura 35. Proporção de participantes com zero sangramentos tratados em intervalos de 24 semanas.	108
Figura 36. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos de todos os pacientes.....	111
Figura 37. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos de todos os pacientes.....	113
Figura 38. TSA antes e depois da transição para emicizumabe de todos os pacientes	116
Figura 39. Risco de viés dos estudos incluídos.....	117
Figura 40. Estrutura do modelo	126
Figura 41. Proporção de pacientes com Hemofilia A e inibidores segundo a titulação do inibidor	132
Figura 42. Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado.	146
Figura 43. Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.....	147
Figura 44. População em uso de emicizumabe	156
Figura 45. Qual o tamanho da população de pacientes A com inibidores ativos	157
Figura 46. Qual o tamanho da população de pacientes A com inibidores ativos? (Peso).....	157
Figura 47. Resultados do caso base (em R\$ milhões)	160
Figura 48. Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade	162

Figura 49. Resultados do caso amplo (em R\$ milhões)	163
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação da gravidade do sangramento com o nível de FVIII	25
Tabela 2. Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia	25
Tabela 3. Projeção de pacientes que se encaixam nos critérios de inclusão do presente dossiê.....	30
Tabela 4. Profilaxia conforme a intensidade de reposição	32
Tabela 5. Eventos hemorrágicos em pessoas com hemofilia A sem inibidores do Fator VIII recebendo tratamento profilático com concentrado de Fator VIII	33
Tabela 6. Valores de utilidade em saúde e pontuações de qualidade de vida relacionadas à saúde	40
Tabela 7. Tempo de hospitalização e consumo de concentrados de fatores de coagulação em episódios de sangramento	43
Tabela 8. Tempo de hospitalização e consumo de concentrados de fatores de coagulação em cirurgias ortopédicas	43
Tabela 9. Tempo de hospitalização e consumo de CFC em cirurgias	44
Tabela 10. Classificação da adesão segundo diferentes perspectivas de avaliação de doses perdidas de concentrados de fatores de coagulação	46
Tabela 11. Programa clínico de emicizumabe (pacientes com e sem inibidores)	53
Tabela 12. Posologia dos medicamentos.....	57
Tabela 13. Preço proposto para incorporação de emicizumabe	58
Tabela 14. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.....	61
Tabela 15. Estudos base - Principais características.....	67
Tabela 16. Estudos base - Principais resultados de eficácia.....	69
Tabela 17. Estudos complementares - Principais características.....	70
Tabela 18. Estudos complementares - Principais resultados de eficácia.....	72
Tabela 19. Características demográficas.....	73
Tabela 20. Desfechos de sangramento.....	75
Tabela 21. Desfechos de segurança.....	76
Tabela 22. Características clínicas e demográficas da população incluída no estudo.....	77
Tabela 23. Principais achados de eficácia durante a profilaxia com emicizumabe.....	79
Tabela 24. Características demográficas de todos os pacientes avaliados.....	82
Tabela 25. Taxas anualizadas de sangramento antes e durante a terapia com emicizumabe nos pacientes sem inibidores do FVIII (N=113).....	83
Tabela 26. Características clínicas dos pacientes dos pacientes sem inibidores.....	84

Tabela 27. Achados de eficácia na população <12 anos sem inibidores.	86
Tabela 28. Achados de eficácia na população sem inibidores.	87
Tabela 29. Características demográficas dos pacientes sem inibidores.	89
Tabela 30. Dados de sangramento para subpopulação de crianças com menos de 12 anos de idade sem inibidores.	90
Tabela 31. Dados de sangramento dos pacientes sem inibidores.	90
Tabela 32. Características demográficas dos pacientes sem inibidores.	91
Tabela 33. Desfechos de eficácia dos pacientes sem inibidores.	92
Tabela 34. Características demográficas dos pacientes sem inibidores.	93
Tabela 35. Desfechos de eficácia dos pacientes sem inibidores.	93
Tabela 36. Características demográficas dos pacientes.	95
Tabela 37. Eventos de sangramento no grupo que recebeu profilaxia com emicizumabe no HAVEN 3 comparado com os mesmos participantes que recebiam profilaxia com concentrado de FVIII em estudo não-intervencional prévio.	96
Tabela 38. Taxa de sangramento anualizada do grupo em profilaxia com emicizumabe em comparação ao grupo sem profilaxia.	97
Tabela 39. Características demográficas.	100
Tabela 40. Achados de eficácia.	101
Tabela 41. Características demográficas, coorte expansão.	103
Tabela 42. Incidência de sangramentos reportada da coorte expansão.	104
Tabela 43. Taxas anualizadas de sangramento para os diferentes tipos de sangramentos desde o início da terapia com emicizumabe até data de corte.	107
Tabela 44. Características clínicas iniciais da população, todos os pacientes.	110
Tabela 45. Desfechos clínicos durante a profilaxia com emicizumabe de todos os pacientes.	111
Tabela 46. Características demográficas de todos os pacientes.	113
Tabela 47. Desfechos clínicos durante a profilaxia com emicizumabe de todos os pacientes.	114
Tabela 48. Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática.	119
Tabela 49. Principais diferenças entre a submissão anterior e atual.	123
Tabela 50. Demonstrativo dos parâmetros de cada braço de avaliação.	127
Tabela 51. Tratamentos adotados por perfil de paciente.	128
Tabela 52. Distribuição da população em profilaxia com concentrado de FVIII conforme adesão ao tratamento.	129
Tabela 53. Probabilidades anuais de desenvolvimento de inibidores.	131

Tabela 54. Utilidades por estado de saúde	136
Tabela 55. Eventos adversos anualizado dos tratamentos incluídos	138
Tabela 56. Análise de sangramentos evitados por estratégia terapêutica.	138
Tabela 57. Custos unitários dos medicamentos utilizados no modelo	139
Tabela 58. Custo médio anual por paciente com 16 kg para exemplificação	140
Tabela 59. Descrição dos procedimentos e custos unitários	141
Tabela 60. Valores de reembolso e frequência anual de eventos adversos.....	142
Tabela 61. Avaliação de custo-utilidade incremental do emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII.....	143
Tabela 62. Custos desagregados na análise do caso base.	144
Tabela 63. Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.	144
Tabela 64. Resultados da análise de custo por sangramento evitado.	145
Tabela 65. Principais diferenças entre a submissão anterior e atual	149
Tabela 66. Projeção populacional em 5 anos.....	152
Tabela 67. Taxa de distribuição dos pacientes nos cenários sem e com emicizumabe profilático.	153
Tabela 68. Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto	154
Tabela 69. Projeção de pacientes em tratamento com emicizumabe em 2024	156
Tabela 70. Pacientes com inibidores no ano zero do modelo elegíveis a emicizumabe no protocolo vigente	158
Tabela 71. Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto	158
Tabela 72. Resultados do caso base (em R\$ milhões)	161
Tabela 73. Resultados do caso amplo (em R\$ milhões).....	164

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança do emicizumabe.....	181
Apêndice 2. Estudos excluídos na fase de seleção por leitura completa.	184
Apêndice 3. Fórmulas matemáticas adotadas.....	186
Apêndice 4. Mediana de peso (kg) por idade para indivíduos do sexo masculino segundo estimativas do IBGE (pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009).....	187
Apêndice 5. Custos com medicamentos adotados nos modelos econômicos	188
Apêndice 6. Análise de custo-utilidade - Análise de sensibilidade determinística: detalhamento dos parâmetros.....	195
Apêndice 7. Projeção populacional do modelo de impacto orçamentário	196
Apêndice 8. Resultados do modelo de impacto orçamentário.....	199
Apêndice 9. Análise de impacto orçamentário - Análise de sensibilidade determinística: detalhamento dos parâmetros.	203

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Bula do medicamento.....	204
-----------------------------------	-----

1 APRESENTAÇÃO

O presente dossiê apresenta as avaliações de eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário de emicizumabe no tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Esta demanda de avaliação de tecnologia vem em sequência ao Relatório de Recomendação - Medicamentos - nº 840 de 2023 (1) (Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII), abordando os principais questionamentos levantados no relatório e considerando também as principais necessidades identificadas junto aos atores envolvidos no cuidado da HA.

Justificativa para a indicação pleiteada: O presente dossiê foca nos pacientes pediátricos que se encontram numa situação de vulnerabilidade por conta do seu acesso venoso mais difícil (2). Tal situação leva ao início tardio da profilaxia e/ou à baixa adesão ao tratamento IV com concentrado de FVIII. Sobre esta questão, um estudo identificou que pacientes tiveram diagnóstico aos 1,74 anos, contudo iniciaram a profilaxia apenas aos 3,8 anos (3); para agravar esta situação, a profilaxia não é iniciada na dose ideal, uma vez que ela é escalonada progressivamente até a dose planejada (4); além disso, a infusão intravenosa (IV) dificulta a adesão, segundo estudo brasileiro, 54% dos pacientes não são aderentes à profilaxia com concentrado de FVIII (5). Tais fatos reforçam a situação atual de vulnerabilidade dos pacientes pediátricos, uma vez que a não realização da profilaxia aumenta o risco de hemorragias, incluindo sangramentos graves com risco de sequelas definitivas (3,5-7).

Benefícios da expansão de uso de emicizumabe: Pacientes que não realizam profilaxia têm hemorragias frequentes (6) e estão suscetíveis a sangramentos graves, como a hemorragia intracraniana (8). Por outro lado, o estudo pivotal fase 3b (9) demonstrou que 100% dos pacientes que realizam profilaxia com emicizumabe não apresentaram sangramentos espontâneos, ademais nenhum caso de hemorragia intracraniana foi observado. Além da eficácia comprovada, a disponibilização de emicizumabe possibilita o início imediato da profilaxia e uma melhor adesão ao tratamento, por conta da via de administração SC e da sua comodidade posológica (10,11). Assim, o objetivo da presente proposta é fomentar uma primeira infância saudável e ativa, e um prognóstico sem sequelas. Por fim, destaca-se que o emicizumabe já está incorporado no SUS a pacientes com inibidores (12) e a proposta comercial se estenderá a estes pacientes; assim, a avaliação global de impacto orçamentário demonstra uma economia de -R\$ 204 milhões ao longo de 5 anos, beneficiando mais pacientes com emicizumabe.

2 RESUMO EXECUTIVO

TÍTULO/PERGUNTA: O uso profilático de emicizumabe é eficaz, seguro e custo efetivo em pacientes pediátricos com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do Fator VIII, quando comparado a infusões profiláticas de concentrado de Fator VIII (4)?

POPULAÇÃO-ALVO: Pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2% (baseado nos critérios do Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária (4)), sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento.

CONDIÇÃO CLÍNICA: A hemofilia A é um distúrbio hemorrágico raro resultado de mutações no gene F8 localizado no cromossomo X (Xq28) (13). Tais mutações implicam na disfunção da atividade do FVIII, impactando assim a cascata de coagulação sanguínea e o estancamento de hemorragias. Como consequência, os pacientes ficam expostos a sangramentos, que podem ser graves e levar à morbidade do paciente (13,14). **Epidemiologia:** A população-alvo do presente dossiê representa 5,2% da população com hemofilia A, isto é, 615 pacientes em 2024 com 16 kg em média (15–17) (**Seção 4.2**).

NECESSIDADES CLÍNICAS NÃO ATENDIDAS: Por conta da gravidade da doença, é recomendado o início da profilaxia logo após o diagnóstico da HA (18), contudo, este não é o cenário atual dos pacientes pediátricos brasileiros. Por conta da dificuldade de acesso venoso (2), tais pacientes iniciam a profilaxia tardiamente e/ou possuem baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII. Sobre esta questão, estudo identificou que pacientes tiveram diagnóstico aos 1,74 anos, contudo iniciaram a profilaxia apenas aos 3,8 anos (3); para agravar esta situação, a profilaxia não é iniciada na dose ideal, uma vez que ela é escalonada progressivamente até a dose planejada (4); além disso, a infusão IV dificulta a adesão, segundo estudo brasileiro, 54% dos pacientes não são aderentes à profilaxia com concentrado de FVIII (5). **Impacto clínico:** A não realização da profilaxia aumenta o risco de hemorragias frequentes e graves, expondo tais pacientes à progressão da morbidade, a emergências médicas e a cirurgias (7,18). Neste quesito, dois estudos brasileiros avaliaram casos de hemorragia intracraniana (HIC) em diferentes perfis de pacientes com hemofilia; um deles reportou que 8,7% dos pacientes tiveram casos de HIC, totalizando 35 pacientes com 8 casos cirúrgicos, 3 casos de óbito e 3 casos de sequelas (19); e o outro estudo identificou que casos de HIC ocorreram em 18% dos pacientes avaliados (3). Além disso, destacam-se também como impactos clínicos, o risco de desenvolvimento de síndrome compartimental pós punção (aumento crítico da pressão sanguínea num determinado membro, sendo necessário intervenção cirúrgica e tratamentos imediatos para evitar sequelas permanentes (20)) e a artropatia hemofílica (degradação da cartilagem devido a sucessivos sangramentos em uma mesma articulação

(21,22)) (**Seção 4.5). Impacto na qualidade de vida**: Tal situação afeta diretamente o desenvolvimento dos pacientes durante a primeira infância, estudo brasileiro demonstra que 28% não frequentam escola e 37% precisam faltar às aulas por problemas relacionados à hemofilia (23). (**Seção 4.5.4). Dificuldade de realizar a profilaxia com concentrado de FVIII**: Vale ressaltar que a dificuldade para realizar a profilaxia com concentrado de FVIII não é uma questão de opção do paciente, cuidador ou médico, mas acontece principalmente por conta da anatomia das crianças que dificulta a infusão IV (veias de calibre menor e gordura subcutânea (2)) e da alta frequência de infusões IV necessárias (3 a 4x/semana (4)), podendo levar à necessidade de uso de cateter venoso central que possui risco atrelado a risco de infecções severas. Portanto, reforça-se a situação atual de vulnerabilidade dos pacientes pediátricos principalmente durante a primeira infância, e a necessidade de um cuidado específico a estes pacientes (**Seção 4.6**).

TECNOLOGIA: Emicizumabe (Hemcibra®) é um anticorpo biespecífico indicado para a profilaxia da HA, possuindo via de administração subcutânea e posologia em fase de manutenção a cada 1, 2 ou 4 semanas (Q1W, Q2W, Q4W, respectivamente) (10). Tais características favorecem a adesão à profilaxia e permitem seu início logo após o diagnóstico, visando assim um tratamento profilático precoce, preventivo, efetivo e com menos riscos que o concentrado de FVIII (**Seção 5**). **Uso no Brasil**: Emicizumabe é utilizado no SUS desde 2019 (24), e atualmente está incorporado no SUS para tratamento de pacientes com inibidores (12) (**Seção 5.2**). **Uso internacional**: CDA-AMC, NHS, MSAC, HAS, Pharmac, AEMPS e Protocolo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) recomendam o uso de emicizumabe para pacientes sem inibidores (18,25–32). Além disso, emicizumabe já é amplamente utilizado no cenário internacional para pacientes sem inibidores, incluindo países como Argentina, Chile, Colômbia e Uruguai (33) (**Seção 5.3**).

COMPARADOR: Concentrado de fator VIII da coagulação (4).

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: Primeiramente, reforça-se que os estudos apresentados nesta seção utilizaram as posologias Q1W, Q2W e Q4W de emicizumabe durante fase de manutenção, que estão de acordo com a bula aprovada pela Anvisa (10) e Protocolo de Uso (12) (**Seção 6.1**). **Eficácia**: Emicizumabe é eficaz no controle de hemorragias, contando com 5 publicações de estudos clínicos e 10 publicações de estudos observacionais (dentre estudos base e complementares), com resultados consistentes tanto em ambiente controlado quanto em mundo real, nas 3 posologias de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W) e sustentados durante 4,75 anos (34). Dentre estas evidências, o estudo pivotal fase 3b (9) demonstrou que pacientes tratados com emicizumabe tiveram uma taxa de sangramentos anualizada (TSA) de 0,4, dos quais 100% de pacientes não tiveram sangramentos espontâneos tratados, 94,5% de pacientes não

tiveram sangramentos tratados nas articulações e não houve casos de sangramentos intracranianos.

Eficácia comparativa: Estudo fase 3 (6) avaliou pacientes com HA sem inibidores com ao menos 12 anos de idade, e identificou que o grupo que não realizou profilaxia teve uma TSA de 38,2, enquanto que o grupo tratado com emicizumabe tiveram uma TSA de 1,5 e 1,3 (Q1W e Q2W, respectivamente, $p < 0,001$). Além disso, houve uma queda na TSA de -68% dos pacientes tratados com emicizumabe vs. concentrado de FVIII (emicizumabe: 1,5; concentrado de FVIII: 4,8; $p < 0,001$). **Segurança:** Os estudos demonstraram o perfil seguro do medicamento, sendo seu uso bem tolerado, com eventos adversos manejáveis (**Seção 6.4**).

RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA: As avaliações apontaram um risco médio de viés através da ferramenta Robins-I e uma alta qualidade das evidências através da metodologia GRADE.

PREÇO PROPOSTO: R\$ 188,84/mg (-20,5% vs. preço atual do contrato com Ministério da Saúde (35)), visando assim tratar mais pacientes, mantendo a sustentabilidade orçamentária (**Seção 5.7**).

ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE: Modelo de Markov com 4 estados de saúde e ciclos anuais, cujos resultados demonstram uma razão de custo utilidade incremental de R\$ 1.716.401/AVAQ. Contudo, ressalta-se que esta metodologia possui limitações para a quantificação do impacto da enfermidade no contexto de doenças raras e em pacientes pediátricos (36). Por isso, foi realizada uma análise adicional de custo por sangramento evitado, que resultou numa redução de -R\$ 36 do custo por sangramento evitado adotando-se a profilaxia com emicizumabe vs. tratamento sob demanda, em comparação com profilaxia com concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda (**Seção 7**).

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: Caso base: Considerando apenas a indicação pleiteada (pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento), o modelo econômico aponta um incremento orçamentário de R\$ 526 milhões acumulado em 5 anos. **Caso amplo:** Por outro lado, também foi realizada uma análise mais ampla, considerando o impacto total da proposta ofertada no orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados; uma vez que, a condição comercial descrita neste dossiê abrangerá também os pacientes com inibidores em tratamento pelo Protocolo de Uso vigente (Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (12)). Desta forma, considerando que toda a população que terá indicação ao emicizumabe desfrutará da mesma condição comercial (ou seja, os pacientes da indicação pleiteada e aqueles da indicação já incorporada (12)), a presente proposta representa uma oportunidade de economia ao longo de 5 anos, iniciando em -R\$ 38 milhões no 1º ano (-6% vs. cenário

atual), até -R\$ 26 milhões no 5º ano (-3% vs. cenário atual), acumulando -R\$ 204 milhões ao longo de 5 anos (-5% vs. cenário atual). **Racional do Caso amplo:** Tal resultado se dá, pois, a proposta comercial presente neste dossiê se estenderá aos pacientes com inibidores que já estão em tratamento com emicizumabe pelo SUS (12). Neste quesito, projeta-se que em 2026 haverá 659 pacientes com inibidores tratados pelo protocolo vigente de uso emicizumabe com um peso médio de 47,4 kg (12,37), tendo assim um custo anual de tratamento de R\$ 581 milhões de reais pelo preço do contrato vigente (35). Contudo, considerando a presente proposta comercial, o custo anual de tratamento destes pacientes passará a R\$ 462 milhões, ou seja, uma economia apenas no primeiro ano de -R\$119 milhões (-20,5%). Por fim, pode-se concluir que, a presente proposta comercial permitirá beneficiar mais pacientes com emicizumabe, mantendo a sustentabilidade orçamentária (**Seção 8**).

DIFERENÇA VS. A ÚLTIMA AVALIAÇÃO: Comparado à última avaliação realizada em 2023 (1), o presente dossiê traz uma nova proposta comercial, uma nova população pleiteada, novos estudos incluídos e modelos econômicos reformulados com parâmetros que refletem a realidade brasileira.

CONCLUSÃO: No cenário atual, pacientes pediátricos com hemofilia A sem inibidores se encontram em situação de vulnerabilidade, principalmente pelo início tardio da profilaxia e/ou à baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII. A não realização da profilaxia os expõe à progressão da morbidade, emergências médicas e cirurgias, e afeta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Desta maneira, a presente proposta de expansão da indicação de emicizumabe para este subgrupo de pacientes visa a realização do tratamento profilático precoce, preventivo e efetivo; assim possibilitando beneficiar mais pacientes com emicizumabe, mantendo a sustentabilidade orçamentária.

3 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA (10)

Tipo: Medicamento (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado).

Nome genérico: Emicizumabe.

Nome comercial: Hemcibra®.

Apresentações: Solução injetável de 30 mg/ml: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 ml). Solução injetável de 150 mg/ml: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 ml), 105 mg (0,7 ml) ou 150 mg (1 ml).

Número da regularização ANVISA (vencimento da regularização): 101000667 (07/2028).

Detentor do registro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante: Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão ou Samsung Biologics Co. Ltd., Incheon, Coreia do Sul.

Indicação aprovada na Anvisa: Emicizumabe é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII). Emicizumabe pode ser utilizado por todas as faixas etárias.

Posologia: A dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por uma dose de manutenção, a partir da quinta semana, de: 1,5 mg/kg uma vez por semana (Q1W), ou 3 mg/kg a cada duas semanas (Q2W), ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (Q4W). A dose de manutenção deve ser escolhida com base no regime de dosagem preferido do médico e do paciente/cuidador de modo a colaborar com a aderência do tratamento.

Eventos adversos: Descritas no **Anexo 1**.

Contraindicações: Emicizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a emicizumabe ou qualquer um de seus excipientes.

4 DESCRIÇÃO DA DOENÇA

4.1 Aspectos clínicos

A hemofilia A (HA) é um distúrbio hemorrágico raro, na maioria das vezes hereditário, resultado de mutações/defeitos no gene *F8* localizado no cromossomo X (Xq28) (13). Tal mutação implica na deficiência ou disfunção da atividade coagulante do FVIII, elemento fundamental para a cascata de coagulação sanguínea e estancamento de hemorragias (**Figura 1**). Assim, a deficiência do FVIII está associada a hemorragias, sejam elas de origem espontânea ou traumática, afetando na maioria das vezes tecidos moles, articulações e músculos e podendo levar a sequelas ou à morte do paciente (13,14).

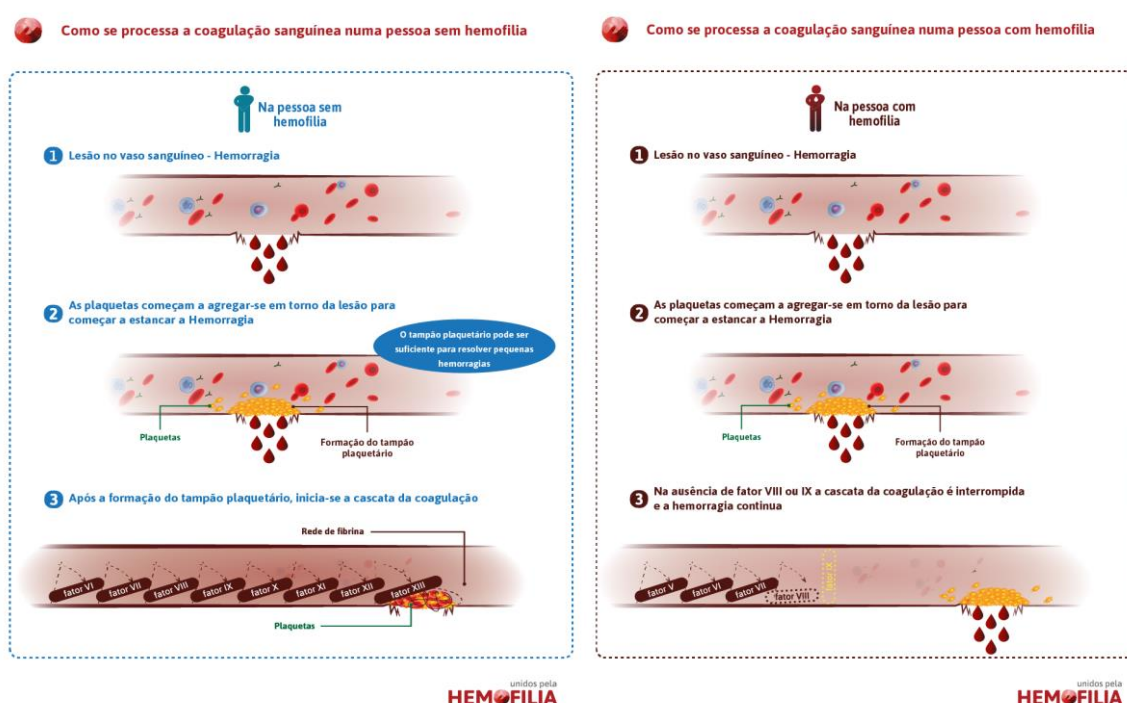


Figura 1. Cascata de coagulação em pacientes com e sem hemofilia

Fonte: Unidos pela Hemofilia 2024 (38).

O diagnóstico clínico é realizado considerando o histórico familiar, assim como a presença de sangramentos espontâneos ou após pequenos traumas ainda nos primeiros anos de vida. Além disso, hemartroses ou hemorragias musculares, assim como grandes sangramentos após procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, podem indicar a presença da doença. Por fim, a confirmação diagnóstica é feita pelos exames laboratoriais inicialmente com TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) alargado e com a dosagem da atividade coagulante do FVIII (4,7,18).

Ademais, a hemofilia A pode ser dividida de acordo com a concentração de FVIII no sangue, conforme descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1. Relação da gravidade do sangramento com o nível de FVIII

Tipo	Concentração de fator VIII	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (<0,01 UI/ml) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos).
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01 -0,05 UI/ml) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos.
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05 – 0,04 UI/ml) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: Adaptado de Manual de Hemofilia 2015 (7).

Os sangramentos destes pacientes variam em relação à frequência e ao local, seguindo, em geral, a proporção apresentada na **Tabela 2**.

Tabela 2. Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia

Local do sangramento	Frequência aproximada
Hemartrose: - Mais comum em articulações mono-axiais: joelhos, cotovelos, tornozelos; - Menos comum nas articulações tri-axiais: ombros, quadris, punhos.	70% - 80%
Outros sangramentos maiores	10% - 20%
Outros sangramentos menores	5%-10%
Hemorragias intracranianas (sistema nervoso central)	< 5%

Fonte: Adaptado de Manual de Hemofilia 2015 (7).

4.1.1 Pacientes com HA grave ou com nível de atividade de Fator VIII inferior a 2%

O Protocolo de Uso vigente de fatores de coagulação utiliza como critério de inclusão o “Diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B grave ou com nível de atividade de fator VIII ou IX inferior a 2%” (4). Este mesmo critério foi utilizado como base para definir a população alvo deste dossiê.

Na perspectiva clínica, evidências da literatura reforçam a necessidade do tratamento profilático para pacientes com nível de FVIII entre 1% e 2%:

- Pfrepper et al. (2024) (39) realizaram um consenso de especialistas da Alemanha que recomendaram que a profilaxia contínua regular deve ser oferecida quando a atividade residual do FVIII for $\leq 3\%$ (independentemente do fenótipo de sangramento).
- Collins et al. (2021) (40) realizaram uma revisão de especialistas do Reino Unido e recomendaram que pessoas com uma linha de base de 1 a 3% de FVIII devem receber profilaxia com base nos mesmos critérios que pessoas com $<1\%$ de FVIII. Essa recomendação visa manter os níveis do paciente acima de 3% de concentração de FVIII no sangue para controlar hemorragias de escape. Esta recomendação também está de acordo com as diretrizes publicadas recentemente pela *World Federation of Haemophilia* e pela *UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation*.
- Khair et al. (2018) (41) avaliou a taxa de sangramento em pacientes com diferentes níveis de concentração de FVIII. Os resultados deste estudo apontaram que pacientes com $<1\%$ e entre 1 e 2% de FVIII possuem uma taxa anualizada média de sangramentos similar.

Já na perspectiva epidemiológica, projeta-se que os pacientes com titulação do FVIII entre 1% e 2% representam uma pequena parcela dos pacientes com hemofilia A:

- Pacientes com HA grave (menos de 1% de titulação do FVIII) representam 44,57% da população com HA (16), conforme descrito na **Seção 4.2**.
- Pacientes com HA com titulação do FVIII entre 1 e 2% representam 15,1% da população com HA (20,01% da população com HA são moderados (16) e, destes, 76% possuem concentração de FVIII no sangue entre 1 e 2% (41), conforme descrito na **Seção 4.2**).

4.2 Epidemiologia

O sistema informatizado Hemovida Web – Coagulopatias foi desenvolvido com o objetivo de sistematizar as informações dos pacientes brasileiros com coagulopatias (incluindo a hemofilia A) atendidos pelo SUS, visando o planejamento das ações do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias e possibilitando assim uma melhor organização da assistência a esses pacientes (42).

O último relatório disponível com dados deste sistema foi o Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16), o qual descreve as características de 11.618 pacientes com hemofilia A no Brasil em 2023, como demonstrado na **Figura 2, Figura 3 e Figura 4**:

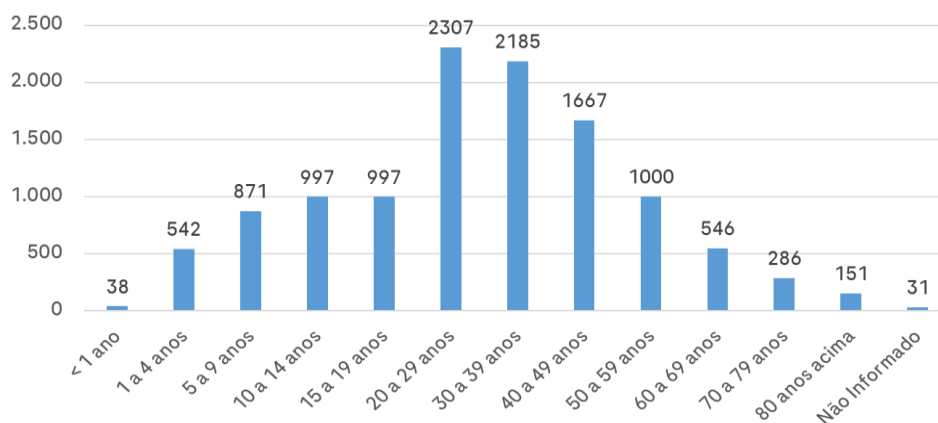


Figura 2. Prevalência da hemofilia A por faixa etária

Fonte: Adaptado de SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16).

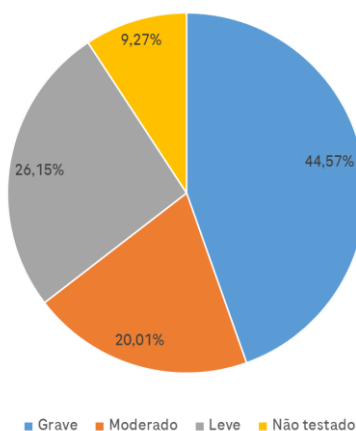


Figura 3. Proporção dos pacientes com hemofilia A por gravidade

Fonte: Adaptado de SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16).

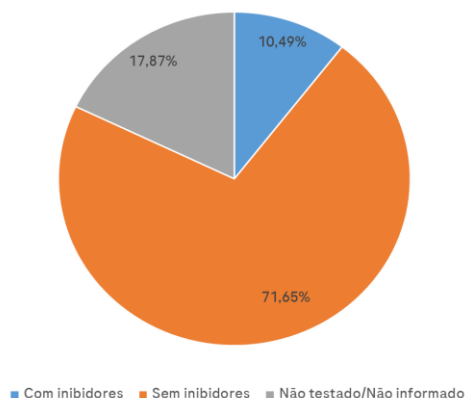


Figura 4. Prevalência de inibidor segundo o teste de triagem

Fonte: Adaptado de SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16).

Considerando que os dados disponíveis em Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 apresentam a prevalência de pacientes graves de maneira geral (ou seja, sem avaliar a faixa etária dos pacientes graves), foi realizado um pedido via Lei de Acesso à Informação (LAI) para entender quantos pacientes existem hoje no SUS que se encaixariam na população alvo deste dossiê. Obteve-se, então, que existem 716 pacientes com hemofilia A grave (<1% de concentração do FVIII) entre 0 e 6 anos, conforme **Figura 5**.

Frequência de pacientes com hemofilia A, grave por unidade federada, região Brasil

UF	Faixa etária de 0 a 6 anos
DF	24
GO	8
MS	6
MT	13
Centro Oeste	51
AL	19
BA	59
CE	46
MA	12
PB	18
PE	41
PI	8
RN	9
SE	8
Nordeste	220
AC	3
AM	17
AP	2
PA	24
RO	5
RR	1
TO	2
Norte	54
ES	10
MG	68
RJ	47
SP	154
Sudeste	279
PR	42
RS	39
SC	31
Sul	112
Brasil	716

Fonte: Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web - Coagulopatias

Figura 5. Solicitação de Acesso à Informação - Plataforma "Fala.BR" - Protocolo NUP nº 25072.059590/2024-40 (extraídos em setembro de 2024).

Fonte: Ministério da Saúde 2024 (15).

Desta maneira, projeta-se que 5,2% dos pacientes com hemofilia A (ou seja, 615 pacientes) se encaixam nos critérios da indicação alvo deste dossiê seguindo o racional descrito na **Tabela 3**.

Tabela 3. Projeção de pacientes que se encaixam nos critérios de inclusão do presente dossiê

População	Pacientes	Racional do cálculo de pacientes
Pacientes com hemofilia A <u>grave</u> , sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade	513	Pacientes HA grave entre 0 e 6 anos (716) ^a , Sem inibidores (71,65%) ^b = 716 * 71,65%
Pacientes com hemofilia A com <u>nível de atividade de fator VIII inferior a 2%</u> , sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade	102	Pacientes HA entre 0 e 6 anos em 2023 (924) ^c , Moderados (20,01%) ^d , Moderados que possuem concentração de FVIII entre 1% e 2% (76%) ^e , Sem inibidores (71,65%) ^b Projeção anual de crescimento de pacientes com HA (1,8%) ^f = 924 + 20,01% * 76% * 71,65% * (1+1,8%)
Projeção de pacientes da indicação proposta em 2024	615	= 513 + 102
Projeção de pacientes com HA em 2024	11.826	Projeção de pacientes com HA em 2023 (11.618) ^g , Projeção anual de crescimento de pacientes com HA (1,8%) ^f = 11.618 * 1,8%
Representatividade da população alvo dentre os pacientes com HA:	5,2%	= 615 / 11.826

a. Ministério da Saúde 2024 - Solicitação de Acesso à Informação - Plataforma "Fala.BR" - Protocolo NUP nº 25072.059590/2024-40 (extraídos em setembro de 2024) (15), **Figura 5**;

b. SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16), **Figura 4**;

c. 1.451 pacientes com HA entre 0 e 9 anos (38 pacientes < 1 ano, 542 pacientes entre 1 a 4 anos, 871 pacientes entre 5 e 9 anos), segundo SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16), **Figura 2**. Distribuindo os 1.451 pacientes pela idade de acordo com IBGE 2024 (43) (no qual 39,5% da população entre 5 e 9 anos em 2023 possui entre 5 e 6 anos de idade), obtêm-se 924 pacientes entre 0 e 6 anos com HA (=38 + 542 + 871*39,5%);

d. SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16), **Figura 3**;

e. Segundo análise conduzida por Khair 2018 (41) com 522 pacientes com HA, 167 dos pacientes avaliados possuíam nível de atividade de FVIII entre 1 e ≤2% e 54 entre 2 e ≤5%. Ou seja, avaliando apenas os pacientes moderados (que possuem entre 1 e ≤5% do nível de atividade do FVIII), 76% tinham nível de atividade do FVIII entre 1 e ≤2% (=167 / (167+54));

f. Taxa de crescimento médio de pacientes com HA descrita no **item 8.2.5.1**, segundo relatórios Dados Coagulopatias Hereditárias 2019,2020,2021,2022 e 2023 (16,44-47).

4.3 Desenvolvimento de inibidores do FVIII

Segundo a diretriz mais recente da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) (18), pacientes hemofílicos A graves desenvolvem inibidores com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% entre aqueles sem tratamento prévio, dos quais 79% ocorrem nas primeiras 20 exposições e os outros 21% nas primeiras 75 exposições ao concentrado de FVIII.

Uma vez que tais inibidores são desenvolvidos, estes neutralizam a função do concentrado de FVIII. De maneira que pacientes com inibidores persistentes ao FVIII apresentam maiores taxas de hospitalização, maiores custos do tratamento e maiores taxas de mortalidade que aqueles sem inibidores (18).

4.4 Protocolo de profilaxia vigente

O tratamento dos pacientes com hemofilia A sem inibidores do fator VIII segundo o 'Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave' é baseado na reposição do fator VIII (4). Tal terapia de reposição é feita com aplicação intravenosa de concentrado de FVIII de forma profilática ou sob demanda:

- Tratamento sob demanda ou episódico: Infusão do concentrado do fator de coagulação após o episódio hemorrágico. Neste caso, a reposição deve ser repetida diariamente até que os sinais e sintomas cessem (4).
- Profilaxia primária: Profilaxia contínua e regular iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada pelo exame físico ou exames de imagem e antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente e dos 3 anos de idade (4).
- Profilaxia secundária: Profilaxia contínua e regular iniciada após dois ou mais sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular, em caso de pacientes com 3 ou mais anos de idade (4).
- Profilaxia terciária: Profilaxia contínua e regular iniciada após o início da doença articular documentada, constituindo-se normalmente na profilaxia iniciada na idade adulta (4).

Os medicamentos disponíveis hoje são os Concentrados de Fator VIII da coagulação, de origem recombinante ou derivado de plasma, de meia vida padrão, cuja posologia é demonstrada na **Tabela 4**.

Tabela 4. Profilaxia conforme a intensidade de reposição

Intensidade	Protocolo de profilaxia
Altas doses	25-40 UI FVIII/kg a cada 2 dias (>4.000 UI/kg por ano)
Doses intermediárias	15-25 UI FVIII/kg 3 dias por semana (1.500-4.000 UI/kg por ano)
Baixas doses	10-15 UI FVIII/kg 2-3 dias por semana (1.000-1.500 UI/kg por ano)

Fonte: Adaptado Ministério da Saúde 2022 (4).

4.4.1 Sangramento mesmo em regime profilático com concentrado de FVIII

Mesmo realizando a profilaxia adequadamente (de 3 a 4x/semana) com concentrado de fator VIII de meia vida padrão, os pacientes ainda ficam expostos ao risco de hemorragias (48). Isso acontece por conta dos períodos que ficam com atividade do fator VIII inferiores a 2% em seu corpo, que ocorre devido à meia vida do medicamento de aproximadamente 8-12 horas (49) (conforme descrito na **Figura 6**). Destaca-se que enquanto o corpo do paciente se encontra nos níveis entre 1% a 2% de atividade de fator VIII, existe maior possibilidade de sangramentos espontâneos, clínicos e subclínicos, resultando assim em uma progressão constante dos danos articulares ao longo da vida (18).

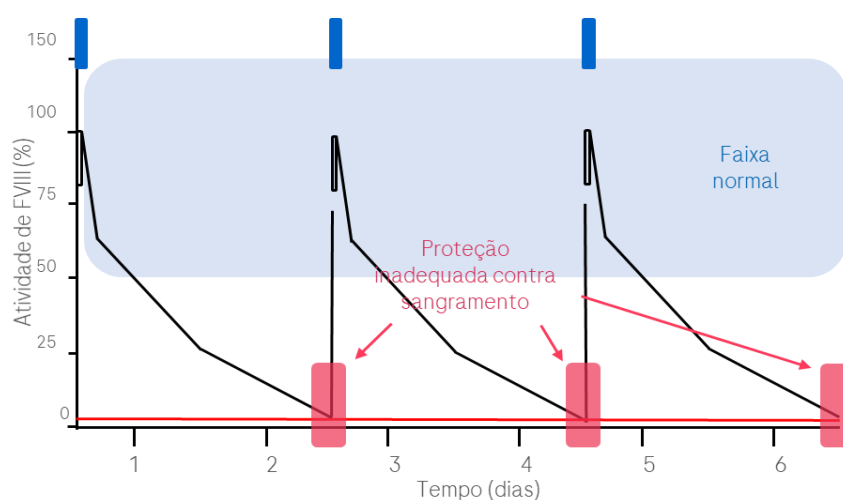


Figura 6. Atividade de FVIII no sangue após realização da profilaxia

Fonte: Adaptado de McCall et al. (2019) (50); Jiménez-Yuste et al. (2014) (51); Berntorp et al. (2021) (52).

Nessa questão de ocorrência de hemorragias mesmo em regime profilático com concentrado de FVIII, destaca-se a revisão sistemática realizada por Mannucci et al. (2023) (48) que avaliou eventos hemorrágicos em pessoas com hemofilia A congênita sem inibidores do fator VIII recebendo tratamento profilático com concentrado de fator VIII. Os resultados da meta-análise demonstraram que pacientes com hemofilia A sem inibidores apresentam sangramentos apesar da profilaxia com concentrado de FVIII. Além disso, a média geral estimada combinada de TSA foi maior em estudos observacionais (4,8 [IC 95%: 4,0-5,5]) em comparação com ensaios intervencionistas (3,4 [IC 95%: 3,0-3,7]), o que sugere que a prática clínica de mundo real, que inclui populações mais amplas e diversas de pacientes com hemofilia A, tende a apresentar TSA ainda maiores do que nos ensaios clínicos, que apresentam critérios de elegibilidade restritivos (**Tabela 5**).

Tabela 5. Eventos hemorrágicos em pessoas com hemofilia A sem inibidores do Fator VIII recebendo tratamento profilático com concentrado de Fator VIII

Parâmetro	Tamanho da amostra	Média estimada combinada (IC 95%)	Valor p
Estudos intervencionais (n=48)			
TSA geral	3.588	3.4 (3.0 – 3.7)	0.0146
TSA em articulações	1.540	2.0 (1.6 – 2.5)	0.4918
Proporção de pacientes com zero eventos de sangramentos	2.312	38.5 (33.1 – 43.9)	<0.0001
Estudos observacionais (n=10)			
TSA geral	2.244	4.8 (4.0 – 5.5)	0.0146
TSA em articulações	1.423	2.6 (2.1 – 3.2)	0.4918
Proporção de pacientes com zero eventos de sangramentos	1.646	21.8 (19.9 – 47.5)	<0.0001

Fonte: Adaptado de Mannucci et al. (2023) (48).

Assim, nota-se que, parte da população com hemofilia A grave ainda possui oportunidade de melhorar seu tratamento, seja pela por não conseguir realizar a profilaxia de maneira adequada e/ou pela ocorrência de sangramentos independente da profilaxia com concentrado de FVIII. Estes sangramentos podem levar à progressão da doença articular, sequelas osteomusculares e risco de morte. Na **Seção 4.5**, são descritos os principais impactos da hemofilia A com foco nos pacientes pediátricos.

4.5 Impacto da hemofilia A

O principal sintoma da hemofilia A são os sangramentos, que podem ser graves, moderados e leves, de origem traumática ou espontânea, e ocorrer em articulações, músculos ou outros tecidos, podendo levar a danos progressivos e irreversíveis, impactando na expectativa de vida, morbidade e promovendo sequelas, que impactarão negativamente na qualidade de vida (QdV) de pacientes e cuidadores (7,18).

No cenário atual, pacientes pediátricos encontram-se num quadro de vulnerabilidade uma vez que, pela dificuldade de acesso venoso (2,53), iniciam o tratamento tardiamente e/ou possuem baixa adesão à profilaxia com concentrado de FVIII (3,54), ficando assim expostos a hemorragias e aos impactos da hemofilia, conforme demonstrado abaixo.

4.5.1 Hemorragia intracraniana

Dentre as complicações mais relevantes da hemofilia em pacientes pediátricos, destaca-se o sangramento intracraniano (HIC), que tem como principal fator de risco a severidade da hemofilia, podendo causar sequelas neurológicas em 60% dos casos ou até levar à morte em 21,9% dos casos (55,56) (**Figura 7**).



Figura 7. Recém-nascido com hemofilia A com hemorragia intracraniana e extracraniana grave

Fonte: Adaptado de Kader et al. (2017) (57).

No cenário brasileiro, Antunes et al. (2003) (19) realizaram um estudo para avaliar casos de hemorragia intracraniana em um centro de referência no Brasil entre 401 pacientes com hemofilia entre 1987 e 2001, sendo 90% com hemofilia A e apenas 5% de casos de inibidores positivos de FVIII. O estudo detectou 45 casos de sangramentos intracranianos em 35 pacientes hemofílicos (8,7% do total de pacientes do hemocentro), sendo que 94% destes eram hemofílicos A graves e 80% não apresentavam inibidores do FVIII. A idade mediana da HIC foi de 8,2 anos, sendo que 60% dos episódios ocorreram em pacientes com idade <10 anos, conforme demonstrado na **Figura 8**.



Figura 8. Diagrama etário de 45 episódios de hemorragia intracraniana.

Fonte: Adaptado de Antunes et al. (2003) (19).

Ainda sobre o estudo de Antunes et al. (2003) (19), dos casos de HIC, 53,3% foram causados por trauma e 46,7% não foram relacionados a trauma. Como consequência, 3 pacientes (todos com menos de 4 anos) vieram a óbito e ocorreram 3 casos de sequelas (um paciente apresentou diminuição da capacidade intelectual associada a distúrbios comportamentais, outro paciente apresentou apenas distúrbios comportamentais, enquanto o terceiro paciente apresentou déficit motor grave).

Estes dados podem ser reforçados a partir do estudo realizado por Carneiro et al. (2017) (3) que avaliou 50 pacientes com pediátricos em três centros de tratamento de hemofilia em SP, sendo 76% deles com hemofilia A, 70% dos pacientes com hemofilia grave e sem pacientes com inibidores do FVIII. 33 pacientes estavam em tratamento de profilaxia secundária e 17 em tratamento sob demanda ou em profilaxia de curto período, e foram relatados 9 casos de hemorragia intracraniana, ou seja, em 18% dos pacientes avaliados.

Por fim, pode-se concluir que a hemorragia intracraniana é um dos sangramentos mais graves em neonatos com hemofilia e a maioria dos casos de hemorragia intracraniana ocorre antes do início da profilaxia (8). Neste quesito, vale ressaltar a dificuldade de realização da profilaxia com concentrado de FVIII no cenário atual em pacientes pediátricos, particularmente devido às limitações de acesso venoso nessa faixa etária (conforme descrito na **Seção 4.6**).

4.5.2 Síndrome compartimental

A síndrome compartimental é uma possível complicação do sangramento não controlado após punção, que representa alto risco para os pacientes hemofílicos. Tal evento é definido como um aumento crítico da pressão num espaço compartimental, resultando na isquemia do tecido adjacente, sendo necessário intervenção cirúrgica e tratamentos imediatos para evitar sequelas permanentes como: Necrose muscular, contratura isquêmica, infecção, dor crônica, e até mesmo amputações (20).

A **Figura 9** exemplifica o caso de uma síndrome compartimental grave em um recém-nascido hemofílico que apresentou hematoma muscular no braço direito após punção venosa.



Figura 9. Caso de síndrome compartimental

Fonte: Lassandro et al. (2021) (58).

4.5.3 Artropatia hemofílica (degradação da articulação causada pelos suscetíveis sangramentos articulares)

Há uma grande variedade de manifestações clínicas da hemofilia, mas uma das mais frequentes é o sangramento intra-articular espontâneo (hemartroses), o qual acontece principalmente nos cotovelos, joelhos e tornozelos e é responsável por aproximadamente 75% dos sangramentos em pacientes com hemofilia (7) (**Figura 10**). Os danos nas articulações começam na infância (59) e cerca de metade das crianças com hemofilia grave podem apresentar hemartrose já no primeiro ano de vida (60).

Estes dados podem ser reforçados a partir do estudo realizado por Carneiro et al. (2017) (3) que avaliou 50 pacientes com pediátricos em três centros de tratamento de hemofilia em SP, sendo 76% deles com hemofilia A, 70% dos pacientes com hemofilia grave e sem pacientes com inibidores do FVIII. 33 pacientes estavam em tratamento de profilaxia secundária e 17 em tratamento sob demanda ou em profilaxia de curto período, e demonstraram que a idade média do primeiro sangramento articular para

os indivíduos com hemofilia grave foi de 2,5 anos, variando de 0,5 a 6,5 anos. Além disso, foram detectados 10 casos de pacientes com articulações alvo (articulação que teve episódios recorrentes de sangramento).

Da mesma forma, vale também destacar o estudo conduzido por Akretche et al. (2022) (61), que avaliou 43 pacientes com idade média de 9,17 anos, sendo 55,8% destes realizando profilaxia. Dentre os resultados, 58% dos pacientes avaliados apresentaram hemartroses com uma idade média de 31 meses, sendo que o número de crianças com articulações únicas afetadas foi de 56% e com múltiplas articulações afetadas foi de 44%.



Figura 10. Paciente com joelho com sangramentos articulares

Fonte: Hassab et al. (2022) (62).

Além disso, Manco-Johnson et al. (2007) (63) realizam um estudo com 65 pacientes com hemofilia A grave sem inibidores com menos de 30 meses de idade que demonstrou a clara superioridade da saúde articular dos pacientes em tratamento profilático quando comparado aos que faziam tratamento sob demanda:

- Quando os meninos atingiram 6 anos de idade, 93% dos que estavam no grupo de profilaxia e 55% dos que estavam no grupo de terapia episódica foram considerados como tendo estrutura articular normal na ressonância magnética ($P=0,006$).
- O risco relativo de dano articular detectado por ressonância magnética com terapia episódica em comparação com profilaxia foi de 6,1 (intervalo de confiança de 95%, 1,5 a 24,4).

Com o passar do tempo, a recorrência de hemartroses numa mesma articulação (definidas como articulação alvo) leva à inflamação no tecido sinovial, danificando-o e provocando a artropatia hemofílica, a qual afeta principalmente as articulações dos cotovelos, coxofemorais, joelhos e tornozelos (21), conforme demonstrado na **Figura 11**. Esta complicação degrada a cartilagem, enrijece a articulação e está associada a dor crônica, atrofia muscular, deformidade articular, comprometimento da função articular, e em alguns casos existe a necessidade cirúrgica para implante de próteses (21). Assim, o aumento da incapacidade funcional devido às hemartroses e/ou artropatias leva a um grande fardo para os pacientes, afetando sua qualidade de vida, bem como as atividades da sua vida de forma geral (22).



Figura 11. Avaliação da progressão da artropatia hemofílica no joelho

Nota: **Figura a, b** mostram estágio inicial de artropatia hemofílica na articulação do joelho. Observa-se que não há osteoporose, nenhuma epífise aumentada, nenhuma superfície subcondral irregular, nenhum estreitamento do espaço articular, nenhuma formação de cisto subcondral, nenhuma erosão da margem articular, nenhuma incongruência grosseira das extremidades ósseas articulares e nenhuma deformidade articular; **Figura c, d** mostram estágio moderado de artropatia hemofílica na articulação do joelho. Observa-se a osteoporose, nenhuma epífise aumentada, nenhuma superfície subcondral irregular, estreitamento do espaço articular (>1 mm), nenhuma formação de cisto subcondral, nenhuma erosão da margem articular, nenhuma incongruência grosseira das extremidades ósseas articulares e nenhuma deformidade articular; **Figura e, f** mostram estágio avançado de artropatia hemofílica na articulação do joelho. Nota-se a osteoporose, sem epífise aumentada, superfície subcondral parcialmente irregular, estreitamento do espaço articular (<1 mm), 1 formação de cisto subcondral (seta preta, e), sem erosão da margem articular, leve incongruência grosseira das extremidades ósseas articulares e sem deformidade articular.

Fonte: Adaptado de Chung et al. (2017) (64).

Sobre as artroplastias (cirurgia de articulação, conforme demonstrado na **Figura 12**), estudo realizado por Carroll et al. (2019) (65) demonstrou que de uma coorte de 130 pacientes com hemofilia severa, 53,8% deles tiveram que realizar algum procedimento cirúrgico em alguma articulação ao longo de sua vida.



Figura 12. (A) Artropatia hemofílica grave do joelho direito. (B) Artroplastia total do joelho no mesmo doente

Fonte: Adaptado de Gomes et al. (2018) (66).

Vale destacar que a artroplastia não é uma cirurgia totalmente efetiva e envolve diversos riscos, incluindo a curto prazo hemartroses e a necessidade de drenagens das feridas e infecções, e a longo prazo a incerteza quanto à longevidade das próteses e a necessidade de cirurgias de revisão desta (67). Além disso, no Sistema Único de Saúde brasileiro, há uma longa fila de espera para realização de artroplastia de múltiplas articulações (68). As filas são justificadas pela complexidade dos procedimentos, que exigem equipe multidisciplinar treinada, consomem grande quantitativo de concentrado de fator VIII, além de terem internações prolongadas com necessidade de longos períodos de reabilitação pós cirúrgicos.

4.5.4 Qualidade de vida

A hemofilia A é uma condição que impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes devido às suas complicações crônicas e à necessidade de cuidado contínuo (18). Os episódios hemorrágicos frequentes, que podem levar a dor, limitações de mobilidade e comprometimento emocional, resultam em um quadro que afeta não apenas a saúde física, mas também a saúde mental dos indivíduos e suas famílias. Estudos demonstram que a qualidade de vida em pacientes com hemofilia A é frequentemente inferior à da população geral, com altas taxas de depressão e ansiedade associadas ao manejo da doença (69,70).

Neste quesito, o estudo realizado por Carroll et al. (2019) (65) demonstrou que o agravamento dos sintomas está diretamente ligado à piora da qualidade de vida (**Tabela 6**).

Tabela 6. Valores de utilidade em saúde e pontuações de qualidade de vida relacionadas à saúde

Grupo	Subgrupo (n)	EQ-5D-5L index score Média (DP)
Gravidade da hemofilia (valor-p 0,017)	Leve (20)	0,85 (0,15)
	Moderada (34)	0,69 (0,34)
	Grave (130)	0,65 (0,30)
Articulações alvo (valor-p <0,001)	0 (64)	0,85 (0,17)
	1 a 2 (71)	0,70 (0,24)
	Mais que 2 (49)	0,43 (0,35)
Dor nas articulações (valor-p <0,001)	Nunca (51)	0,93 (0,15)
	Poucas vezes por mês (34)	0,75 (0,23)
	Poucas vezes por semana (19)	0,70 (0,17)
	Todos os dias (80)	0,49 (0,30)

Obs.: para avaliação do index EQ-5D-5L, entende-se que quanto menor o índice, pior a avaliação do paciente. Fonte: Adaptado de Carroll et al. (2019) (65).

Em relação ao impacto escolar, o estudo realizado pela revista Veja Saúde em parceria com a Federação Brasileira de Hemofilia (FBH): “Um retrato da Hemofilia no Brasil”, entrevistou 65 cuidadores de crianças e adolescentes, com até 16 anos de idade e HA moderada ou grave, entre janeiro e fevereiro de 2022, com o objetivo de entender a realidade dos pacientes pediátricos e seus cuidadores no país (23). Dentre os principais achados, destaca-se a ausência escolar devido a questões relacionadas à doença, conforme demonstrado na **Figura 13**.



Figura 13. Frequência de faltas escolares da pesquisa “Um retrato da Hemofilia no Brasil”.

Fonte: Veja Saúde 2022 (23).

Além disso, quanto à vivacidade destes pacientes, o estudo destaca que cuidadores gostariam que a criança tivesse mais liberdade para exercícios físicos, brincar e viajar, mas 60% deles possuem receio quanto a possíveis sangramentos (23) (**Figura 14**).

Perguntamos aos cuidadores: você gostaria que a criança tivesse mais liberdade para fazer exercícios físicos, brincar, viajar...?

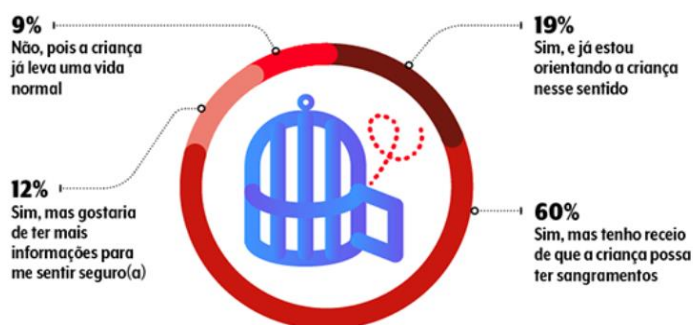


Figura 14. Percepção de cuidadores quanto à vida ativa de seus filhos observada na pesquisa “Um retrato da Hemofilia no Brasil”

Fonte: Veja Saúde 2022 (23).

Ainda sobre o impacto da hemofilia na qualidade de vida de pacientes pediátricos, destaca-se a importância de uma primeira infância saudável. Segundo a Rede Nacional Primeira Infância (RNPI) (71), os primeiros seis anos de vida da criança são fundamentais para o desenvolvimento de suas estruturas física e psíquica e de suas habilidades sociais e que as experiências nesse período influenciam, por toda a vida, a criança e sua relação com as pessoas que a rodeiam. Contudo, no cenário da hemofilia, pacientes pediátricos necessitam de uma maior proteção para evitar sangramentos e poderem viver plenamente sua primeira infância.

Quanto à perspectiva de produtividade de cuidadores, o estudo da Veja destaca que mais de 50% dos cuidadores tiveram que interromper sua atividade laboral para cuidado dos pacientes (23) (**Figura 15**).

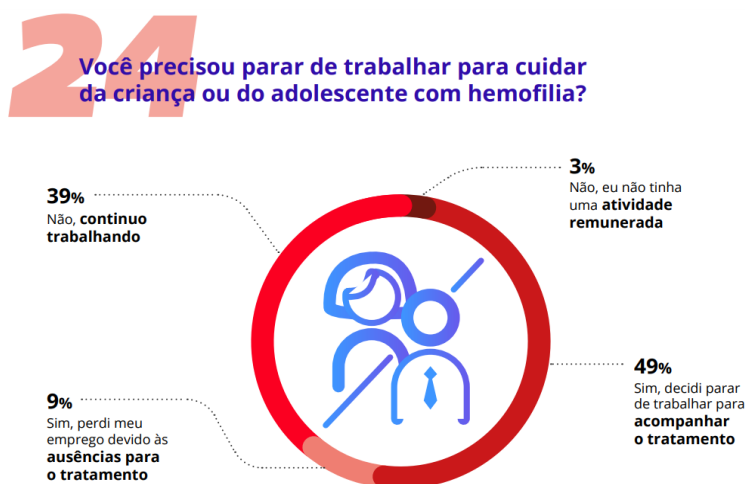


Figura 15. Impacto na produtividade dos cuidadores observada na pesquisa “Um retrato da Hemofilia no Brasil”

Fonte: Veja Saúde 2022 (23).

Desta forma, observa-se que pacientes pediátricos sofrem grande impacto em sua qualidade de vida e em seu desenvolvimento durante a primeira infância devido aos sangramentos (23,72). Além disso, cuidadores se veem numa situação de vulnerabilidade e de baixa produtividade (23,73). Tal situação poderia ser aprimorada através de terapias que promovam um tratamento profilático preventivo e efetivo.

4.5.5 Uso de recursos

Kim et al. (2021) (74) realizaram um estudo retrospectivo na Coreia do Sul para avaliar o consumo de recursos por 107 pacientes com hemofilia A sem inibidores hospitalizados durante 14 anos. Considerando os pacientes do estudo que necessitaram de hospitalização, nota-se um alto consumo de fatores de coagulação e de dias de internação quando o paciente apresentou sangramento grave comparado a sangramentos moderados (**Tabela 7**).

Tabela 7. Tempo de hospitalização e consumo de concentrados de fatores de coagulação em episódios de sangramento

Tipo de sangramento	Dias de hospitalização	Consumo de CFC por kg
Sangramentos graves		
Sangramento do sistema nervoso central	36.27 ± 59.4	579.5 ± 494.0
Sangramento gastrointestinal	5.6 ± 2.6	975.2 ± 714.1
Sangramento do iliopsoas	11.3 ± 13.1	473.1 ± 300.6
Síndrome compartimental	19.0 ± 16.9	353.0 ± 79.2
Hemorragia oftálmica	8.6 ± 4.7	488.1 ± 481.2
Grandes sangramentos total/média	15.4 ± 9.98	460.3 ± 66.4
Sangramentos moderados		
Sangramento dentário	3.2 ± 1.6	127.2 ± 79.2
Sangramento articular	9.1 ± 7.7	359.2 ± 300.8
Sangramento intramuscular	8.2 ± 6.9	524.7 ± 513.7
Grande equimose	5.6 ± 3.05	214.2 ± 154.0
Sangramento moderado total/média	6.7 ± 6.1	334.4 ± 54.9

Abreviação: CFC, concentrados de fatores de coagulação; Fonte: Kim et al. (2021) (74).

Da mesma forma, quando há necessidades de intervenções cirúrgicas, também se nota um alto consumo de fatores e de dias de internação (**Tabela 8 e Tabela 9**).

Tabela 8. Tempo de hospitalização e consumo de concentrados de fatores de coagulação em cirurgias ortopédicas

Tipo cirurgia	Dias de hospitalização	Consumo de CFC por kg
Grande operação		
Redução aberta e fixação interna	34.7 ± 15.8	359.2 ± 110.2
Sinovectomia	17.4 ± 10.2	979.5 ± 519.5
Operação de estenose espinhal	50	1,040
Operação de fratura aberta	20.25 ± 5.4	601.6 ± 116.6
Grande operação total/média	23.8 ± 14.9	758.7 ± 733.3
Pequena operação		
Sinovectomia endoscópica	4.3 ± 3.2	165.7 ± 59.5
Operação de fratura fechada	3.3 ± 0.6	123.4 ± 537
Pequena operação total/média	5.8 ± 4.9	143.5 ± 56.2

Abreviação: CFC, concentrados de fatores de coagulação; Fonte: Kim et al. (2021) (74).

Tabela 9. Tempo de hospitalização e consumo de CFC em cirurgias

Tipo cirurgia	Dias de hospitalização	Consumo de CFC por kg
Grande operação		
Apendicectomia	4	314.3
Esplenectomia	31	231.9
Craniotomia e drenagem fechada	67.5 ± 53.9	1069.9 ± 507.4
Adenoidectomia	6	712.5
Extração dentária (> 3)	3.7 ± 0.6	178.1 ± 48.7
Grande operação total/média	32.2 ± 24.3	578.9 ± 487.1
Pequena operação		
Hemorroidectomia	4	288.3 ± 89.0
Remoção de lipoma	6	120
Extração dentária (≤ 2)	1.3 ± 0.6	68.6 ± 33.4
Timpanoplastia	13	73.8
Ressecção colonoscópica	3.3 ± 1.2	182.1 ± 38.6
Pequena operação total/média	4.5 ± 3.5	179.0 ± 112.8

Abreviação: CFC, concentrados de fatores de coagulação; Fonte: Kim et al. (2021) (74).

Por fim, nota-se que pacientes com sintomas agravados da hemofilia A estão expostos não só à piora da sua condição clínica, mas também a um alto uso de recursos de saúde.

4.6 Dificuldade de realizar a profilaxia com concentrado de FVIII

Os pacientes pediátricos se encontram num cenário de vulnerabilidade, uma vez que, pela dificuldade de acesso venoso (2,53), iniciam tardiamente a profilaxia e/ou possuem baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII (3,54). Neste contexto, segundo o protocolo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), a profilaxia deve ser iniciada logo após o diagnóstico (18), contudo, este não é a realidade atual dos pacientes pediátricos brasileiros.

Neste sentido, Carneiro et al. (2017) (3) avaliou 100 pacientes com hemofilia, sendo 50 deles do Brasil e 50 do Canadá. Durante o período de avaliação, a profilaxia não estava disponível no Brasil, por isso apenas os dados do Canadá serão discutidos. Neste sentido, os 50 pacientes com hemofilia do Canadá possuíam idade média de 12,1 anos de idade e 70% deles possuíam hemofilia A grave sem inibidores. Tal estudo demonstrou que estes pacientes tiveram diagnóstico aos 1,74 anos, contudo iniciaram profilaxia aos 3,8 anos, ou seja, com um atraso de 2 anos entre diagnóstico e início de tratamento (**Figura 16**). Ressalta-se também que a dose da profilaxia é iniciada entre 1-2x/semana e é escalonada com o tempo, ou seja, ela não é iniciada na dose ideal (4). Além disso, a infusão IV impacta a

adesão ao tratamento ideal prescrito, estudo brasileiro relata que 54% dos pacientes não são aderentes à profilaxia (5), conforme descrito abaixo.

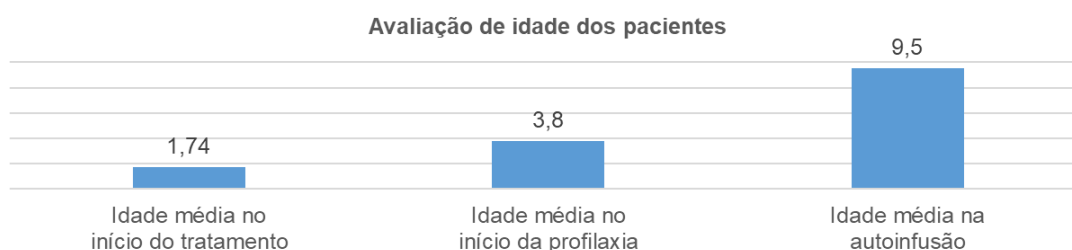


Figura 16. Características dos tratamentos realizados pelos 50 pacientes.

Fonte: Adaptado de Carneiro et al. (2017) (3).

Além disso, em estudo conduzido por Guedes et al., (2019) (5), 29 pacientes de dois centros tratadores de hemofilia em SP foram avaliados quanto à adesão ao tratamento. Dos 29 pacientes, 31% possuíam entre 0 e 10 anos de idade, 97% possuía hemofilia A, 90% possuíam hemofilia grave e apenas 1% possuía inibidor do FVIII. O estudo avaliou a adesão ao tratamento com CFC (concentrado de fator de coagulação) por 3 perspectivas:

- Autorrelato dos participantes: Número de infusões perdidas relatadas pelos participantes (ou seja, pacientes ou seus cuidadores) durante o último período de dispensação de CFC em relação à quantidade esperada de CFC no período (de acordo com a prescrição médica do paciente, e o número e a gravidade dos episódios de sangramento relatados).
- Imputação a outros: Através da percepção dos participantes em relação a outros pacientes com hemofilia. Foi calculado como a proporção de participantes do CFC que acreditavam que outros pacientes com hemofilia que tinham uma prescrição semelhante à sua ou à de seus filhos geralmente não recebiam o medicamento em um mês regular.
- Avaliação objetiva: Através do cálculo das doses recebidas como a porcentagem de unidades de CFC que foram infundidas dentro do último período de dispensação (a regulamentação do SUS determina que a dispensação de CFC está vinculada à devolução dos frascos vazios de CFC pelos pacientes), em relação ao número esperado de unidades de CFC que os pacientes deveriam ter usado dentro desse período (levando em consideração sua prescrição médica para tratamento profilático e para o controle de episódios de sangramento).

O resultado deste estudo é demonstrado na **Tabela 10** e demonstram discrepâncias significativas entre medidas subjetivas e objetivas de adesão, o que provavelmente reflete a influência do viés de desejabilidade social em medidas autorrelatadas e diferentes conceitos de adesão entre pacientes/cuidadores e especialistas em hemofilia. Além disso, os resultados permitem hipotetizar que estudos sobre adesão à profilaxia em hemofilia que se baseiam exclusivamente em informações de autorrelatos e questionários podem superestimar substancialmente os níveis de adesão. Por fim, o estudo demonstra que 54% dos pacientes não eram aderentes à profilaxia, quando aferidos pela avaliação objetiva.

Tabela 10. Classificação da adesão segundo diferentes perspectivas de avaliação de doses perdidas de concentrados de fatores de coagulação

Classificação de adesão	Autorrelato dos participantes	Imputação a outros	Avaliação objetiva
Aderente (<15% das doses prescritas foram perdidas)	22 (76%)	11 (38%)	8 (31%)
Subótimamente aderente (15% -25% das doses prescritas foram perdidas)	2 (7%)	7 (24%)	4 (15%)
Não aderente (>25% das doses prescritas foram perdidas)	5 (17%)	11 (38%)	14 (54%)

Adaptado de: Guedes et al., (2019) (5).

Outros estudos também demonstram a dificuldade de adesão à profilaxia com concentrado de FVIII:

- Em revisão da literatura de estudos brasileiros, constatou-se que a taxa de adesão média ao tratamento profilático da hemofilia varia entre 25 e 72% (54).
- Em estudo dos EUA, 34% dos médicos relataram que não haviam prescrito profilaxia no último ano devido a preocupações com a adesão para pacientes pediátricos (75).
- Neste mesmo estudo, 34% dos médicos relataram ter interrompido a profilaxia devido a preocupações sobre a adesão no último ano para pacientes pediátricos (75).

Além disso, vale ressaltar que, em muitos casos, a baixa adesão ao protocolo não é uma questão de opção do paciente, cuidador ou médico, mas sim de impossibilidade de realização do tratamento profilático devido à dificuldade da aplicação intravenosa (IV) do concentrado de FVIII nesta população pediátrica, especialmente em primeira infância, ou seja, pacientes até 6 anos de idade.

Considerando estes dados, observa-se que pacientes pediátricos brasileiros se encontram num cenário de vulnerabilidade por conta do início tardio da profilaxia e/ou baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVII, expondo-os assim aos impactos da hemofilia A descritos na **Seção 4.5**. Abaixo são destacados os principais motivos pela dificuldade de realização da profilaxia com concentrado de FVIII.

4.6.1 Características inerentes dos pacientes pediátricos

As principais dificuldades para infusões intravenosas em pacientes pediátricos estão relacionadas à:

- Anatomia: Crianças mais novas têm veias de calibre menor e podem ter relativamente mais gordura subcutânea em comparação com crianças mais velhas, tornando mais difícil observar, apalpar e avaliar a profundidade de uma veia periférica durante a canulação convencional (2).
- Ansiedade: A admissão hospitalar é uma experiência assustadora e estressante para a maioria das crianças, assim como para seus pais. Essa ansiedade, se não for controlada, leva à ativação do sistema nervoso simpático. Por sua vez, isso resulta em vasoconstrição, o que torna a canulação intravenosa mais difícil (2).
- Cooperação: Crianças tendem a possuir perfil menos cooperativo e dificultar aplicações IV (53).
- Operador: A experiência do aplicador (enfermeira(o) e/ou cuidador) também é um fator relevante no sucesso da aplicação (53), sendo que aplicações realizadas por cuidadores (não profissionais da saúde) tendem a ser mais difíceis.

4.6.2 Alta frequência da infusão endovenosa

Para pacientes com hemofilia A grave, o tratamento profilático com concentrado de FVIII precisa ser infundido normalmente de 3 a 4 vezes por semana devido a sua meia-vida aproximada de 8-12 horas (50). Considerando 3 infusões endovenosas por semana, 52 semanas no ano e uma adesão de 100%, o paciente faz em média 156 infusões anualmente, sendo que em 10 anos, o mesmo terá feito mais de 1.560 infusões (50).

No cenário brasileiro, em painel realizado com especialistas, constatou-se que a porcentagem mediana de pacientes em profilaxia que utilizam o plano terapêutico concentrado de FVIII de meia vida padrão em dias alternados foi de 38% (média 31, 0 - 60), 60% (média 65, 40 - 100) três vezes por semana e 0% (média 4, 0 - 20) duas vezes por semana (76).

Neste quesito, levando em conta a perspectiva do paciente brasileiro, nota-se que a frequência de aplicações ainda representa o principal desafio no tratamento atual de hemofilia A, conforme apresentado pela pesquisa Veja, em parceria com a Federação Brasileira de Hemofilia (23) (**Figura 17**).



Figura 17. Principais dificuldades com o tratamento, baseado em infusão intravenosa

Fonte: Veja Saúde 2022 (23).

Os mesmos pontos são destacados por hematologistas brasileiros em um painel Delphi, que apontaram a dificuldade de acesso venoso e a alta frequência de infusão como as principais dificuldades hoje enfrentadas pelos portadores de hemofilia A para realização da profilaxia com concentrado de fator VIII no Brasil, conforme Magliano et al. (2022) (77).

4.6.3 Necessidade de uso de cateter e infecções

Na impossibilidade de punção venosa, uma alternativa para viabilização da profilaxia é o uso de cateter de acesso venoso central. Nesse sentido, em levantamento realizado por Nijdam et al. (2015) (78), estimou-se que 88% das crianças com hemofilia A grave necessitam de um dispositivo de acesso venoso central (CVAD) colocado cirurgicamente para realizar a profilaxia completa do FVIII.

Vale destacar que o uso de cateteres apresenta riscos ao paciente, pois ao longo do tempo de utilização, quase 70% dos pacientes apresentam complicações relacionadas ao cateter; principalmente infecção, flebite, oclusão, deslocamento, infiltração e extravasamento. Tais situações podem levar a internação hospitalar prolongada e custos elevados (79).

Além disso, as complicações e tipo de infecções ligadas ao uso de cateteres foram avaliadas em um estudo multicêntrico realizado com 65 crianças com hemofilia A, com idade entre 12 e 30 meses de vida e com até 2% de atividade do concentrado de FVIII (80). Tal estudo verificou que a contaminação de cateter aconteceu em 6 (21%) pacientes no braço de profilaxia e 6 (24%) no braço episódico. Sete destas 12 crianças desenvolveram mais do que uma infecção, resultando num total de 22 infecções incidentes. As 22 infecções ocorreram em 14 (22%) dos 65 cateteres, entre elas foram encontradas diversos patógenos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acetobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* (80), conforme demonstrado na **Figura 18**.



Figura 18. Infecção localizada com exsudato e eritema ao redor do local de saída do cateter venoso central

Fonte: Worthington et al. (2005) (81).

4.7 Conclusão - Necessidades clínicas não atendidas

Devido aos frequentes sangramentos e à gravidade destes, pacientes com hemofilia A precisam realizar profilaxia para controle dos episódios hemorrágicos (4,7,18). Contudo, apesar da disponibilidade do concentrado de FVIII no contexto nacional (4) e da recomendação da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) para iniciar a profilaxia logo após o diagnóstico (18), pacientes pediátricos iniciam a profilaxia tardiamente e/ou possuem baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII (3,54), por conta da dificuldade de acesso venoso (2,53).

Tal cenário é evidenciado por estudo que identificou que pacientes tiveram diagnóstico aos 1,74 anos, contudo iniciaram a profilaxia apenas aos 3,8 anos (3); para agravar esta situação, a profilaxia não é iniciada na dose ideal, uma vez que ela é escalonada progressivamente até a dose planejada (4); além disso, a infusão IV dificulta a adesão, segundo estudo brasileiro, 54% dos pacientes não são aderentes à profilaxia com concentrado de FVIII (5). Tal situação leva ao aumento do risco de hemorragias, que podem acontecer de maneira espontânea (ou seja, sem trauma correlacionado), afetar articulações (joelho, tornozelo, cotovelos), músculos e tecidos (cérebro, gastrointestinal, sistema nervoso central) (7,18), reforçando a situação atual de vulnerabilidade dos pacientes pediátricos.

A não realização do tratamento ou a baixa adesão à profilaxia por estes pacientes, somado aos suscetíveis sangramentos ligados à doença, podem levar a um impacto clínico significativo, como morbidade e alto consumo de recursos (3,7,18,54,74,82). O caso mais grave é a hemorragia intracraniana (HIC), que ocorre principalmente em pacientes que não realizam a profilaxia e que pode levar a sequelas neurológicas e ao falecimento do paciente; neste caso, estudo brasileiro demonstrou que casos de HIC ocorreram em cerca de 8,7% dos pacientes avaliados, totalizando 35 pacientes com 8 casos cirúrgicos, 3 casos de óbito e 3 casos de sequelas (19); outro estudo brasileiro, identificou que casos de HIC ocorreram em 18% dos pacientes avaliados (3). Além disso, a síndrome compartimental pós punção (aumento crítico da pressão sanguínea num determinado membro, sendo necessário intervenção cirúrgica e tratamentos imediatos para evitar sequelas permanentes (20)) e a artropatia hemofílica (corrosão da cartilagem de uma articulação devido a sucessivos sangramentos (21,22)) são outros impactos que levam a dor, necessidade de procedimentos hospitalares e redução da mobilidade.

Em relação à qualidade de vida, as limitações físicas, sociais e clínicas por conta do controle inadequado de sangramentos afetam diretamente a qualidade de vida das crianças, levando-os à abstenção escolar e impacto no seu desenvolvimento durante a primeira infância e isolamento social; neste quesito estudo brasileiro demonstra que 28% não frequentam escola e 37% precisam faltar às

aulas por problemas relacionados à hemofilia (23). Na perspectiva dos cuidadores, estudo brasileiro demonstra que 49% precisaram interromper suas atividades laborais para cuidar das crianças, agregando uma sobrecarga emocional e financeira (23).

Vale destacar que a dificuldade de realizar a profilaxia com concentrado de FVIII não é uma questão de opção do paciente, cuidador ou médico, mas acontece principalmente por conta da anatomia das crianças que dificulta a infusão IV (veias de calibre menor e gordura subcutânea (2,53)) e da alta frequência de infusões IV necessárias (3 a 4x/semana (4)), levando-as assim a um cenário de controle de hemorragia inadequado. Além disso, para realizar a profilaxia com concentrado de FVIII pode ser necessário o uso de cateter venoso central, expondo o paciente a complicações inerentes, como infecções severas (78–80).

Diante desse cenário, fica claro que o tratamento atual com concentrado de fator VIII não é suficiente para garantir o controle de hemorragias em pacientes durante a primeira infância, impactando sua condição clínica e qualidade de vida. Ressalta-se assim a importância de adotar novas abordagens terapêuticas para pacientes pediátricos com eficácia superior no controle hemorrágico e que favoreçam a adesão à profilaxia, visando fomentar um melhor controle das hemorragias, uma primeira infância saudável e um prognóstico sem sequelas.

5 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico) que se liga aos fatores de coagulação IXa e X, de modo a estabelecer uma “ponte” entre esses dois fatores (10). Isso substitui a função do FVIII ativado deficiente e obtém hemostasia efetiva mesmo na ausência completa desse fator (83). Como sua molécula não tem relação estrutural nem homologia sequencial com o FVIII, emicizumabe não induz ou reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para esse fator (6,84).

Além disso, emicizumabe possui programa clínico robusto (conforme apresentado na **Tabela 11**) que inclui pacientes de todas as faixas etárias, além de avaliar eficácia e segurança de pacientes com presença ou não de inibidores do FVIII. Vale destacar que o programa clínico de emicizumabe foi construído em fases, atendendo às necessidades das agências de saúde e avaliando diferentes perfis populacionais:

- Pacientes com e sem inibidores.
- Pacientes adultos, adolescentes, pediátricos e lactentes.
- Pacientes com hemofilia A grave e moderada.

Tabela 11. Programa clínico de emicizumabe (pacientes com e sem inibidores)

Autores	Programa clínico	Tipo estudo	População	Inibidores	Severidade	N pacientes	Dose manutenção
Oldenburg 2017 (84)	Haven 1	Fase 3	Adolescentes e adultos	Com inibidores	94% grave	113	Q1W
Young 2019 (85)	Haven 2	Fase 3	Pediátricos	Com inibidores	96% grave	88	Q1W, Q2W, Q4W
Mahlangu 2018 (6)	Haven 3	Fase 3	Adolescentes e adultos	Sem inibidores	Grave	152	Q1W, Q2W
Pipe 2019 (86)	Haven 4	Fase 3	Adolescentes e adultos	C/ e s/ inibidores	98% grave	48	Q4W
Yang 2022 (87)	Haven 5	Fase 3	Adolescentes e adultos	C/ e s/ inibidores	95% grave	70	Q1W, Q4W
Negrier 2023 (88)	Haven 6	Fase 3	Todos grupos etários	Sem inibidores	71% mod.	72	Q1W, Q2W, Q4W
Pipe 2024 (9)	Haven 7	Fase 3b	Lactentes	Sem inibidores	Grave	55	Q2W
Shima 2019 (89)	HOHOEMI	Estudo clínico	Pediátricos	Sem inibidores	Grave	13	Q2W, Q4W
Callaghan 2021 (90)	Longo prazo	Extensão	Adolescentes e adultos	C/ e s/ inibidores	-	400	Q1W, Q2W, Q4W
Mahlangu 2024 (34)	Longo prazo	Extensão	Adolescentes e adultos	Sem inibidores	Grave	191	Q1W, Q2W, Q4W
Jimenez-Yuste 2022 (91)	STASEY – Longo prazo	Fase 3b	Adolescentes e adultos	C/ inibidores	93% grave	195	Q2W, Q4W

Adaptado de: Mahlangu et al. (2024) (92).

5.2 Uso de emicizumabe no cenário brasileiro

O uso de emicizumabe no SUS se iniciou em 2019 após aprovação do uso do medicamento para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância (24).

Em seguida, em 2023, a indicação de uso de emicizumabe foi expandida para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem

restrição de faixa etária (93).

Vale destacar que as 4 apresentações (30mg/ml: Frasco-Ampola de 1ml, 150 mg/ml: Frasco-Ampola de 0,4ml, 150 mg/ml: Frasco-Ampola de 0,7ml, 150 mg/ml: Frasco-Ampola de 1ml) ligadas às 3 posologias (Q1W, Q2W, Q4W) de emicizumabe estão disponíveis para o tratamento dos pacientes brasileiros no SUS para as indicações mencionadas acima (12,35).

5.3 Uso de emicizumabe no cenário internacional

O uso de emicizumabe para pacientes com hemofilia A sem inibidores é respaldado pelas principais agências internacionais e protocolo internacional de hemofilia:

- *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada* 2020 (CDA-AMC, Canadá): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (25).
- *National Health Service* 2019 (NHS, UK): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (26,27).
- *Medical Services Advisory Committee* 2019 (MSAC, Austrália): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave e moderada sem inibidores (28).
- *Haute Autorité de Santé* 2019 (HAS, França): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave e moderada ($FVIII \geq 1\%$ e $\leq 5\%$) com fenótipo hemorrágico grave sem inibidores (29,30).
- *Pharmac* 2023 (Nova Zelândia): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (31).
- *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* 2020 (AEMPS, Espanha): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (32).
- Diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) para o manejo da hemofilia - Recomendação 6.5.1: “Para pacientes com hemofilia A com fenótipo de sangramento grave sem inibidores, a profilaxia com emicizumabe evitará hemartrose, sangramento espontâneo e de escape” (18).

Além disso, observando o cenário internacional através da Pesquisa Global Anual da Federação Mundial de Hemofilia de 2024 (33), nota-se que diversos países já disponibilizam a profilaxia com emicizumabe para pacientes sem inibidores, conforme demonstrado na **Figura 19**.

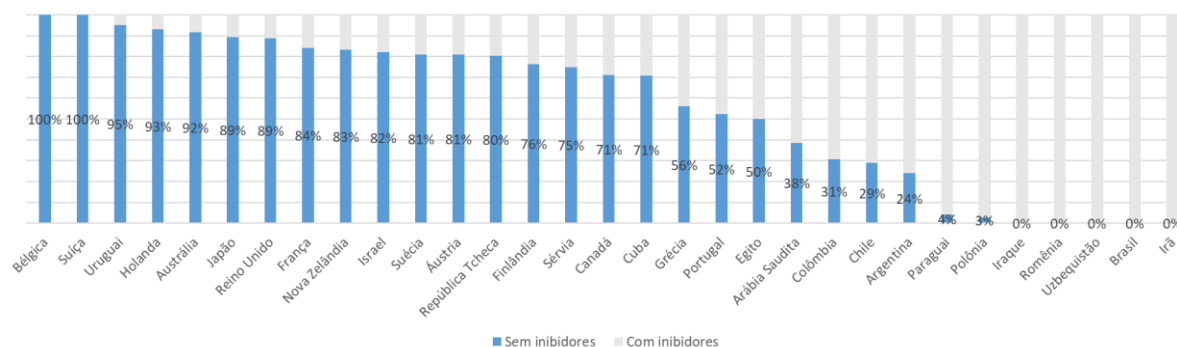


Figura 19. Distribuição dos pacientes em uso de emicizumabe de acordo perfil de inibidores (2023)

Fonte: Adaptado de Federação Mundial de Hemofilia (WFH) 2024 (33).

Notas: Excluídos os países com menos de 30 pacientes em uso de emicizumabe.

5.4 Perfil farmacocinético favorável

Emicizumabe caracteriza-se por um perfil farmacocinético linear, se mantendo constante no organismo durante sua meia-vida de 28,3 a 34,4 dias (94), conforme demonstrado na **Figura 20**.

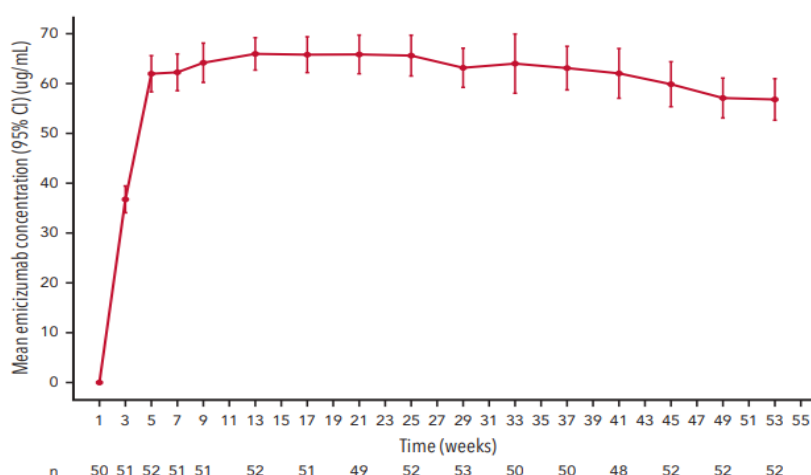


Figura 20. Farmacocinética da profilaxia com emicizumabe

Fonte: Pipe et al. (2024) (9).

Em comparação, o concentrado de fator VIII recombinante de meia vida padrão possui meia-vida de 8-12 horas, necessitando assim de infusões frequentes (49), conforme apresentado na **Figura 21**. Nota-se que os picos representam o momento da infusão do concentrado de fator VIII, cujo paciente ao longo do tempo pode chegar a níveis de 1% de atividade do fator antes da dose seguinte de concentrado de FVIII, assim expondo o paciente a riscos de sangramentos espontâneos e traumáticos com maior severidade.

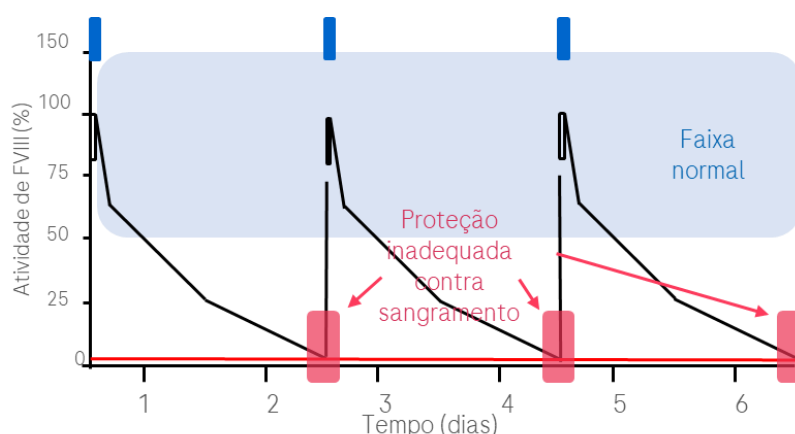


Figura 21. Atividade de FVIII no sangue após realização da profilaxia

Fonte: Adaptado de McCall et al. (2019) (50); Jiménez-Yuste et al. (2014) (51); Berntorp et al. (2021) (52).

5.5 Posologia e via de administração favoráveis

O perfil farmacocinético do emicizumabe permite que ele seja administrado de forma subcutânea, com intervalos para aplicação das doses de manutenção de 1 aplicação por semana (Q1W), 1 aplicação a cada 2 semanas (Q2W) ou 1 aplicação a cada 4 semanas (Q4W) (10) (**Tabela 12**). Além disso, pode ser utilizado em regime domiciliar e pode ser iniciado logo após o diagnóstico do paciente (10), permitindo assim melhor controle hemorrágico e da progressão da doença. Estudos apontam uma taxa de adesão de 81% à profilaxia com emicizumabe e permanência dos pacientes no tratamento (11).

A frequência posológica de emicizumabe é significativamente menor do que as terapias de reposição de FVIII, as quais são administradas pela via intravenosa tipicamente de 3 a 4 vezes por semana para profilaxia de pacientes com hemofilia A grave (4) (**Tabela 12**). Tal dificuldade impacta no início tardio da profilaxia em relação ao diagnóstico e na baixa adesão ao tratamento, conforme descrito na **Seção 4.6**.

Tabela 12. Posologia dos medicamentos

Parâmetro	Concentrado de FVIII	Emicizumabe
Posologia	3 a 4 vezes por semana	A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por uma dose de manutenção, a partir da quinta semana, de: - 1,5 mg/kg uma vez por semana (Q1W), ou - 3 mg/kg a cada duas semanas (Q2W), ou - 6 mg/kg a cada quatro semanas (Q4W).
Via de administração	Intravenosa	Subcutânea
Permitido uso domiciliar?	Sim	Sim

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde 2022 (4) e de Ministério da Saúde 2024 (12).

5.6 Perfil favorável no desenvolvimento de inibidores do FVIII

A molécula de emicizumabe não tem relação estrutural nem homologia sequencial com o FVIII, de maneira que o medicamento não induz ou reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para esse fator (6,84). Entre os 152 pacientes do HAVEN 3 (6) e 40 pacientes do HAVEN 4 (86) sem inibidores do FVIII que receberam tratamento com emicizumabe e foram acompanhados no estudo de extensão Mahlangu 2024 (34), nenhum paciente desenvolveu inibidores no momento da análise dos estudos ou na análise de expansão. No estudo HAVEN 7 (9), que incluiu 55 bebês com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII, entre os 28 pacientes que tinham ≥ 1 dias de exposição ao concentrado de FVIII, 24 pacientes foram testados para inibidores de FVIII e somente dois desenvolveram inibidores no momento da análise primária após início do tratamento com emicizumabe, ou seja, 3,6%¹.

Por outro lado, o protocolo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) (18) aponta que anticorpos inibidores do FVIII se desenvolvem com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% após 75 exposições ao concentrado de FVIII.

¹ O desenvolvimento de inibidores do FVIII nestes pacientes não ocorreu devido ao emicizumabe, mas sim pois os participantes do estudo necessitaram de doses de concentrado de FVIII em casos de sangramentos de escapa e procedimentos cirúrgicos (9).

5.7 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 188,84/mg de emicizumabe, representando um desconto de -20,5% em relação ao preço vigente (35) e de -58,8% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% (95) (conforme demonstrado na **Tabela 13**), visando assim tratar mais pacientes, mantendo a sustentabilidade orçamentária.

Tabela 13. Preço proposto para incorporação de emicizumabe

Apresentação	PF 18% ^a	PMVG 18% ^a	Menor preço em compra pública (preço atual do contrato) ^b	Preço proposto para incorporação ^c
Solução injetável de 30 mg (30 mg/ml), 1ml	R\$ 17.532,18	R\$ 13.757,50	R\$ 7.126,20	R\$ 5.665,20
Solução injetável de 60 mg (150 mg/ml), 0,4 ml	R\$ 35.064,41	R\$ 27.515,04	R\$ 14.252,40	R\$ 11.330,40
Solução injetável de 105 mg (150 mg/ml), 0,7 ml	R\$ 61.362,70	R\$ 48.151,31	R\$ 24.941,70	R\$ 19.828,20
Solução injetável de 150 mg (150 mg/ml), 1 ml	R\$ 87.661,00	R\$ 68.787,59	R\$ 35.631,00	R\$ 28.326,00
Custo equivalente por mg de emicizumabe	R\$ 584,41	R\$ 458,58	R\$ 237,54	R\$ 188,84
Desconto ofertado	-20,5% vs. preço vigente (35) -58,8% vs. PMVG 18% (95) -67,7% vs. PF 18% (95)			

Abreviações: PF, preço fábrica; PMVG, preço máximo de venda ao governo; Fonte: Desenvolvimento próprio.

a. Preço obtido através da Lista de preços de medicamentos - Publicada em 05/02/2025 às 12h00min, atualizada em 16/02/2025 às 09:00 (95).

b. Preço obtido através de CONTRATO N° 317/2024 - Processo n° 25000.037987/2024-24 (35).

c. Preço proposto inclui impostos e taxas (quando aplicáveis), fretes e demais despesas, diretas ou indiretas, necessárias ao cumprimento integral do objeto (fornecimento dos produtos).

5.8 Justificativa para a indicação pleiteada

Esta nova proposta de submissão de emicizumabe para pacientes sem inibidores foi reestruturada levando em conta a última avaliação da Conitec (1) e as principais necessidades levantadas pelos envolvidos no cuidado de pacientes com hemofilia A.

Dessa maneira, a presente proposta de avaliação de tecnologia foca na expansão de acesso de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Tal perfil de pacientes é baseado nos critérios do Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave e se apoia em 2 pilares:

- Pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%: Foco nos pacientes com maior risco de sangramento, fomentando um melhor controle das hemorragias.
- Pacientes com até 6 anos de idade no início do tratamento: Foco nos pacientes com acesso venoso mais difícil, que leva ao início tardio da profilaxia e/ou à baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII, fomentando uma primeira infância saudável e um prognóstico sem sequelas.

Vale destacar que a definição da população pediátrica entre 0 e 6 anos se dá somente pela necessidade de priorização orçamentária (focando assim nos pacientes mais vulneráveis), uma vez que o programa clínico do medicamento demonstra a eficácia e segurança em todos os pacientes com hemofilia A sem inibidores, independentemente da idade (conforme descrito na **Seção 5.1**). Além disso, diversos países já utilizam emicizumabe para pacientes sem inibidores sem restrição de idade baseado nos estudos descritos no presente dossiê (conforme descrito na **Seção 5.3**).

6 DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA TECNOLOGIA

6.1 Comentários sobre o último Relatório de Recomendação

Considerando o Relatório de Recomendação - Medicamento nº 840 de 2023 (emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII) (1), destacam-se abaixo os principais questionamento endereçados por esta nova proposta de incorporação.

Relatório de Recomendação 2023 (1) - 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA: “Não há dados em crianças <1 ano de idade. O desenvolvimento do sistema hemostático em neonatos e lactentes é dinâmico e evolutivo, e as concentrações relativas de proteínas pró e anticoagulantes nesses pacientes devem ser levadas em consideração ao se fazer uma avaliação risco-benefício, incluindo risco potencial de trombose”.

Considerações: Desde a última avaliação, novas evidências foram publicadas, como o estudo HAVEN 7 publicado por Pipe et al. (2024) (9), que demonstrou a eficácia e segurança de emicizumabe em pacientes com ≤12 meses de idade (descrito na **Seção 6.4.3.1**).

Relatório de Recomendação 2023 (1) - 1.4. Evidências apresentadas pelo demandante: “Três estudos (27,31,32) foram incluídos como suporte à decisão pois apresentaram a população estudada com resultado pediátrico separado de adultos, porém divergiam na posologia apresentada na proposta de incorporação”.

Relatório de Recomendação 2023 (1) - 1.4. Evidências apresentadas pelo demandante - Pipe et al. (2019) (4): “Estudo multicêntrico de fase III, aberto e não randomizado para pacientes com hemofilia A adultos ou maiores de 12 anos (HAVEN 4). A posologia é diferente da apresentada para a incorporação”.

Considerações: Os estudos Shima et al. (2019) (89), Kenet et al. (2021) (96), McCary et al. (2020) (97) e Pipe et al. (2019) (86) descrevem a eficácia e segurança de emicizumabe utilizando a posologia aprovada pela ANVISA (10) e atualmente em uso no SUS (Q1W, Q2W e Q4W) (12,35), conforme descrito nas **Seções 3 e 5.2**.

Observação: Kenet et al. (2021) (96) não foi incluído neste dossiê por ser um resumo de congresso.

6.2 Objetivo

O objetivo deste documento é apresentar os dados de eficácia e segurança de emicizumabe no tratamento de pacientes pediátricos com hemofilia A (HA) sem inibidores do fator VIII obtidos através de uma revisão sistemática da literatura.

6.3 Métodos

A presente revisão seguiu as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (98) e das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de pareceres técnico-científicos (99). O relato dos resultados está baseado no *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA) 2020 statement* (100).

6.3.1 Critérios de elegibilidade

A pergunta que se objetiva responder é: “O uso profilático de emicizumabe é eficaz e seguro em pacientes pediátricos com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do Fator VIII, quando comparado a infusões profiláticas de Fator VIII da coagulação (alfaocotocogue)?”, estruturada no formato PICOT conforme **Tabela 14**.

Tabela 14. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P (população)	Pacientes pediátricos com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII
I (intervenção)	Emicizumabe
C (comparador)	Alfaocotocogue fator VIII de coagulação (segundo protocolo de profilaxia (4)), ou sem braço comparador.
O (desfecho)	Taxa de sangramentos anualizada gerais, articulares, espontâneos (pelo menos uma dessas taxas deve estar presente).
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado ou não, estudos observacionais de mundo real e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

Fonte: Elaboração própria.

Foram incluídos os estudos que atenderam às seguintes características:

- Incluir pacientes pediátricos, ou seja, com idade entre 0 e 18 anos. Optou-se por ampliar a faixa etária dos estudos selecionados para 18 anos de modo a maximizar a sensibilidade das buscas, assim como realizado na submissão anterior (1). Além disso, como proposta atual de incorporação permite que os pacientes tenham a oportunidade de se tratar ao longo da vida com emicizumabe, desde que respeitem o início da profilaxia com emicizumabe até os 6 anos de idade, optou-se por ampliar a faixa etária da busca pois os pacientes envelhecerão ao longo do tempo e poderão continuar a usar o medicamento.
- Incluir pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%. Em caso de estudos que incluam portadores de hemofilia A moderada (>2% e <5% de atividade do FVIII no sangue) sem possibilidade de distinção, a quantidade de pacientes moderados deve perfazer menos de 50% da amostra avaliada para que o estudo seja avaliado.
- Incluir pacientes com hemofilia A sem inibidores. Em caso de estudos que incluam pacientes com hemofilia A e inibidores do FVIII sem possibilidade de distinção, a quantidade de pacientes com inibidores deve perfazer menos de 50% da amostra avaliada para que o estudo seja avaliado.
- Tratamento profilático com emicizumabe, contendo ou não braço comparador.
- Pelo menos um dos desfechos especificados na PICOT (taxas anualizadas de sangramento) avaliados como desfechos primários no estudo, podendo conter ou não desfechos secundários.
- Todas as publicações que, apesar de incluir população ou intervenções além das estabelecidas, permitissem a estratificação apenas dos resultados de interesse foram mantidas.

O seguinte critério de exclusão foi estabelecido:

- Foram excluídos os estudos que continham como tratamento comparador alguma alternativa terapêutica não disponível no protocolo atual de profilaxia no Brasil (4), ou seja, estudos que englobam medicamentos que não sejam o fator VIII recombinante de meia-vida padrão (alfaocotocogue).

6.3.2 Bases de dados e estratégia de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 01/07/2024. A estratégia de busca incluiu termos relacionados à emicizumabe, fator VIII e tratamento profilático. Não houveram restrições de data ou idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas no **Apêndice 1**. As listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas.

6.3.3 Seleção dos estudos

O programa EndNote 20 (EndNote 20, Thomson Reuters, Nova Iorque, EUA) foi utilizado para organização, seleção e arquivamento das referências. Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos utilizando o gerenciador de referências Rayyan QCRI (101). Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. Essa etapa foi realizada com auxílio de tabela de seleção no Microsoft Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA) desenvolvida especificamente para a presente revisão. O processo completo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias sendo resolvidas por um terceiro revisor.

6.3.4 Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados

Primeiramente, os artigos incluídos foram apresentados em tabelas de características dos estudos. Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor. As seguintes informações foram extraídas:

- Características gerais: Autor e ano, delineamento do estudo e tipo de publicação;
- Características da população: N de pacientes, faixa etária e idade mediana, uso prévio de Fator VIII, severidade da hemofilia, tempo de seguimento mediano;
- Principais resultados encontrados: Taxas de sangramento (anual, articular, espontâneo), frequência de zero sangramentos, eventos adversos (totais, severos, relacionados ao tratamento e reação local).

6.3.5 Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta Robins-I (102) e foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE (103). Ambas foram realizadas por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor.

6.4 Resultados

6.4.1 Seleção e inclusão dos estudos

A **Figura 22** apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com a recomendação do *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses* (PRISMA) (100). Em busca na literatura, utilizando a estratégia ampla para identificação das comparações, foram identificadas 1.350 referências, das quais, após a remoção das duplicatas, 1.209 foram avaliados por título e resumo. Destas, 38 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, 15 estudos foram incluídos na revisão. A lista completa dos artigos excluídos na fase de avaliação de textos completos, com motivo para exclusão, é apresentada no **Apêndice 2**.

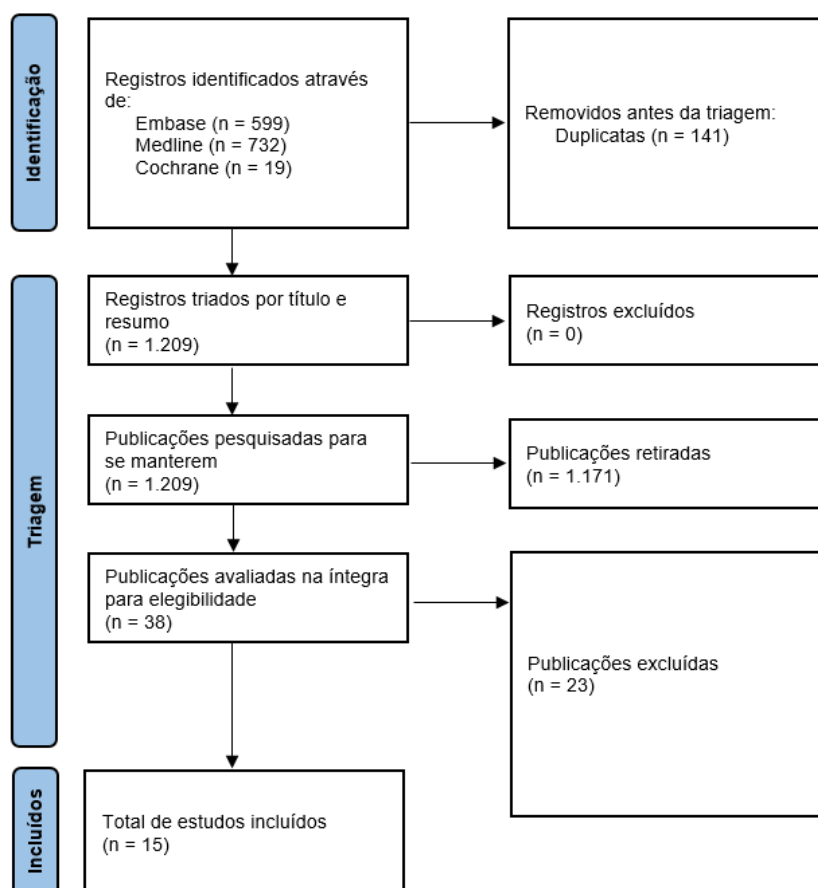


Figura 22. Fluxograma de inclusão de estudos.

Fonte: Adaptado de Page et al. (2021) (100).

Conforme exposto anteriormente na **Seção 5.8**, a escolha pela população pediátrica entre 0 e 6 anos se dá somente pela necessidade de priorização orçamentária (focando assim nos pacientes mais vulneráveis), uma vez que o programa clínico do medicamento demonstra a eficácia e segurança em todos os pacientes sem inibidores, independentemente da idade. Além disso, diversos países já utilizam emicizumabe para pacientes sem inibidores sem restrição de idade baseado nos estudos descritos no presente dossiê (conforme descrito na **Seção 5.3**). Desta maneira, os estudos descritos no presente dossiê serão separados em dois grupos:

- Estudos base: Aqueles que incluem pacientes entre 0 e 6 anos e nos quais é possível fazer a distinção de pacientes sem inibidores apenas.
- Estudos complementares: Aqueles que não incluem pacientes entre 0 e 6 anos ou nos quais não é possível fazer a distinção de pacientes sem inibidores.

6.4.2 Características e principais resultados das publicações incluídas

Conforme demonstrado nas **Tabela 15, Tabela 16, Tabela 17 e Tabela 18**, foram incluídos 15 artigos de estudos clínicos e de mundo real que atenderam os critérios de elegibilidade propostos.

Dentre os principais achados destacam-se:

- Estudos incluíram braço comparador histórico com profilaxia com FVIII, que demonstraram o maior controle de sangramentos no braço emicizumabe (principalmente considerando os sangramentos graves).
- Estudos de extensão, demonstrando a manutenção da eficácia e segurança de emicizumabe no longo prazo.
- Pacientes de diferentes perfis etários foram avaliados (lactentes ≤ 12 meses, crianças < 12 anos, jovens e adultos ≥ 12 anos) cujos resultados demonstraram perfil similar de eficácia e segurança de emicizumabe.
- Pacientes com diferentes perfis de tratamentos prévios foram avaliados incluindo PUPs (pacientes não tratados previamente), MTPs (pacientes minimamente tratados) ou que realizavam profilaxia com concentrado de FVIII anteriormente, cujos resultados demonstraram perfil similar de eficácia e segurança de emicizumabe.
- As 3 posologias de emicizumabe foram avaliadas (Q1W, Q2W, Q4W), com perfil similar de eficácia e segurança.
- Perfil de eficácia e segurança de emicizumabe demonstrado tanto em ambiente controlado (estudos clínicos) como em mundo real (estudos observacionais).

Tabela 15. Estudos base - Principais características.

Autor/Ano	Tipo de publicação	N de pacientes	Possui comparador com FVIII?	Tempo de seguimento (mediana)	Faixa etária dos pacientes avaliados	Tipo da hemofilia (%)	Conclusão
Estudos clínicos							
Pipe 2024 (HAVEN 7) (9)	Estudo clínico fase 3b	55 sem inib. 100% do total	Não	101,9 semanas	≤12 meses	100% grave sem inib.	Emicizumabe é eficaz e bem tolerado em lactentes com HA grave sem inibidores do FVIII.
Shima 2019 (HOHOEMI) (89)	Estudo clínico	13 sem inib. 100% do total	Sim, histórico, intra-paciente	39,1 semanas	< 12 anos mediana coorte Q2W: 6.6 (1.5-10.7) mediana coorte Q4W: 4.1 (0.3-8.1)	100% grave sem inib.	Eficácia notável e segurança favorável dos regimes Q2W e Q4W de emicizumabe em crianças com hemofilia A grave sem inibidores. A exposição a emicizumabe observada neste estudo estava dentro da variabilidade observada nos estudos anteriores de adultos/adolescentes.
Estudos de mundo real							
Van der Zwet 2024 (PedNet) (104)	Prospectivo	113 sem inib. 64% do total	Sim, histórico	3 anos todos pcts.	Mediana 8,6 anos P25-P75: 4,8-13,1 todos pcts.	95% grave todos pcts.	Este estudo mostrou melhor controle de sangramento em comparação ao tratamento anterior e um perfil de segurança favorável durante a terapia com emicizumabe em pacientes pediátricos com hemofilia A.
McCary 2020 (97)	Retrospectivo e prospectivo	74 sem inib. 80% do total	Sim, histórico	35,4 semanas sem inib.	Mediana 8,8 anos Intervalo: 0,16-55 sem inib.	96% grave todos pcts.	A experiência clínica favorável com emicizumabe em pacientes com HA é semelhante à relatada nos ensaios clínicos. Notavelmente, esta é a maior coorte de pacientes <12 anos sem inibidores tratados com emicizumabe.



Lee 2023 (105)	Retrospectivo	10 sem inib. 55% do total	Sim, histórico	21,5 meses todos pcts.	Mediana 7,9 anos IQR: 2-16,1 sem inib.	100% grave sem inib.	O estudo mostra que emicizumabe protege efetivamente contra sangramento em pacientes com hemofilia A sem inibidores, incluindo crianças menores de 12 anos, com redução na TSA.
Levy- Mendelovic h 2024 (106)	Prospectivo	13 sem inib. 48% do total	Sim, histórico	18,9 meses sem inib.	Mediana 6 meses IQR: 3,5-9,5 sem inib.	100% grave sem inib.	Após o início de emicizumabe, a mediana calculada da TSA diminuiu e nenhuma hemorragia intracraniana foi observada.
Barg 2020 (107)	Prospectivo	22 sem inib. 55% do total	Sim, histórico	27 semanas sem inib.	Mediana 5,5 anos intervalo: 0,15-18,5 todos pcts.	100% grave sem inib.	A profilaxia com emicizumabe foi segura e bem tolerada.

Legenda: Inib., anticorpos inibidores do FVIII; Pcts., pacientes; TSA, taxa de sangramento anual. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 16. Estudos base - Principais resultados de eficácia.

Autor/Ano	Pcts com 0 sangr. espontâneos tratados	Pcts com 0 sangr. articulares tratados	Pcts com 0 sangr. tratados	TSA - Sangr. espontâneos tratados	TSA - Sangr. articulares tratados	TSA - Sangr. tratados
Estudos clínicos						
Pipe 2024 (HAVEN 7) (9)	100%	94,5%	54,5%	0,0	0,0	0,4
Shima 2019 (HOHOEMI) (89)	Q2W: 83,3% Q4W: 100%	Q2W: 33,3% Q4W: 100%	Q2W: 33,3% Q4W: 71,4%	Q2W: 0,2 Q4W: NR	Q2W: 0,9 Q4W: NR	Q2W: 1,3 Q4W: 0,7
Estudos de mundo real						
Van der Zwet 2024 (104) Pacientes s/ inib.	NR	NR	NR	NR	Pré-EMI (<7 anos): 0,53 EMI (<7 anos): 0,12	Pré-EMI (<7 anos): 2,37 EMI (<7 anos): 0,99
McCary 2020 (97) Pacientes s/ inib.	NR	NR	Pré-EMI (0-<2 anos): 42% EMI (0-<2 anos): 83% Pré-EMI (2-<6 anos): 60% EMI (2-<6 anos): 95%	NR	Pré-EMI (0-<2 anos): 0 EMI (0-<2 anos): 0 Pré-EMI (2-<6 anos): 0,8 EMI (2-<6 anos): 0	Pré-EMI (0-<2 anos): 2 EMI (0-<2 anos): 0,5 Pré-EMI (2-<6 anos): 1,5 EMI (2-<6 anos): 0,3
Lee 2023 (105) Pacientes s/ inib.	NR	NR	Pré-EMI (<12 anos): 14,3% EMI (<12 anos): 100%	NR	NR	Pré-EMI (<12 anos): 3 EMI (<12 anos): 0
Levy-Mendelovich 2024 (106) Pacientes s/ inib.	NR	NR	NR	NR	NR	Pré-EMI: 1 (IQR 1-2) EMI: 1 (IQR 0-1.5)
Barg 2020 (107)	NR	NR	NR	NR	NR	Pré-EMI (todos pcts.): 2 EMI (s/ inib.): 1

Legenda: EMI: emicizumabe; Inib., anticorpos inibidores do FVIII; NR: não reportado; Pcts., pacientes; Sangr., sangramento; TSA, taxa de sangramento anual. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 17. Estudos complementares - Principais características.

Autor/Ano	Tipo de publicação	N de pacientes	Possui comparador com FVIII?	Tempo de seguimento (mediana)	Faixa etária dos pacientes avaliados	Tipo da hemofilia (%)	Conclusão
Estudos clínicos							
Mahlangu 2018 (HAVEN 3) (6)	Estudo clínico fase 3	152 sem inib. 100% do total	Sim, histórico	29,0 semanas	≥ 12 anos	100% grave	Em uma comparação intraindividual, a terapia com emicizumabe levou a uma taxa de sangramento significativamente menor do que a profilaxia anterior com fator VIII.
Yang 2022 (HAVEN 5) (87)	Estudo clínico fase 3	70 sem inib. 77% do total	Não	43,7 semanas	≥ 12 anos	95% grave	A profilaxia com emicizumabe alcançou um controle de sangramento altamente eficaz com uma redução significativa na TSA tratado em comparação a nenhuma profilaxia em adultos e adolescentes com hemofilia A.
Pipe 2019 (HAVEN 4) (86) coorte expansão	Estudo clínico fase 3	41 sem inib. 88% do total	Não	25,6 semanas	≥ 12 anos	98% grave	Emicizumabe administrado uma vez a cada 4 semanas demonstrou controle clinicamente significativo do sangramento, sendo bem tolerado.
Estudos de mundo real							
Mahlangu 2024 (34)	Estudo de extensão do HAVEN 3 e 4	191 sem inib. 100% do total	Não	248,1 semanas	≥ 12 anos	100% grave	Com quase 5 anos de acompanhamento entre os estudos HAVEN 3 e 4, é observado um controle do sangramento sem problemas na segurança da intervenção.
Barg 2021 (108)	Prospectivo	58 crianças sem inib.	Sim, histórico	67 semanas todos pcts.	Mediana 6 anos IQR 1-11	100% grave todos pcts.	Os resultados do nosso estudo prospectivo longitudinal confirmaram a segurança e eficácia da profilaxia com



		60,3% das crianças sem inib.			subgrupo crianças, 60,3% sem inib.		emicizumabe em uma grande coorte de adultos e crianças com HA grave.
Lambert 2023 (109)	Prospectivo	31 sem inib. 94% do total	Sim, histórico	24 meses todos pcts.	Mediana 8 anos intervalo 2-13, todos pcts.	100% grave todos pcts.	Esses dados ilustram como terapias inovadoras e disruptivas de não substituição que já estão acessíveis em países desenvolvidos poderiam potencialmente fornecer equidade no atendimento ao modificar profunda e rapidamente a carga da hemofilia com um impacto ampliado em países de baixa renda.
Hassan 2022 (110)	Retrospectivo	49 sem inib. 90,2% do total	Sim, histórico	15,4 meses todos pcts.	Mediana 8,5 anos IQR 5.5-13.6, todos pcts.	100% grave todos pcts.	Poucos episódios de sangramento de escape foram relatados em PcHA com profilaxia com emicizumabe, e nenhum deles desenvolveu efeitos adversos associados à coagulação.
Glonnegger 2022 (111)	Retrospectivo	9 sem inib. 69% do total	Sim, histórico	23,8 meses todos pcts.	Mediana 5,3 anos intervalo: 0,26-17,5 todos pcts.	92% grave todos pcts.	Este estudo atual fornece evidências adicionais sobre a eficácia e segurança de emicizumabe em 5 crianças < 3 anos de idade, dois PUPs (pacientes não tratados previamente) e um MTP (pacientes minimamente tratados). Os dados mostram que a TSA reduziu significativamente com emicizumabe.

Legenda: Inib., anticorpos inibidores do FVIII; PcHA, pacientes com hemofilia A; TSA, taxa de sangramento anual. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 18. Estudos complementares - Principais resultados de eficácia.

Autor/Ano	Pcts com 0 sangr. espontâneos tratados	Pcts com 0 sangr. articulares tratados	Pcts com 0 sangr. tratados	TSA - Sangr. espontâneos tratados	TSA - Sangr. articulares tratados	TSA - Sangr. tratados
Estudos clínicos						
Mahlangu 2018 (HAVEN 3) (6) Pacientes s/ inib.	EMI Q1W: 67% EMI Q2W: 89% S/ prof.: 22% FVIII (pré-EMI): NR EMI (pós-FVIII): 82%	EMI Q1W: 58% EMI Q2W: 74% S/ prof.: 0% FVIII (pré-EMI): NR EMI (pós-FVIII): 68%	EMI Q1W: 56% EMI Q2W: 60% S/ prof.: 0% FVIII (pré-EMI): 40% EMI (pós-FVIII): 54%	EMI Q1W: 1,0 EMI Q2W: 0,3 S/ prof.: 15,6 FVIII (pré EMI): NR EMI (pós-FVIII): 0.5	EMI Q1W: 1,1 EMI Q2W: 0,9 S/ prof.: 26,5 FVIII (pré EMI): NR EMI (pós-FVIII): 1,2	EMI Q1W: 1,5 EMI Q2W: 1,3 S/ prof.: 38,2 FVIII (pré EMI): 4,8 EMI (pós-FVIII): 1,5
Yang 2022 (HAVEN 5) (87) 77% sem inib.	EMI Q1W: 82.8% EMI Q4W: 74.1% S/ prof.: 14.3%	EMI Q1W: 75.9% EMI Q4W: 59.3% S/ prof.: 7.1%	EMI Q1W: 65,5% EMI Q4W: 55,6% S/ prof.: 7,1%	EMI Q1W: 0.4 EMI Q4W: 0.5 S/ prof.: 23.6	EMI Q1W: 0.7 EMI Q4W: 0.6 S/ prof.: 17.7	EMI Q1W: 1.0 EMI Q4W: 1.0 S/ prof.: 27.0
Pipe 2019 (HAVEN 4) (86) 88% sem inib. coorte expansão	83%	71%	56%	0,6	1,7	2,4
Estudos de mundo real						
Mahlangu 2024 (34) Pacientes s/ inib.	91.0% Semana 241-264	85.1% Semana 241-264	79.1% Semana 241-264	0.4 Data de corte	0.9 Data de corte	1.4 Data de corte
Barg 2021 (108) 60,3% das crianças sem inib.	EMI (Crianças): 96,6%	NR	EMI (Crianças): 50%	NR	NR	Pré-EMI (Crianças): 4 EMI (Crianças): 0.25
Lambert 2023 (109) 94% sem inib.	NR	Pré-EMI: 18% EMI: 100%	NR	NR	Pré-EMI: 3,3 EMI: 0	Pré-EMI: 7,36 EMI: 0,09
Hassan 2022 (110) 90,2% sem inib.	NR	NR	EMI: 80.3%	NR	NR	Pré-EMI: 1 EMI: 0
Glonnegger 2022 (111) Pacientes s/ inib.	NR	NR	NR	Pré-EMI: 0,05 EMI: 0	Pré-EMI: 0,06 EMI: 0	Pré-EMI: 0,25 EMI: 0

Legenda: EMI: emicizumabe; Inib., anticorpos inibidores do FVIII; NR: não reportado; Pcts., pacientes; Sangr., sangramento; TSA, taxa de sangramento anual. Fonte: Elaboração própria.

6.4.3 Estudos base - Descrição detalhada dos estudos clínicos

6.4.3.1 Pipe et al. (2024) - Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): Primary analysis of a phase 3b open-label trial (9) - Apenas pacientes sem inibidores

O objetivo do estudo HAVEN 7 de fase 3b, multicêntrico, não randomizado, aberto foi avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica da profilaxia com emicizumabe em bebês com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII, que apresentavam menos de 12 meses de idade no início do tratamento. O protocolo de tratamento adotou emicizumabe administrado por via subcutânea a 3 mg/kg uma vez por semana durante 4 semanas como dose de ataque, seguido de dosagem de manutenção de 3 mg/kg uma vez a cada 2 semanas por um total de 52 semanas (Q2W), conforme bula (10).

Cinquenta e cinco pacientes foram recrutados, incluindo um paciente com 9 dias de idade, PUPs (pacientes não tratados previamente) e MTPs (pacientes minimamente tratados)², que completaram 52 semanas de profilaxia com emicizumabe, com duração mediana de tratamento de 100,3 semanas. A **Tabela 19** mostra as características demográficas da população.

Tabela 19. Características demográficas.

Parâmetro	Participantes (N=55)
Idade ao entrar no estudo, em meses	
Média (DP)	5,0 (3,9)
Mediana (min-máx)	4,0 (9 dias a 11 meses e 30 dias)
Faixa etária, N (%)	
0 - <3 meses	25 (45,5)
3 - 12 meses	30 (54,5)
Sexo masculino, N (%)	55 (100)
Histórico familiar de hemofilia A, N (%)	41 (74,5)
Histórico familiar de inibidores do FVIII, N (%)	7 (12,7)
Tratamento prévio, N (%)	
PUP	30 (54,5)
MTP	25 (45,5)
Participantes com episódio de sangramento antes da primeira dose de emicizumabe, N (%)	36 (65,5)

Legenda: MTP: pacientes minimamente tratados; PUP: pacientes não tratados previamente.

Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2024) (9).

2. Os MTPs foram definidos como tendo de um a cinco dias de exposição (definidos como um dia de calendário quando ≥ 1 dose foi recebida por um indivíduo) com tratamento relacionado à hemofilia contendo concentrado de FVIII (como FVIII derivado de plasma, FVIII recombinante, plasma fresco/congelado, crioprecipitado ou produtos de sangue total).

Com relação aos resultados do estudo, a TSA baseada em modelo para sangramentos tratados foi de 0,4 (IC 95%, 0,30–0,63), com 54,5% dos participantes (n = 30) sem sangramentos tratados. Não ocorreu nenhum caso de hemorragia intracraniana (HIC). Todas as 42 hemorragias tratadas em 25 participantes (45,5%) foram traumáticas, ou seja, não ocorreram hemorragias espontâneas (**Figura 23 e Tabela 20**).

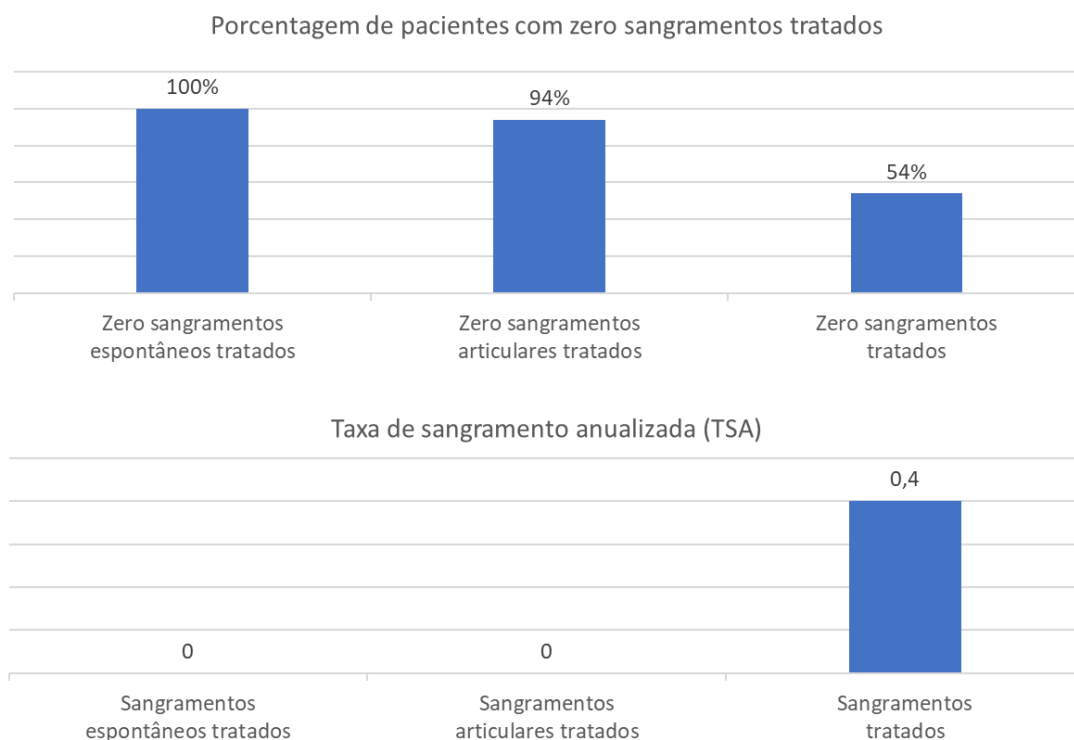


Figura 23. Taxa anualizada de sangramento e porcentagem de pacientes com zero sangramentos tratados.

Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2024) (9), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 20. Desfechos de sangramento.

Parâmetro	Participantes (N=55)
Tempo mediano de acompanhamento, em semanas	101,9 (52,6-119,7)
Participantes com zero sangramentos, N (%)	
Zero sangramentos espontâneos tratados	55 (100,0%)
Zero sangramentos articulares tratados	52 (94,5%)
Zero sangramentos tratados	30 (54,5%)
Zero sangramentos tratados e não tratados	9 (16,4%)
TSA baseada em modelo (IC 95%)	
Sangramentos espontâneos tratados	0,0 †
Sangramentos articulares tratados	0,0 (0.01-0.09)
Sangramentos tratados	0,4 (0.30-0.63)
Todos sangramentos	2,0 (1.49-2.66)
TSA mediana (IQR)	
Sangramentos espontâneos tratados	0,0 (0,00-0,00)
Sangramentos articulares tratados	0,0 (0,00-0,00)
Sangramentos tratados	0,0 (0,00-0,81)
Todos sangramentos	1,0 (0,53-2,93)

Legenda: TSA, taxa de sangramento anualizada.

† A TSA não pôde ser estimado por meio do modelo de regressão binomial negativa devido à ausência de hemorragias espontâneas tratadas observadas no estudo; como resultado, um valor de 0,0 é reportado.

Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2024) (9).

Com relação à segurança, nove participantes (16,4%) apresentaram ≥ 1 evento adverso relacionado a emicizumabe (todos reações locais no local da injeção de grau 1). Dezesesseis participantes (29,1%) apresentaram um total de 30 eventos adversos graves (EAs), a maioria dos quais eram específicos de bebês, incluindo eventos respiratórios e de traumatismo craniano. Em todos os casos, estes foram considerados graves devido à hospitalização necessária ou prolongada. Nenhum EA foi considerado relacionado a emicizumabe. Nenhum participante desenvolveu anticorpos anti droga (ADAs) e nenhum evento adverso levou a alterações no tratamento (**Tabela 21**). Além disso, durante o estudo, 24 participantes (43,6%) foram testados para inibidores de FVIII após exposição ao concentrado de FVIII, sendo que 2 (3,6%) apresentaram resultados positivos.

Tabela 21. Desfechos de segurança.

Parâmetro	Participantes (N=55)
Total de EAs, N	631
Participantes com ≥ 1 EA, N (%)	55 (100%)
Participantes com ≥ 1 EA grau ≥ 3 , N (%)	17 (30,9%)
Participantes com ≥ 1 EA relacionado ao tratamento, * N (%)	9 (16,4%)
Número total EAs graves, † N	30
Participantes com ≥ 1 EA grave, N (%)	16 (29,1%)

Legenda: EA: evento adverso.

*Todos os eventos adversos relacionados ao tratamento foram reações locais no local da injeção de grau 1.

†Nenhum dos EAs graves foi considerado relacionado a emicizumabe, e todos foram considerados graves devido à necessidade de hospitalização. Os EAs graves incluíram quedas (n = 4); lesões na cabeça (n = 4); bronquiolite, bronquite, pneumonia, amigdalite, hemorragia bucal, hemorragia na língua (n = 2 para cada); e infecção no ouvido, laringite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, infecção viral, contusão na pálpebra, febre pós-procedimento (biópsia hepática devido a enzimas hepáticas flutuantes avaliadas localmente; resultados de testes sorológicos para vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpesvírus humano 6 e hepatites A, B e C foram negativos, e nenhuma patologia hepática foi encontrada), hemorragia pós-procedimento (amigdalectomia), laceração na pele e lesão na língua (n = 1 para cada).

Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2024) (9).

Na conclusão, os autores apontaram que esta análise primária do HAVEN 7 demonstrou que emicizumabe é eficaz e seguro em lactentes com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII (incluindo PUPs e MTPs), permitindo que o início da profilaxia aconteça o mais rápido o possível.

6.4.3.2 Shima et al. (2019) - A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors (HOHOEMI) (89) - Apenas pacientes sem inibidores

O HOHOEMI foi um estudo clínico multicêntrico, aberto, não randomizado que teve o objetivo de investigar a eficácia, segurança e farmacocinética de emicizumabe em pacientes pediátricos com idade inferior a 12 anos com HA grave sem inibidores do FVIII. As características da população incluída estão descritas na **Tabela 22**.

O estudo avaliou dois esquemas posológicos de profilaxia com emicizumabe em 13 pacientes, o Grupo A (n=6): recebeu 3mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) e Grupo B (n=7): recebeu 6mg/kg a cada 4 semanas (Q4W), conforme bula (10). Todos os pacientes receberam inicialmente 3mg/kg nas primeiras quatro semanas de tratamento, conforme bula (10).

As idades dos pacientes incluídos variaram de 4 meses a 10 anos (idade mediana, Grupo A: 6,6 anos, Grupo B: 4,1 anos) e todos foram tratados previamente com profilaxia com concentrado do FVIII, exceto um paciente de 4 meses de idade que não recebeu profilaxia anteriormente (PUP, pacientes não tratados previamente).

Tabela 22. Características clínicas e demográficas da população incluída no estudo.

Características	Grupo A (n=6) EMI Q2W	Grupo B (n=7) EMI Q4W
Idade (anos), mediana	6,6	4,1
(IC 95%)	(1,5 - 10,7)	(0,3 - 8,1)
0 até < 2 anos, n (%)	1 (16,7%)	2 (28,6%)
2 até < 6 anos, n (%)	2 (33,3%)	2 (28,6%)
6 até < 12 anos, n (%)	3 (50,0%)	3 (42,9%)
Peso (kg), mediana	19,5	15,7
(IC 95%)	(10,9 - 35,6)	(6,6 - 25,6%)
Pacientes sem inibidores do FVIII, n (%)	6 (100%)	7 (100%)
Pacientes em profilaxia anterior com fator VIII, n (%)	6 (100%)	6 (85,7%)
Concentrado de FVIII de meia vida padrão, na	5	5
Concentrado de FVIII de meia-vida estendida, na	2	1
Pacientes não tratados previamente, n (%)	0 (0)	1 (14,3%)
Pacientes previamente tratados com terapia TII, n (%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)
Pacientes com articulação alvo ^b , n (%)	1 (16,7%)	0 (0)

Abreviação: TII, protocolo de imunotolerância.

a. Múltiplas opções podiam ser escolhidas.

b. Articulações-alvo foram definidas como articulações nas quais pelo menos três eventos hemorrágicos ocorreram nas 24 semanas anteriores à inscrição; articulações-alvo não foram identificadas em pacientes <2 anos de idade devido à falta de coleta de dados históricos sobre episódios de sangramento e tratamento com fatores de coagulação durante as 24 semanas anteriores à inscrição.

Fonte: Adaptado de Shima et al. (2019) (89).

O tempo médio de acompanhamento do Grupo A foi de 39,1 (36,4-40,3) semanas e do Grupo B de 32,1 (24,1-36,4) semanas, sendo que todos os pacientes completaram pelo menos 24 semanas de tratamento com emicizumabe. Foram avaliados os seguintes desfechos: TSA, segurança e preferência dos cuidadores.

A TSA para sangramentos tratados do grupo A foi de 1,3 (IC95% 0,6-2,9) e do grupo B 0,7 (IC95%, 0,2-2,6). Do total de pacientes avaliados, 53,8% (n=7) não apresentaram sangramento que precisasse de tratamento e 92,3% (n=12) não apresentaram sangramentos espontâneos (**Figura**

24 e Tabela 23). Um paciente apresentou sangramento em articulação-alvo (joelho esquerdo) antes da inclusão no estudo e não apresentou novo sangramento na articulação durante o estudo.

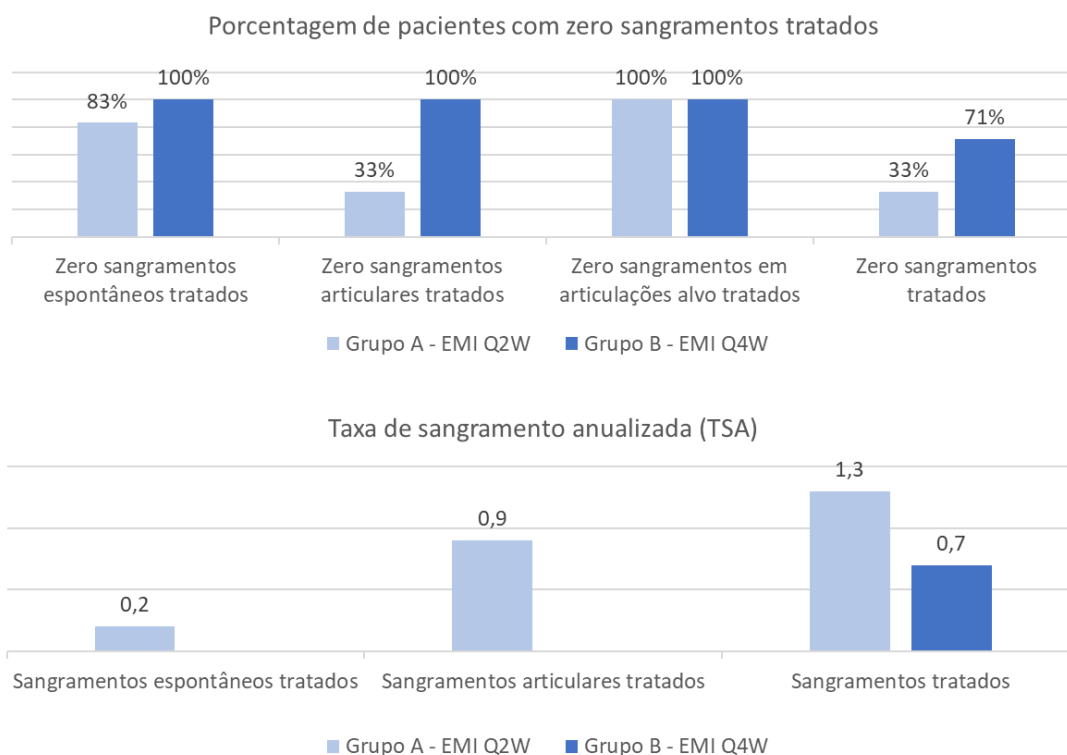


Figura 24. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos.

Fonte: Adaptado de Shima et al. (2019) (89) , detalhes na tabela abaixo.

Tabela 23. Principais achados de eficácia durante a profilaxia com emicizumabe.

Parâmetro	Pacientes sem sangramentos, n (%)	TSA baseada no modelo ^a (IC 95%)	TSA calculada ^b , média, mediana (IC 95%)
Grupo A (Q2W), n=6, mediana de acompanhamento para avaliação da eficácia 39,9 (37,9 - 41,4) semanas			
Sangramentos espontâneos tratados	5 (83,3%)	0,2 (0,0 - 1,6)	0,2; 0,0 (0,0 - 1,3)
Sangramentos nas articulações tratados	2 (33,3%)	0,9 (0,3 - 2,3)	0,9; 1,3 (0,0 - 1,4)
Sangramentos em articulações alvo tratados	6 (100%)	NE	0,0; 0,0 (0,0 - 0,0)
Sangramentos tratados	2 (33,3%)	1,3 (0,6 - 2,9)	1,3; 1,4 (0,0 - 2,5)
Todos os sangramentos	0 (0%)	14,1 (7,6 - 26,2)	14,2; 107 (2,5 - 35,0)
Grupo B (Q4W), n=7, mediana de acompanhamento para avaliação da eficácia 34,1 (24,1 - 37,1) semanas			
Sangramentos espontâneos tratados	7 (100%)	NE	0,0; 0,0 (0,0 - 0,0)
Sangramentos nas articulações tratados	7 (100%)	NE	0,0; 0,0 (0,0 - 0,0)
Sangramentos em articulações alvo tratados	7 (100%)	NE	0,0; 0,0 (0,0 - 0,0)
Sangramentos tratados	5 (71,4%)	0,7 (0,2 - 2,6)	0,7; 0,0 (0,0 - 3,1)
Todos os sangramentos	1 (14,3%)	21,8 (9,2 - 51,8)	21,7; 13,8 (0,0 - 80,5)

a. TSAs baseados em modelos foram derivados de um modelo de regressão binomial negativa incluindo o período de tratamento como um deslocamento.

b. TSAs calculadas foram derivados para cada paciente, e as estatísticas de resumo foram derivadas das TSAs calculadas individuais.

Abreviação: NE, não estimado.

Fonte: Adaptado de Shima et al. (2019) (89).

A **Figura 25** demonstra a TSA para os sangramentos tratados nos períodos antes e depois do início da profilaxia com emicizumabe, destacando a redução da taxa anual de sangramento em cada paciente.

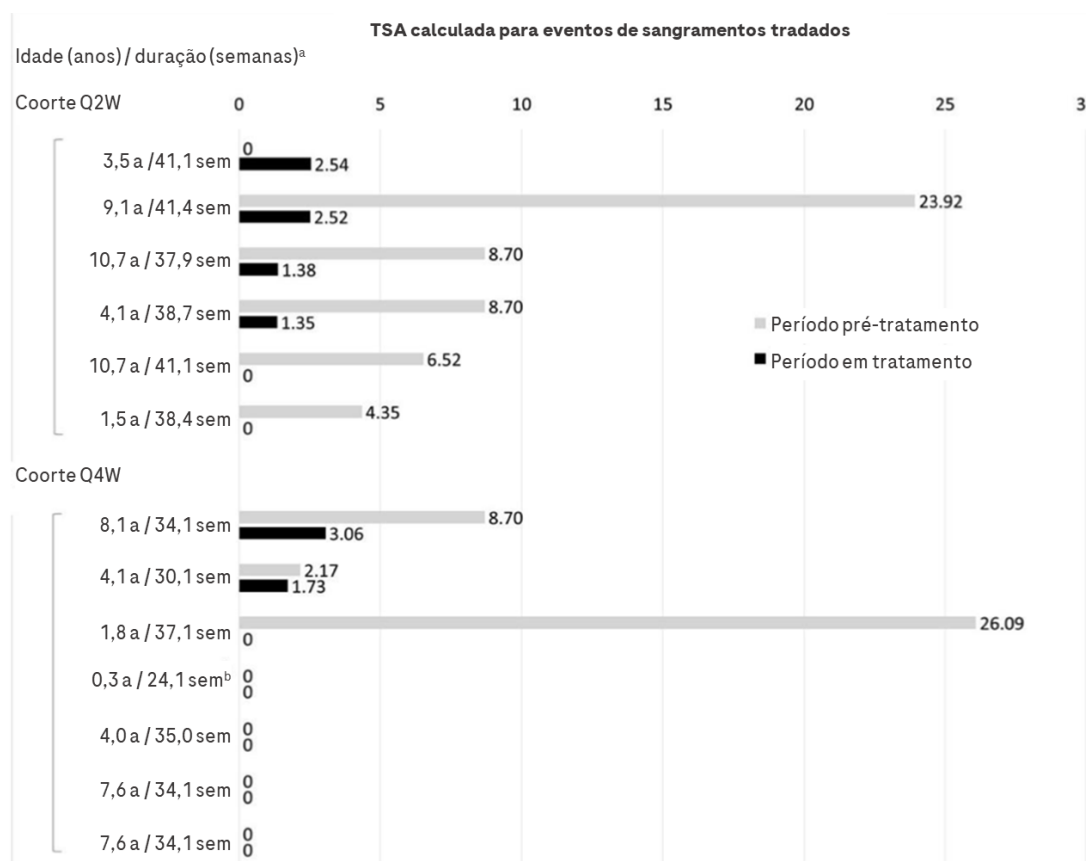


Figura 25. TSA individual calculada para os sangramentos nos períodos antes e depois do tratamento com emicizumabe.

a. A duração usada para avaliar TSA no período de tratamento; b. O paciente nunca havia recebido concentrado de FVIII anteriormente; Fonte: Adaptado de Shima et al. (2019) (89).

Com relação à preferência dos cuidadores, 100% deles completaram o questionário após 16 semanas de tratamento. O resultado evidenciou que 100% dos cuidadores preferiram emicizumabe sobre o tratamento anterior para hemofilia, sendo os fatores mais importantes na escolha: A menor frequência do tratamento (38,5%, n=5) e o menor impacto em outras atividades (trabalho, escola, esportes, interações sociais) (23,1%, n=3).

Em relação aos achados de segurança, foram relatados 133 eventos adversos (EAs). Os EAs mais frequentes foram contusão (n=10, 76,9%), nasofaringite (n=5, 38,5%), escoriação (n=4, 30,8%) e queda (n=4, 30,8%). Nenhum evento relacionado a hipercoagulação como TE (tromboembolismo) ou TMA (microangiopatia trombótica) foram relatados durante o estudo, assim como não houve casos de reações de hipersensibilidade sistêmica. Nenhum dos 13 participantes apresentou anticorpo anti droga (ADA) para emicizumabe, ou seja, não desenvolveram inibidores contra esta tecnologia. Dos 11 participantes examinados, nenhum apresentou anticorpos

inibitórios do FVIII ou tiveram recaída do mesmo de forma clinicamente relevante durante o estudo. Apenas um EA (reação no local da injeção) foi considerado relacionado a emicizumabe pelo investigador.

Na conclusão, os autores apontaram este estudo demonstrou uma eficácia notável (redução na taxa de sangramento após início de emicizumabe) e uma segurança favorável dos esquemas Q2W e Q4W de emicizumabe em crianças com hemofilia A grave sem inibidores, incluindo um paciente não tratado previamente (PUP) com 4 meses de idade. A exposição a emicizumabe observada neste estudo esteve dentro da variabilidade observada nos estudos anteriores com adultos/adolescentes. Esses resultados confirmam a adequação da aplicação dos esquemas Q2W e Q4W de emicizumabe em pacientes pediátricos com hemofilia A sem inibidores.

6.4.4 Estudos base - Descrição detalhada dos estudos de mundo real

6.4.4.1 Van der Zwet et al. (2024) - Bleeding control improves after switching to emicizumab: Real-world experience of 177 children in the PEDNET registry (104) - Foco nos pacientes sem inibidores

Van der Zwet et al. (2024) conduziram um estudo multicêntrico prospectivo e observacional que coletou dados de 33 centros de tratamento de hemofilia em 19 países. Foram avaliados dados de 177 pacientes com hemofilia A extraídos do Registro PedNet (NCT02979119), destes 113 não tinham inibidores do FVIII.

Do total de pacientes incluídos, 95% eram do perfil grave e, dos pacientes sem inibidores avaliados, 60% (68/113) deles estavam em profilaxia com concentrado de FVIII de meia vida estendida antes de iniciar o tratamento com emicizumabe e 40% (45/113) com concentrado de FVIII de meia vida padrão. Quanto à posologia, os pacientes receberam a dose de emicizumabe de acordo com a bula (10). As características dos pacientes incluídos estão descritas na **Tabela 24**.

Tabela 24. Características demográficas de todos os pacientes avaliados.

Características	Crianças (N=177)
Idade em anos	8,6 (4,8-13,1)
< 2 anos	8 (4,5)
Tempo de acompanhamento em anos	
Antes da terapia com emicizumabe	1,68 (0,97-1,82)
Durante a terapia com emicizumabe	1,32 (0,94-2,11)
Severidade da hemofilia, N (%)	
Grave	168 (95)
Moderada	7 (4)
Leve	2 (1)
Histórico de inibidores, N (%)	
Sem histórico	91 (52)
Pacientes tolerantes	22 (12)
Com inibidores	64 (36)
Profilaxia com concentrado de FVIII (pacientes sem inibidores)	
FVIII recombinante	34 (30)
FVIII derivado de plasma	11(10)
FVIII de longa duração	68(60)

Fonte: Adaptado de van der Zwet et al. (2024) (104).

Avaliando os resultados dos pacientes sem inibidores, após início da profilaxia com emicizumabe, as taxas de sangramento foram reduzidas significativamente (-54% para sangramentos gerais e -58% para sangramentos articulares), com decréscimo mais expressivo para pacientes pré-escolares (<7 anos de idade, -58% para sangramentos gerais e -77% para sangramentos articulares) (**Figura 26 e Tabela 25**).

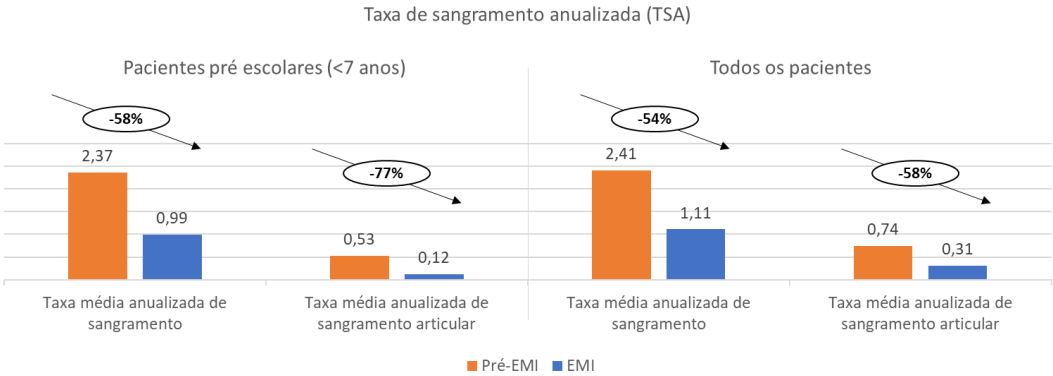


Figura 26. Taxa de sangramento anualizada antes e depois da terapia com emicizumabe em pacientes sem inibidores do FVIII.

Fonte: Adaptado de van der Zwet et al. (2024) (104) , detalhes na tabela abaixo.

Tabela 25. Taxas anualizadas de sangramento antes e durante a terapia com emicizumabe nos pacientes sem inibidores do FVIII (N=113).

Faixa etária	TSA		TSAA	
	Pré-EMI Média (95% IC)	Pós-EMI Média (95% IC)	Pré-EMI Média (95% IC)	Pós-EMI Média (95% IC)
Pré-escolar (< 7 anos)	2,37 (1,82-3,11)	0,99 (0,68-1,42)	0,53 (0,32-0,86)	0,12 (0,05-0,24)
Escolar (7-12 anos)	2,84 (1,99-4,17)	1,47 (1,0-2,03)	0,99 (0,63-1,58)	0,51 (0,29-0,88)
Adolescentes (≥ 13 anos)	1,85 (1,22-2,88)	0,77 (0,50-1,11)	0,68 (0,41-1,13)	0,31 (0,15-0,58)
Todos os pacientes	2.41 (1.98-2.95)	1.11 (0.90-1.36)	0.74 (0.56-0.98)	0.31 (0.21-0.46)

Legenda: TSA: taxa de sangramento anualizada; TSAA: taxa de sangramento articulares anualizada; EMI: emicizumabe; FVIII: fator VIII; IC: intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de van der Zwet et al. (2024) (104).

Vale ressaltar que antes do tratamento com emicizumabe, foram relatados 10 sangramentos com risco de morte (seis sangramentos intracranianos, três hemorragias de iliopsoas e uma hemorragia grave na orofaringe) em sete pacientes, incluindo três sem inibidores do FVIII em profilaxia e quatro com inibidores do FVIII. Contudo, durante o tratamento com emicizumabe, nenhum sangramento ameaçador à vida foi registrado.

Além dos resultados de eficácia, o estudo reportou que o número de injeções foi significativamente reduzido de 129 para 35 por ano nos pacientes sem inibidores. E, com relação à segurança de todos os pacientes incluídos no estudo, 5 eventos adversos ligados ao medicamento foram reportados durante o uso de emicizumabe em 8 pacientes (3% da coorte), sendo 1 caso de ADA (incidência de anticorpos neutralizantes, 0,4% da coorte). Embora o controle do sangramento tenha sido mantido, o paciente optou por retornar à profilaxia com FVIII e descontinuou emicizumabe após sete meses. Além disso, quatro pacientes relataram reações no local da injeção após a administração de emicizumabe. Nenhuma recorrência do inibidor foi observada nos 22 pacientes tolerados após uma mediana de 1,2 anos (intervalo: 0,3–2,7) durante o tratamento com emicizumabe. Além disso, nenhum evento de microangiopatia trombótica ou tromboembólico foi relatado.

Na conclusão, os autores apontaram que, com 177 pacientes, este estudo relata a maior coorte pediátrica tratada com emicizumabe com dados coletados prospectivamente, incluindo 280 pacientes-anos de terapia com emicizumabe. A profilaxia com emicizumabe resultou em um

tratamento seguro e com um controle de sangramento mais eficaz para pacientes sem inibidores do FVIII em comparação a profilaxia prévia com concentrado de FVIII.

6.4.4.2 McCary et al. (2020) - Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures (97) - Foco nos pacientes sem inibidores

McCary et al. (2020) conduziram um estudo observacional retrospectivo e prospectivo, multicêntrico em três centros de tratamento de hemofilia (Hospital Infantil da Filadélfia, Universidade Commonwealth da Virgínia e Hospital Nacional Infantil). Foram avaliados 93 pacientes com hemofilia A, sendo 90 (97%) destes graves, 74 (79%) destes sem inibidores do FVIII, e 86% dos pacientes sem inibidores (64) haviam recebido tratamento prévio com concentrado de FVIII antes de iniciarem o tratamento com emicizumabe. A duração mediana do tratamento com emicizumabe foi de 35,4 semanas (para os pacientes sem inibidores) e a idade mediana dos pacientes foi de 8,8 anos (intervalo: 0,16-55). Todos os pacientes receberam 3,0 mg/kg semanalmente durante 4 doses de ataque, seguidas de doses semanais (Q1W), a cada duas semanas (Q2W) ou mensais (Q4W), conforme bula (10) (**Tabela 26**).

Tabela 26. Características clínicas dos pacientes dos pacientes sem inibidores.

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n=74)
Idade mediana, em anos (IQR)	8,8 (0,16-55)
0 - <2 anos	10
2 - <6 anos	15
6 - <12 anos	24
12 - <18 anos	17
>18 anos	5
Presença de articulação alvo, N (%)	12 (16)
Duração mediana do tratamento com emicizumabe, em semanas (IQR)	35,4 (22-75)
Terapia profilática prévia, N (%)	64 (86%) ^a
Regime de emicizumabe, N (%)	
Semanal	14 (19)
Q2W	58 (78)
Q4W	2 (3)

Legenda: IQR: intervalo interquartil; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas.

a. 86% foram tratados com um concentrado de FVIII de meia-vida padrão, enquanto 14% foram tratados com concentrado de FVIII de meia-vida estendida

Fonte: Adaptada de McCary et al. (2020) (97).

Avaliando os pacientes pediátricos com HA <12 anos de idade sem inibidores, a TSA média de sangramentos tratados nesta coorte (49 pacientes) antes de emicizumabe foi de 1,1 (DP 1,7) em comparação com 0,30 (DP 0,7) pós-emicizumabe ($p < 0,008$), e a percentagem de crianças (0 a 12 anos) com TSA=0 aumentou de 63% (31/49) para 92% (45/49) pós-emicizumabe ($p = 0,0005$). Abaixo são descritos os resultados dos pacientes pediátricos por faixa etária (**Figura 27 e Tabela 27**).

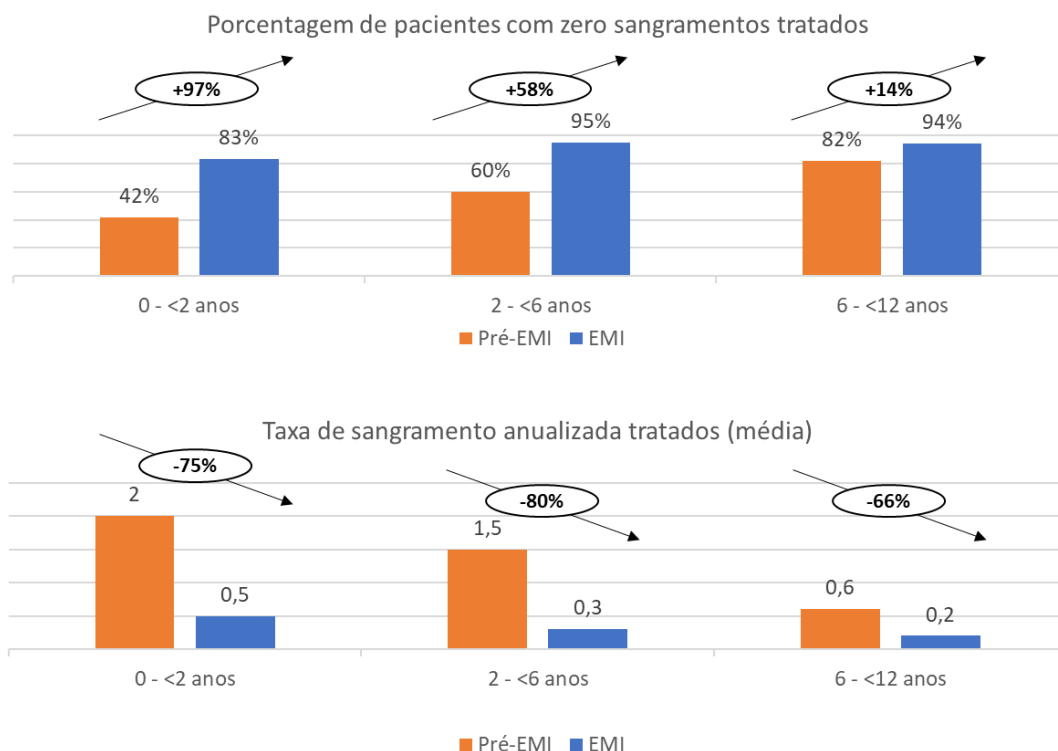


Figura 27. Taxa de sangramentos anualizada e percentagem de pacientes com zero sangramentos por faixa etária em pacientes com <12 anos sem inibidores.

Fonte: Adaptado de McCary et al. (2020) (97), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 27. Achados de eficácia na população <12 anos sem inibidores.

Parâmetro	0 - <2 anos (n=10)		2 - <6 anos (n=15)		6 - <12 anos (n=24)	
	Pré-EMI	EMI	Pré-EMI	EMI	Pré-EMI	EMI
Dados de sangramento						
% pacientes com zero sangramentos (6 meses)	42	83	60	95	82	94
TSA tratados média (95% IC)	2 (0,5-3,5)	0,5 (0-1,1)	1,5 (0,4-2,5)	0,3 (0-0,6)	0,6 (0,1-1,1)	0,2 (0-0,5)
TSA tratados mediana (IQR)	2 (0,5-4)	0 (0-1,1)	0 (0-2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TSA (95% IC) (incluindo não tratados)	2,4 (0,9-3,9)	0,7 (0-1,5)	1,7 (0,6-2,8)	1,4 (0-3,5)	0,8 (0-1,5)	0,5 (0,1-0,9)
TSA traumáticos (95% IC)	1 (0-2)	0,4 (0-1)	0,5 (0-1)	0,2 (0-0,4)	0,3 (0-0,6)	0,1 (0-0,2)
TSA articulares (95% IC)	0 (0)	0 (0)	0,8 (0,1-1,5)	0 (0)	0,3 (0-0,7)	0,2 (0-0,4)

Legenda: TSA, taxa de sangramentos anualizada; EMI, emicizumabe; Q2W, a cada duas semanas; Q4W, a cada quatro semanas. Fonte: Adaptada de McCary et al. (2020) (97).

Avaliando toda a população sem inibidores, a TSA média de sangramentos tratados na coorte de pacientes sem inibidores do FVIII, antes de receberem emicizumabe, foi de 1,6 (0,9-2,4) em comparação com 0,4 (0,2-0,6) pós-emicizumabe ($p=0,0025$). Da mesma maneira, a porcentagem de pacientes com zero sangramentos nos primeiros 6 meses de início de emicizumabe aumentou em comparação com os 6 meses prévios ao início de emicizumabe de 59% para 89% ($p = 0,0001$). A taxa de sangramento articulares anualizada (TSAA) foi de 0,8 antes de emicizumabe para 0,1 após o início da terapia, enquanto que a taxa de sangramentos anualizada tratados foi de 1,6 pré-emicizumabe para 0,4 com emicizumabe. Os dados de eficácia encontram-se na **Figura 28** e **Tabela 28**.

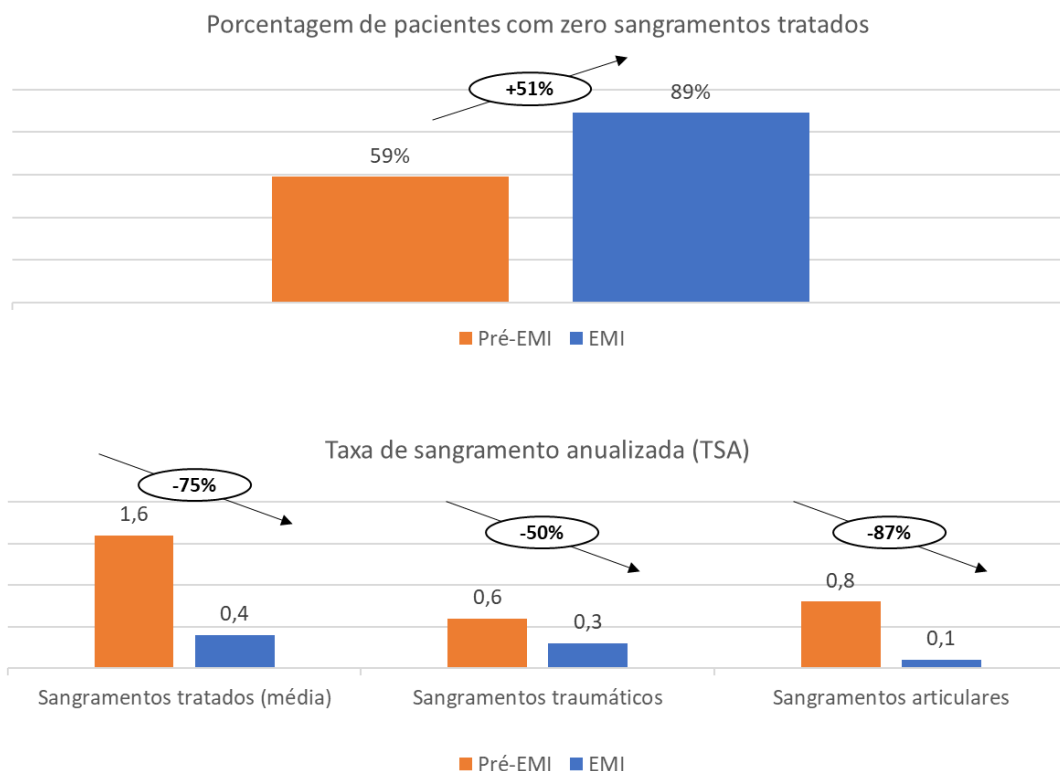


Figura 28. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos por faixa etária em pacientes sem inibidores.

Fonte: Adaptado de McCary et al. (2020) (97), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 28. Achados de eficácia na população sem inibidores.

Dados de sangramento	Pré-emicizumabe	Emicizumabe	Valor de P
TSA tratados média (95% IC)	1,6 (0,9-2,4)	0,4 (0,2-0,6)	0,0025
TSA tratados mediana (IQR)	0 (0-2,0)	0 (0)	.
% pacientes com zero sangramentos (6 meses)	59	89	0,0001
TSA (95% IC) (incluindo não tratados)	1,8 (1,1-2,5)	0,9 (0,4-1,4)	0,0163
TSA traumáticos (95% IC)	0,6 (0,3-1,0)	0,3 (0,1-0,5)	0,2160
TSA articulares (95% IC)	0,8 (0,2-1,4)	0,1 (0-0,2)	0,04

Legenda: TSA: taxa de sangramentos anualizada; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil.

Fonte: Adaptada de McCary et al. (2020) (97).

Com relação à segurança, avaliando todos os pacientes incluídos no estudo, nenhum dos 93 descontinuou emicizumabe. Nenhum paciente apresentou perda de eficácia clínica, nem anticorpos para emicizumabe. Além disso, nenhum evento trombótico, microangiopatia trombótica ou morte ocorreu. Não houve desenvolvimento de novos inibidores do FVIII que se desenvolveram enquanto os pacientes estavam em tratamento com emicizumabe.

Os autores concluíram que houve resultado clínico favorável de segurança e efetividade de emicizumabe em pacientes com HA semelhante ao relatado nos ensaios clínicos, incluindo pacientes sem inibidores com idade menor que 6 anos.

6.4.4.3 Lee et al. (2023) - Real-world data on the use of emicizumab in patients with haemophilia A with and without inhibitors in Singapore (105) - Foco nos pacientes sem inibidores

Lee et al. (2023) conduziram um estudo observacional retrospectivo em 3 hospitais públicos em Cingapura, incluindo 18 pacientes com hemofilia A. Do total de pacientes 10 (55%) não possuíam inibidores do FVIII, e deste subgrupo 6 (75%) possuíam HA grave, 8 (80%) realizaram profilaxia prévia com concentrado de FVIII e tinham idade mediana de 7,9 anos (IQR 2-16.1). O objetivo foi descrever a experiência de mundo real destes pacientes um ano antes de iniciar profilaxia com emicizumabe e um ano após o seu início.

Todos os pacientes iniciaram o regime com emicizumabe 3 mg/kg uma vez por semana durante 4 semanas e, em seguida, receberam as doses de emicizumabe a cada 1, 2 ou 4 semanas, conforme bula (10). As características que a população apresentava ao ingressar no estudo estão descritas na **Tabela 29**.

Tabela 29. Características demográficas dos pacientes sem inibidores.

Características	Pacientes sem inibidores (n = 10)
Idade em anos, mediana (IQR)	7,9 (2-16,1)
0 a <2 anos, n (%)	2 (20%)
2 a <6 anos, n (%)	2 (20%)
6 a <12 anos, n (%)	3 (30%)
12 a <18 anos, n (%)	2 (20%)
> 18 anos, n (%)	1 (10%)
Sexo Masculino, n (%)	10 (100%)
Severidade da hemofilia, n (%)	
Leve	0 (0%)
Moderada	0 (0%)
Grave	10 (100%)
Motivo para troca para emicizumabe, n (%)	
Inibidor	0 (0%)
Sangramento frequente	6 (60%)
Problemas no acesso venoso	3 (30%)
Solicitação paciente/responsável	1 (10%)
Pré-emicizumabe	
Profilaxia prévia, n (%)	
Concentrado de FVIII	8 (80%)
Concentrado de FVIIar	0 (0%)
Sob demanda	2 (20%)
Pós-emicizumabe	
Duração mediana do tratamento com emicizumabe, meses (IQR)	22 (7,0-32,5)
Mediana de exposição a emicizumabe, dias (IQR)	38 (23,3-51,3)
Regime utilizado para emicizumabe, n (%)	
Semanal	0 (0%)
Q2W	7 (70%)
Q4W	3 (30%)

Legenda: FVIII: fator VIII; IQR: intervalo interquartil; Q2W: a cada duas semanas; Q4W: a cada quatro semanas; FVIIar: fator VII ativado recombinante. Fonte: Adaptado de Lee et al. (2023) (105).

Após a mudança da profilaxia para emicizumabe, a TSA mediana mudou de 3 para 0 tanto na população total quanto no subgrupo com menos de 12 anos dos pacientes sem inibidores (**Figura 29, Tabela 30 e Tabela 31**). E avaliando a população com zero sangramentos, o resultado foi mais expressivo no subgrupo de pacientes menores de 12 anos, no qual 100% dos pacientes tiveram zero sangramentos, contra 90% em todos os pacientes da coorte. Vale destacar que 2 pacientes sem inibidores iniciaram emicizumabe após caso de hemorragia intracraniana espontânea.

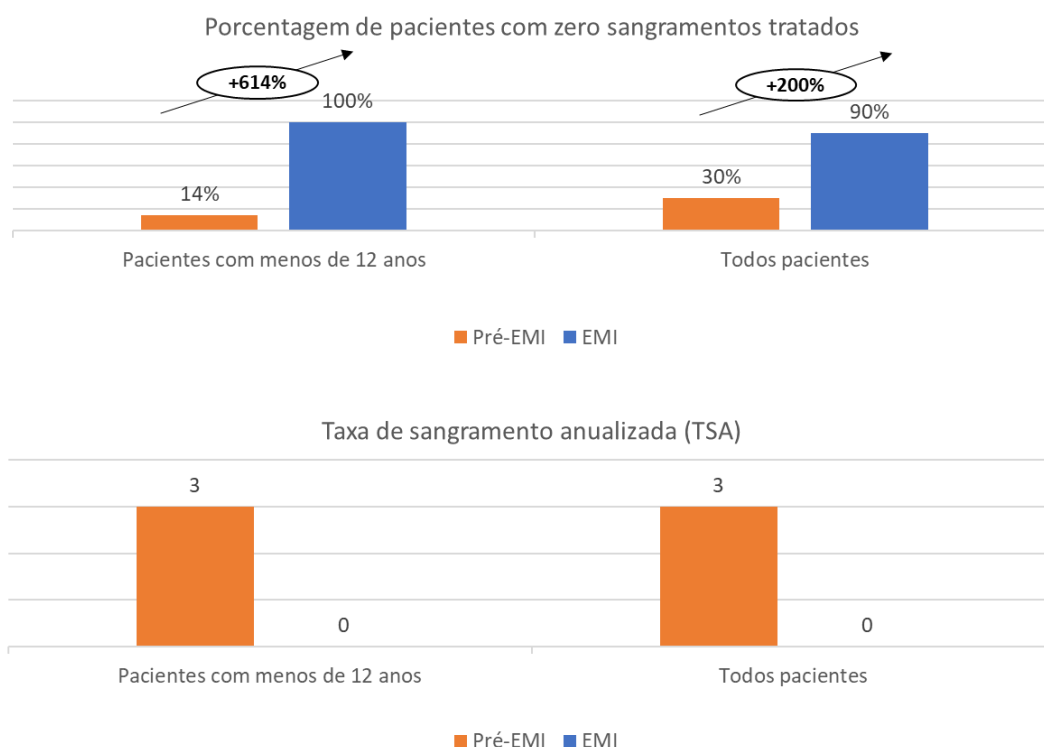


Figura 29. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos, considerando apenas pacientes sem inibidores.

Fonte: Adaptado de Lee et al. (2023) (105) , detalhes na tabela abaixo.

Tabela 30. Dados de sangramento para subpopulação de crianças com menos de 12 anos de idade sem inibidores.

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n = 7)		
	Pré-emicizumabe	Pós-emicizumabe	Valor de p
TSA mediana (IQR)	3 (2-14)	0 (0)	0,027
Zero sangramentos em 6 meses, n (%)	1 (14,3%)	7 (100%)	0,031

Legenda: TSA: taxa de sangramentos anualizada; IQR: intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de Lee et al. (2023) (105).

Tabela 31. Dados de sangramento dos pacientes sem inibidores.

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n = 10)		
	Pré-emicizumabe	Pós-emicizumabe	Valor de p
TSA mediana (IQR)	3 (0,8-10,3)	0 (0)	0,012
Zero sangramentos em 6 meses, n (%)	3 (30%)	9 (90%)	0,031
Presença de articulação alvo, n (%)	1 (10%)	0 (0%)	1,000

Legenda: TSA: taxa de sangramentos anualizada; IQR: intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de Lee et al. (2023) (105).

Com relação à segurança, avaliando todos os pacientes incluídos no estudo, nenhum dos 18 interrompeu emicizumabe. Eles não foram rastreados para anticorpos anti-emicizumabe conforme a prática clínica padrão. Não houve perda de eficácia clínica de emicizumabe como substituto clínico. Também não houve nenhum paciente que desenvolveu inibidores do FVIII enquanto recebia emicizumabe. Não houve eventos adversos de trombose venosa ou arterial, microangiopatia trombótica ou morte

Na conclusão, os autores apontaram que este estudo demonstrou a eficácia e segurança de emicizumabe semelhantes aos dos estudos clínicos, com proteção contra sangramentos em pacientes com hemofilia A sem inibidores, incluindo crianças com menos de 12 anos (idade mediana 7,9).

6.4.4.4 Levy-Mendelovich et al. (2024) - Emicizumab prophylaxis in infants: Single-centre experience (106) - Foco nos pacientes sem inibidores

Levy-Mendelovich et al. (2024) conduziram um estudo observacional prospectivo em um único centro de Israel. Foram incluídos 27 bebês de até 1 ano de idade, com hemofilia A grave, sendo que 13 deles estão sendo descritos nesta análise por não possuírem inibidores do FVIII. Com relação à posologia, foram realizadas quatro doses de ataque semanais de 3mg/kg, seguidas de doses de manutenção (Q1W - 1,5 mg/kg administrado uma vez por semana ou Q2W - 3 mg/kg aplicado a cada 2 semanas), conforme bula (10). Os pacientes tinham a opção de alternar entre regimes de tratamento semanais e quinzenais com base em suas preferências e após discussões com seu médico assistente. As características da população ao ingressar no estudo estão descritas na **Tabela 32**.

Tabela 32. Características demográficas dos pacientes sem inibidores.

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n = 13)
Idade em meses, mediana (IQR)	6 (3,5-9,5)
Motivo para terapia com emicizumabe, n (%)	
Profilaxia	13 (100)
Formação de inibidor	0 (0)
Tratamento profilático prévio, n (%)	1 (7,7)
Exposição ao FVIII antes do tratamento com emicizumabe em dias, mediana (IQR)	4 (2-6)

Legenda: FVIII: fator VIII; IQR: intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de Levy-Mendelovich et al. (2024) (106).

Ao considerar apenas a população sem inibidores, a taxa de TSA praticamente se manteve estável (**Tabela 33**), contudo, destacam-se quatro episódios de hemorragia intracraniana que foram registrados na coorte, todos diagnosticados após o parto e antes do início da profilaxia com emicizumabe.

Tabela 33. Desfechos de eficácia dos pacientes sem inibidores.

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n = 13)
TSA pré-emicizumabe, mediana (IQR)	1 (1-2)
TSA pós-emicizumabe, mediana (IQR)	1 (0-1,5)
Tempo de emicizumabe em meses, mediana (IQR)	18,9 (6,4-26,9)
Doses de concentrado de FVIII após o tratamento com emicizumabe (IU/kg), mediana (IQR)	1 (0-2)

Legenda: TSA: taxa de sangramento anualizada; FVIII: fator VIII; IQR: intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de Levy-Mendelovich et al. (2024) (106).

Os autores concluíram que a administração subcutânea de emicizumabe demonstrou ser um grande facilitador para o início da profilaxia na primeira oportunidade, superando os desafios do acesso venoso deficiente, evitando sangramentos intracranianos, além de reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de inibidores, alinhando as estratégias de manejo contemporâneas.

6.4.4.5 Barg et al. (2020) - Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: Real-world data (107) - Foco nos pacientes sem inibidores

Barg et al. (2020) conduziram um estudo observacional prospectivo em um único centro de Israel. Foram incluídas 40 crianças de até 18 anos com hemofilia A grave, sendo que 22 deles estão sendo descritos nesta análise por não possuírem inibidores do FVIII. Com relação à posologia, foram realizadas quatro injeções subcutâneas de carga de emicizumabe (3 mg/kg), seguidas de doses de manutenção semanais (Q1W, 1,5 mg/kg administrado uma vez por semana), conforme bula (10). As características da população ao ingressar no estudo estão descritas na **Tabela 34**.

Tabela 34. Características demográficas dos pacientes sem inibidores

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n = 22)
Idade	< 1 ano: 1 1-18 anos: 21
Regime de tratamento anterior: Profilaxia	21 (95%)

Legenda: IQR: intervalo interquartil. Fonte: Adaptado de Barg et al. (2020) (107).

Ao considerar apenas a população sem inibidores, a taxa de TSA reduziu de 2 (intervalo: 0-30, considerando todos os pacientes do estudo antes de iniciarem emicizumabe, n=40) para 1 (intervalo: 0-3, considerando apenas os pacientes sem inibidores após início do tratamento com emicizumabe), conforme demonstrado na **Tabela 35**.

Tabela 35. Desfechos de eficácia dos pacientes sem inibidores

Parâmetro	Pacientes sem inibidores (n = 22)
Duração do tratamento (semanas)	27 (IQR 18-40)
Zero sangramentos	12 (55%)
Taxa de sangramentos anualizada	1 (0-3)

Fonte: Adaptado de Barg et al. (2020) (107).

Com relação à segurança, avaliando todos os pacientes incluídos no estudo, o efeito colateral mais comum foi a reação no local da injeção, que estava presente em 10% da coorte e foram, em sua maioria, leves e não causaram a interrupção do tratamento. Nenhum dos pacientes apresentou complicações trombóticas ou TMA, pois não foram observados sinais de insuficiência renal, anemia hemolítica ou trombocitopenia.

Por fim, os autores concluíram que a profilaxia com emicizumabe foi segura e bem tolerada.

6.4.5 Estudos complementares - Descrição detalhada dos estudos clínicos

6.4.5.1 Mahlangu et al. (2018) - Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors (HAVEN 3) (6) - Apenas pacientes sem inibidores

O HAVEN 3 é um estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico e randomizado com 152 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia A grave e sem inibidores do FVIII em tratamento sob demanda ou profilático com concentrado de FVIII, que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de emicizumabe. As características da população incluída estão descritas na **Tabela 36**.

Do total, 89 pacientes que recebiam concentrado de FVIII sob demanda foram randomizados na proporção 2:2:1 para receber emicizumabe, uma vez por semana (Grupo A), duas vezes por semana (Grupo B) e no Grupo C não receberam nenhum tratamento profilático, apenas tratamento sob demanda.

Os outros 63 pacientes foram incluídos no Grupo D pois haviam participado de um estudo não intervencional (NIS) antes do recrutamento e realizaram tratamento profilático com concentrado de FVIII adequadamente, conforme descrito por segundo Kruse-Jarres et al. (2019) (112). Vale destacar que durante este estudo NIS, 83,7% dos pacientes realizaram profilaxia com concentrado de FVIII de meia vida padrão (112). Após o início do estudo HAVEN 3, estes 63 pacientes migraram para o uso de emicizumabe uma vez por semana, possibilitando assim a comparação histórica de concentrado de FVIII e emicizumabe.

Todos os pacientes que receberam emicizumabe utilizaram a posologia 3 mg/kg uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas e, em seguida, receberam doses de manutenção, conforme bula (10).

Tabela 36. Características demográficas dos pacientes.

Parâmetro	Grupo A – EMI Q1W (N=36)	Grupo B – EMI Q2W (N=35)	Grupo C – Controle (N=18)	Grupo D – EMI Q1W (FVIII prévio) (N=63)	Total (N=152)
Gênero, n (%)					
Masculino	36 (100%)	35 (100%)	18 (100%)	63 (100%)	152 (100%)
Idade, em anos					
Mediana	36,5	41,0	40,0	36,0	38,0
Range	19-77	20-65	16-57	13-68	13-77
<18 anos, n (%)	0	0	1 (5,6)	7 (11,1)	8 (5,3)
<9 sangramentos nas 24 semanas antes do estudo, n (%)	9 (25,0%)	5 (14,3%)	4 (22,2%)	53 (84,1%)	71 (46,7%)
Articulações alvo					
Nenhuma, n (%)	2 (5,6%)	8 (22,9%)	3 (16,7%)	37 (58,7%)	50 (32,9%)
Sim, n (%)	34 (94,4%)	27 (77,1%)	15 (83,3%)	26 (41,3%)	102 (67,1%)
>1, n/n total (%)	20/34 (58,8%)	22/27 (81,5%)	14/15 (93,3%)	18/26 (69,2%)	74/102 (72,5%)
Uso de concentrado de FVIII antes do estudo					
Pacientes, n	36	34	18	63	151
Meia-vida padrão, n (%)	31 (86,1%)	31 (91,2%)	15 (83,3%)	53 (84,1%)	130 (86,1%)
Meia-vida estendida, n (%)	4 (11,1%)	2 (5,9%)	2 (11,1%)	10 (15,9%)	18 (11,9%)
Ambos, n (%)	1 (2,8%)	1 (2,9%)	1 (5,6%)	0	3 (2,0%)

Legenda: EMI: emicizumabe; FVIII: fator VIII. Fonte: Adaptado de Mahlangu et al. (2018) (6).

O desfecho primário do estudo foi a diferença na taxa de sangramentos tratados após 24 semanas de acompanhamento e os desfechos secundários foram eventos hemorrágicos tratados ou não tratados, eventos hemorrágicos espontâneos e articulares.

Primeiramente, descreve-se a eficácia da profilaxia com emicizumabe comparada ao tratamento profilático anterior com concentrado de FVIII (Grupo D) em pacientes que haviam participado em um estudo não intervencional (NIS) antes do recrutamento. Somente os pacientes do NIS foram incluídos nessa comparação porque os dados sobre sangramento e tratamento foram coletados com o mesmo nível de granularidade usado no estudo HAVEN 3. Na análise intra-paciente, a profilaxia com emicizumabe resultou em uma redução estatisticamente significativa de 68% ($p < 0,0001$) na taxa de sangramentos tratados e em uma porcentagem maior de pacientes tiveram zero sangramentos em comparação à profilaxia prévia com concentrado de FVIII (**Figura 30 e Tabela 37**).

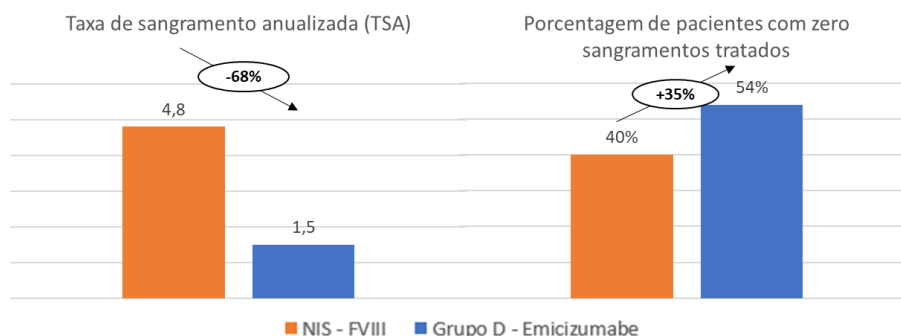


Figura 30. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos comparando Grupo D e NIS.

Abreviações: NIS, estudo não intervencional; Fonte: Adaptado de Mahlangu et al. (2018) (6), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 37. Eventos de sangramento no grupo que recebeu profilaxia com emicizumabe no HAVEN 3 comparado com os mesmos participantes que recebiam profilaxia com concentrado de FVIII em estudo não-intervencional prévio.

Variável	Grupo D - EMI Q1W, pós FVII (N=48)	NIS - Profilaxia com FVIII, pré-EMI (N=48)
Duração mediana do período de eficácia, em semanas	33,7 (20,1-48,6)	30,1 (5,0-45,1)
TSA, baseada em modelo (95% IC) §	1,5 (1,0-2,3)	4,8 (3,2-7,1)
TSA mediana (IQR)	0,0 (0,0-2,1)	1,8 (0,0-7,6)
Zero sangramentos, % (95% IC)	54% (39-69)	40% (26-55)
0-3 sangramentos, % (95% IC)	92% (80-98)	73% (58-85)

Legenda: TSA, taxa de sangramento anual; EMI, emicizumabe; NIS, estudo não intervencional; FVIII, fator VIII; IC, intervalo de confiança; IQR, intervalo interquartil. § P<0,001 para a comparação com o estudo não intervencional. Fonte: Adaptado de Mahlangu et al. (2018) (6).

Nos Grupos A e B, destaca-se que os pacientes tratados com emicizumabe (Q1W e Q2W) tiveram uma taxa de sangramentos anualizada tratados de 1,5 e 1,3 (respectivamente), e quando avaliados os sangramentos espontâneos, articulares e nas articulações alvos tratados, essa taxa foi ainda menor, conforme demonstrado na **Figura 31** e **Tabela 38**. Por fim, destaca-se também o alto número de pacientes com zero sangramentos espontâneos tratados (66% no grupo A e 88% no grupo B), demonstrando o alto controle de eventos hemorrágicos graves dos pacientes tratados com emicizumabe.

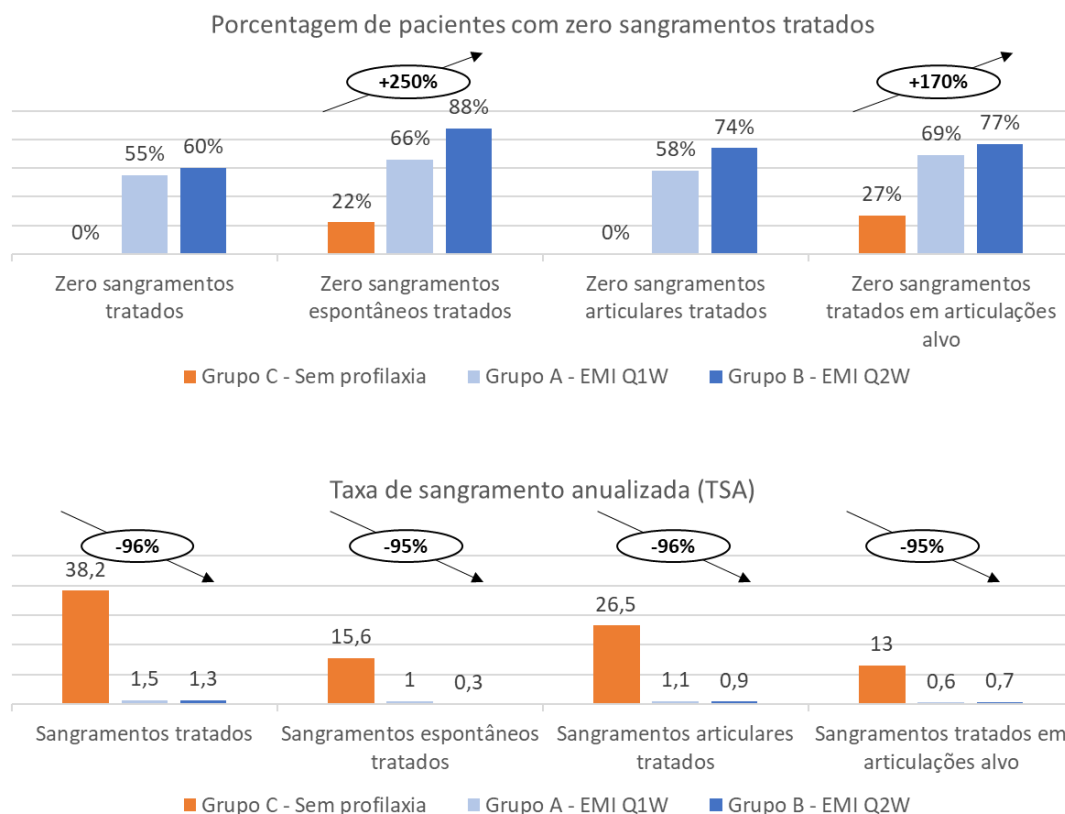


Figura 31. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos comparando os grupos em profilaxia com emicizumabe em comparação ao grupo sem profilaxia (HAVEN 3).

Fonte: Adaptado de Mahlangu et al. (2018) (6) , detalhes na tabela abaixo.

Tabela 38. Taxa de sangramento anualizada do grupo em profilaxia com emicizumabe em comparação ao grupo sem profilaxia.

Desfecho	Grupo A - EMI Q1W (n=36)	Grupo B - EMI Q2W (n=35)	Grupo C - sem profilaxia (n=18)
Sangramentos tratados			
TSA (IC de 95%)	1,5 (0,9;2,5)	1,3 (0,8;2,3)	38,2 (22,9; 63,8)
% de redução (IC de 95%), valor p	96% (92,5%; 98,0%) < 0,0001	97% (93,4%; 98,3%) < 0,0001	NA
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	55,6% (38,1;72,1)	60% (42,1; 76,1)	0,0% (0,0; 18,5)
Mediana de TSA (IQR)	0 (0;2,5)	0 (0;1,9)	40,4 (25,3;56,7)
Sangramentos em geral			
TSA (IC de 95%)	2,5 (1,6;3,9)	2,6 (1,6;4,3)	47,6 (28,5;79,6)

% de redução (IC de 95%), valor p	95% (90,1%; 97%), < 0,0001	94% (89,7%;97%), < 0,0001	NA
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	50% (32,9; 67,1)	40% (23,9; 57,9)	0% (0,0;18,5)
Mediana de TSA (IQR)	0,6 (0;3,9)	1,6 (0;4,0)	46,9 (26,1;73,9)
Sangramentos espontâneos tratados			
TSA (IC de 95%)	1,0 (0,5;1,9)	0,3 (0,1;0,8)	15,6 (7,6;31,9)
% de redução (IC de 95%), valor p	94% (84,9%; 97,5%), < 0,0001	98% (94,4%; 99,4%), < 0,0001	NA
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	66,7% (49,0;81,4)	88,6% (73,3;96,8)	22,2% (6,4;47,6)
Mediana de TSA (IQR)	0 (0;1,3)	0 (0;0)	10,8 (2,1;26)
Sangramentos articulares tratados			
TSA (IC de 95%)	1,1 (0,59;1,89)	0,9 (0,44;1,67)	26,5 (14,67;47,79)
% de redução (IC de 95%), valor p	96% (91,5%;98,1%), < 0,0001	97% (93%; 98,5%), < 0,0001	NA
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	58,3% (40,8; 74,5)	74,3% (56,7;87,5)	0% (0; 18,5)
Mediana de TSA (IQR)	0 (0; 1,9)	0 (0;1,3)	21,3 (14,5; 41,3)
Sangramentos tratados em articulações alvo			
TSA (IC de 95%)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)	13,0 (5,2; 32,3)
% de redução (IC de 95%), valor p	95% (85,7%; 98,4%), < 0,0001	95% (85,3%; 98,2%), < 0,0001	NA
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	69,4% (51,9; 83,7)	77,1% (59,9; 89,6)	27,8% (9,7; 53,5)
Mediana de TSA (IQR)	0 (0; 1,4)	0 (0;0)	12,8 (0; 39,1)

TSA: taxa de sangramento anual; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; Grupo A: emicizumabe, uma vez por semana; Grupo B: duas vezes por semana (Grupo B); Grupo C: não receberam nenhum tratamento profilático, apenas tratamento sob demanda. Fonte: Adaptado de Mahlangu et al. (2018) (6).

Durante o estudo, o EA mais comum foi a reação no local da injeção, que ocorreu em 25% dos participantes. Ademais, ocorreram 14 EAs graves e nenhum foi associado a co-exposição de emicizumabe e fator VIII³. Um paciente descontinuou o tratamento por uma série de eventos

³Eventos adversos sérios incluíram um evento de sangramento (em quatro participantes), distúrbio cardíaco (em um), infecção (em três), distúrbio musculoesquelético (em três), afrouxamento de um dispositivo ortopédico (em um), distúrbio psiquiátrico (em um) e trauma (em um). Um evento de nefrolitíase ocorreu em um participante após a dose ter sido aumentada para 3 mg por quilograma por semana. Nenhum desses eventos foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento com emicizumabe.

adversos leves que foram relacionados a emicizumabe⁴. Não ocorreu nenhum evento fatal, microangiopatia trombótica ou eventos trombóticos ou desenvolvimento de inibidores para o fator VIII durante o tratamento com emicizumabe.

Os autores concluíram que a administração de emicizumabe uma vez por semana ou a cada 2 semanas esteve associada a taxas de sangramento significativamente mais baixas do que a taxa observada na ausência de profilaxia. Em uma análise intra individual, a profilaxia com emicizumabe uma vez por semana resultou em uma taxa de sangramento significativamente mais baixa do que a taxa com a profilaxia anterior com concentrado de fator VIII. Além disso, o efeito da profilaxia com emicizumabe na taxa de sangramento, seu modo e frequência de administração, e seu perfil de segurança estão refletidos nas preferências de tratamento dos participantes.

6.4.5.2 Yang et al. (2022) - Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the asia-pacific region: A randomized study (HAVEN 5) (87) - Pacientes com e sem inibidores

O HAVEN 5 é um estudo randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico, que foi conduzido na região da Ásia/Pacífico. Seu objetivo foi avaliar a eficácia, segurança, imunogenicidade e perfil farmacocinético de emicizumabe após 24 semanas de tratamento em pacientes com idade ≥ 12 anos com hemofilia A grave sem inibidores do fator VIII (77% da população) ou hemofilia A de qualquer gravidade com inibidores do FVIII.

Os participantes foram randomizados 2:2:1 nos grupos A (1,5 mg/kg de emicizumabe semanalmente), B (6 mg/kg de emicizumabe a cada quatro semanas) ou C (controle – sem profilaxia). Após essa análise, o grupo C teve a opção de trocar para o tratamento do grupo B. Todos os pacientes que receberam emicizumabe utilizaram a posologia 3 mg/kg uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas e, em seguida, receberam doses de manutenção, conforme bula (10). As características demográficas da população estão descritas na **Tabela 39**.

⁴ Um participante do grupo B interrompeu o tratamento devido a múltiplos eventos adversos de baixo grau (insônia [grau 2], alopecia [grau 1], pesadelo [grau 2], letargia [grau 2], prurido [grau 1], dor de cabeça [grau 1] e humor deprimido [grau 1]) que foram considerados pelo pesquisador como relacionados a emicizumabe.

Tabela 39. Características demográficas.

Parâmetro	Grupo A - EMI Q1W (N=29)	Grupo B - EMI Q4W (N=27)	Grupo C - Sem profilaxia (N=14)	Total (N=70)
Idade, em anos				
Mediana (min-máx)	31,0 (12-57)	28,0 (13-66)	26,5 (13-46)	29,0 (12-66)
<18, N (%)	3 (10,3%)	6 (22,2%)	2 (14,3%)	11 (15,7%)
≥18-64, N (%)	26 (89,7%)	20 (74,1%)	12 (85,7%)	58 (82,9%)
≥65, N (%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Severidade da hemofilia, N (%)				
Moderada	2 (6,9%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	3 (4,3%)
Grave	27 (93,1%)	27 (100%)	13 (92,9%)	67 (95,7%)
Inibidores do FVIII, N (%)				
Sim	6 (20,7%)	7 (25,9%)	3 (21,4%)	16 (22,9%)
Não	23 (79,3%)	20 (74,1%)	11 (78,6%)	54 (77,1%)

Legenda: EMI: emicizumabe; FVIII: fator VIII; Q1W: semanalmente; Q4W: a cada quatro semanas; Todos os pacientes com fenótipo moderado tinham inibidores de FVIII; Fonte: Adaptado de Yang et al. (2022) (87).

A TSA baseada em modelo (IC 95%) para sangramentos tratados foi de 1,0 (0,53-1,85) para o grupo A e 1,0 (0,50-1,84) para o grupo B, em comparação com 27,0 (13,29-54,91) para o grupo C. Portanto, foi observada uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante de 96% na TSA para hemorragias tratadas para ambos os esquemas de emicizumabe, semanal e a cada 4 semanas, em comparação com a ausência de profilaxia (ambos com $p < 0,0001$). Nos grupos A e B, 65,5% ($n = 19/29$) e 55,6% ($n = 15/27$) dos participantes tiveram zero sangramentos tratados, respectivamente, em comparação com 7,1% ($n = 1/14$) no grupo C (**Figura 32 e Tabela 40**).

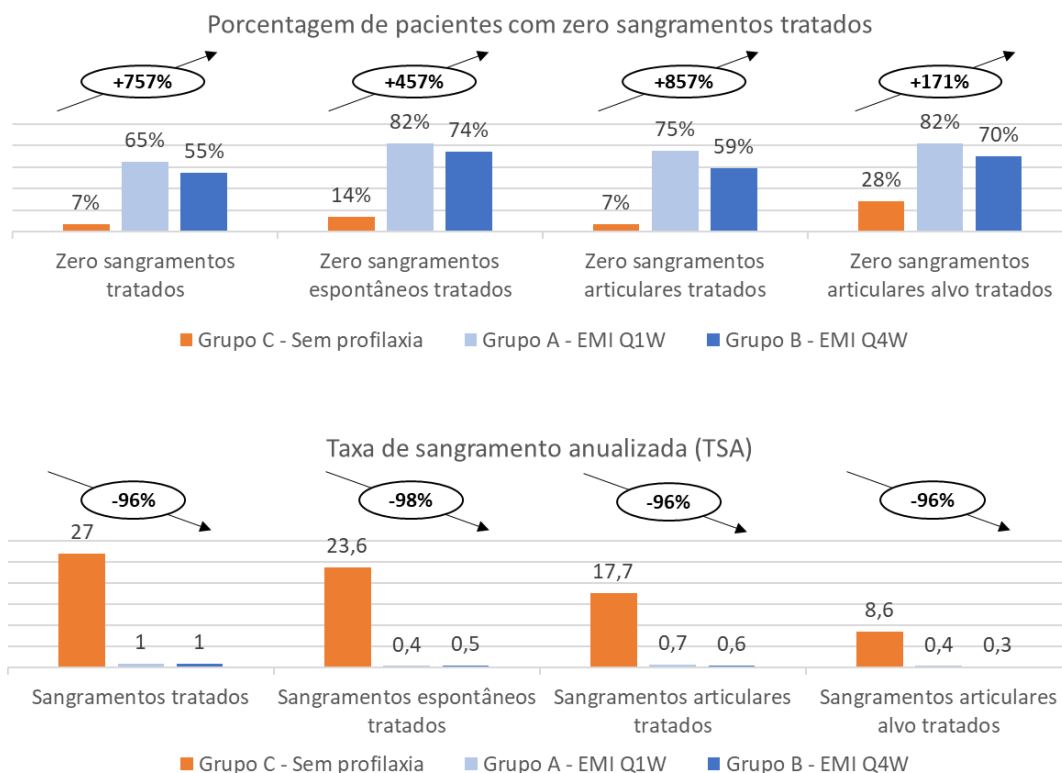


Figura 32. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos.

Fonte: Adaptado de Yang et al. (2022) (87), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 40. Achados de eficácia.

Parâmetro	Grupo A - EMI Q1W (N=29)	Grupo B - EMI Q4W (N=27)	Grupo C - Sem profilaxia (N=14)
Sangramentos tratados:			
TSA baseada em modelo (95% IC) §	1,0 (0,53-1,85)	1,0 (0,50-1,84)	27,0 (13,29-54,91)
% com zero sangramentos (95% IC)	65,5% (n = 19/29)	55,6% (n = 15/27)	7,1% (n = 1/14)
Sangramentos espontâneos tratados:			
TSA baseada em modelo (95% IC) §	0,4 (0,18-0,96)	0,5 (0,20-1,12)	23,6 (9,28-60,03)
% com zero sangramentos (95% IC)	82,8% (64,2-94,2)	74,1% (53,7-88,9)	14,3% (1,8-42,8)
Sangramentos articulares tratados:			
TSA baseada em modelo (95% IC) §	0,7 (0,36-1,46)	0,6 (0,28-1,22)	17,7 (8,33-37,57)
% com zero sangramentos (95% IC)	75,9% (56,5-89,7)	59,3% (38,8-77,6)	7,1% (0,2-33,9)
Sangramentos em articulação-alvo tratados:			
TSA baseada em modelo (95% IC) §	0,4 (0,18-1,09)	0,3 (0,12-0,85)	8,6 (3,15-23,42)
% com zero sangramentos (95% IC)	82,8% (64,2-94,2)	70,4% (49,8-86,2)	28,6% (8,4-58,1)

Legenda: TSA: taxa de sangramentos anualizada; EMI: emicizumabe; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; Q1W: semanalmente; Q4W: a cada quatro semanas. § Valor p da redução vs. braço C: <.0001; Fonte: Adaptado de Yang et al. (2022) (87).

Emicizumabe apresentou um perfil de segurança consistente nos grupos que receberam o medicamento, com 38,6% dos participantes apresentando algum evento adverso relacionado ao tratamento (reação no local da injeção foi o evento adverso mais comuns relacionados a emicizumabe, 12,9% de todos os participantes tratados com emicizumabe; seguidos por AST elevado (8,6%), ALT elevado (8,6%), tontura (4,3%) e dor de cabeça (4,3%)). Apenas quatro eventos adversos graves ocorreram (hemorragia abdominal, pancreatite, artralgia e exacerbação infecciosa de bronquiectasia), porém nenhum deles foi relacionado ao tratamento.

Na conclusão, os autores comentam que o HAVEN 5 atingiu seu desfecho final primário de eficácia ao demonstrar um perfil geral de segurança favorável. A profilaxia com emicizumabe atingiu um controle de sangramento altamente eficaz com uma redução significativa no TSA tratado em comparação a nenhuma profilaxia em adultos e adolescentes com hemofilia A, independentemente do status do inibidor do FVIII. A profilaxia foi bem tolerada, sem fatalidades, evento tromboembólico, microangiopatia trombótica ou novos sinais de segurança.

6.4.5.3 Pipe et al. (2019) - Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study (86) - Pacientes com e sem inibidores

O HAVEN 4 foi um estudo de fase 3, não randomizado, aberto, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com 12 anos ou mais com hemofilia A grave sem inibidores (88% da população do estudo) ou hemofilia A com inibidores do FVIII, em tratamento com concentrados de FVIII ou agentes de *bypass*.

Na coorte de expansão, 41 pacientes receberam emicizumabe 3 mg/kg por via subcutânea a cada semana durante 4 semanas (carga), seguido de emicizumabe 6 mg/kg a cada quatro semanas por 24 semanas (Q4W, manutenção), conforme bula (10). A coorte 'run-in' (n=7) utilizou uma posologia não aprovada em bula e por isso não será avaliada na presente análise. As principais características da população estão descritas na **Tabela 41**.

Tabela 41. Características demográficas, coorte expansão.

Parâmetro	Coorte expansão (N=41)
Sexo Masculino	41 (100%)
Idade em anos	
Média	38,7 (15,7)
Mediana	39 (14-68)
<18	3 (7%)
≥18	38 (93%)
<65	38 (93%)
≥65	3 (7%)
Severidade da hemofilia	
Leve	1 (2%)
Moderada	0
Grave	40 (98%)
Presença de articulações alvo	25 (61%)
Tratamento prévio	
Sob demanda	11 (27%)
Profilático	30 (73%)
Inibidores do FVIII	5 (12%)
Terapia de indução de tolerância imune prévia	4 (10%)
Sangramentos nas 24 semanas antes do estudo, mediana	5 (0-90)

Legenda: Dados em n (%), média (desvio padrão) e mediana (min-máx); Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2019) (86).

O período mediano de avaliação de eficácia foi de 25,6 semanas e os principais achados estão descritos nas **Figura 33** e **Tabela 42**. A TSA para os sangramentos tratados foi de 2,4 (baseada em modelo) e mediana foi zero. Cinquenta e seis por cento dos pacientes relataram zero sangramentos durante o período de análise, enquanto 90% tiveram entre zero e três episódios de sangramento.

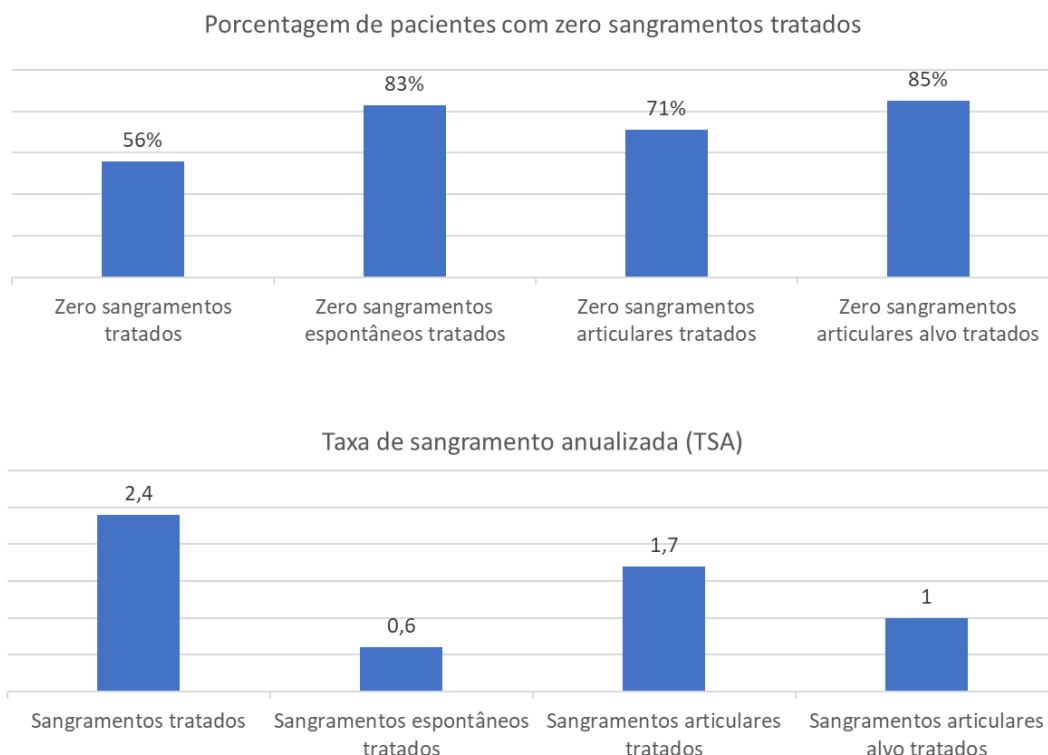


Figura 33. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos da coorte expansão.

Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2019) (86) , detalhes na tabela abaixo.

Tabela 42. Incidência de sangramentos reportada da coorte expansão.

	TSA baseada em modelo*	TSA mediana	Participantes com 0 sangramentos
Sangramentos tratados	2,4 (1,4–4,3)	0,0 (0,0–2,1)	23 (56%; 39,7–71,5)
Todos sangramentos	4,5 (3,1–6,6)	2,1 (0,0–5,9)	12 (29%; 16,1–45,5)
Sangramentos espontâneos tratados	0,6 (0,3–1,5)	0 (0,0–0,0)	34 (83%; 67,9–92,8)
Sangramentos articulares tratados	1,7 (0,8–3,7)	0 (0,0–1,9)	29 (71%; 54,5–83,9)
Sangramentos articulações-alvo tratados	1,0 (0,3–3,3)	0 (0,0–0,0)	35 (85%; 70,8–94,4)

Legenda: TSA: taxa de sangramento anualizada; Os dados são a TSA com 95% IC entre parênteses, mediana (intervalo interquartil) ou n (%; 95%IC); *Estimado através de modelo de regressão binomial negativo; Fonte: Adaptado de Pipe et al. (2019) (86).

As investigações de segurança mostraram que a profilaxia com emicizumabe a cada 4 semanas foi bem tolerada, com o evento adverso relacionado ao tratamento mais comumente relatado sendo reações no local da injeção. O único evento adverso grave relatado (rabdomiólise de grau 3) foi considerado pelos investigadores como não relacionado a emicizumabe. Nenhum evento tromboembólico ou microangiopatias trombóticas foram relatados; no entanto, relatos anteriores desses eventos (no HAVEN 1) foram associados a uma interação medicamentosa entre emicizumabe e concentrado de complexo de protrombina ativado. Não houve EAs que levassem à interrupção ou a descontinuidade do tratamento.

Na conclusão, os autores apontaram que o estudo HAVEN 4 confirmou que o controle eficaz do sangramento é proporcionado pela profilaxia com emicizumabe administrado a cada quatro semanas em pessoas com hemofilia A, com ou sem inibidores do FVIII. O regime de dosagem foi bem tolerado e forneceu concentrações plasmáticas terapêuticas associadas à proteção sustentada contra sangramentos e melhorias clinicamente significativas na saúde física dos pacientes. Além disso, todos os participantes demonstraram preferência pela profilaxia com emicizumabe em relação ao seu tratamento anterior.

6.4.6 Estudos complementares - Descrição detalhada dos estudos de mundo real

6.4.6.1 Mahlangu et al. (2024) - Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: Results from the HAVEN 3 and 4 studies (34) - Apenas pacientes sem inibidores

Essa publicação atualizou os resultados dos estudos HAVEN 3 e 4, com desfechos de eficácia e segurança do uso de emicizumabe em pacientes com HA após quase cinco anos de acompanhamento (248,1 semanas), considerando apenas os pacientes com HA grave sem inibidores do FVIII.

Nas datas de corte do estudo (maio de 2022 para o HAVEN 3 e junho de 2022 para o HAVEN 4), 191 pacientes estavam recebendo emicizumabe, com um tempo médio de acompanhamento de 262,3 semanas no HAVEN 3 e 251,9 semanas no HAVEN 4.

A **Figura 34** apresenta as taxas anualizadas de sangramento em intervalos de 24 semanas.

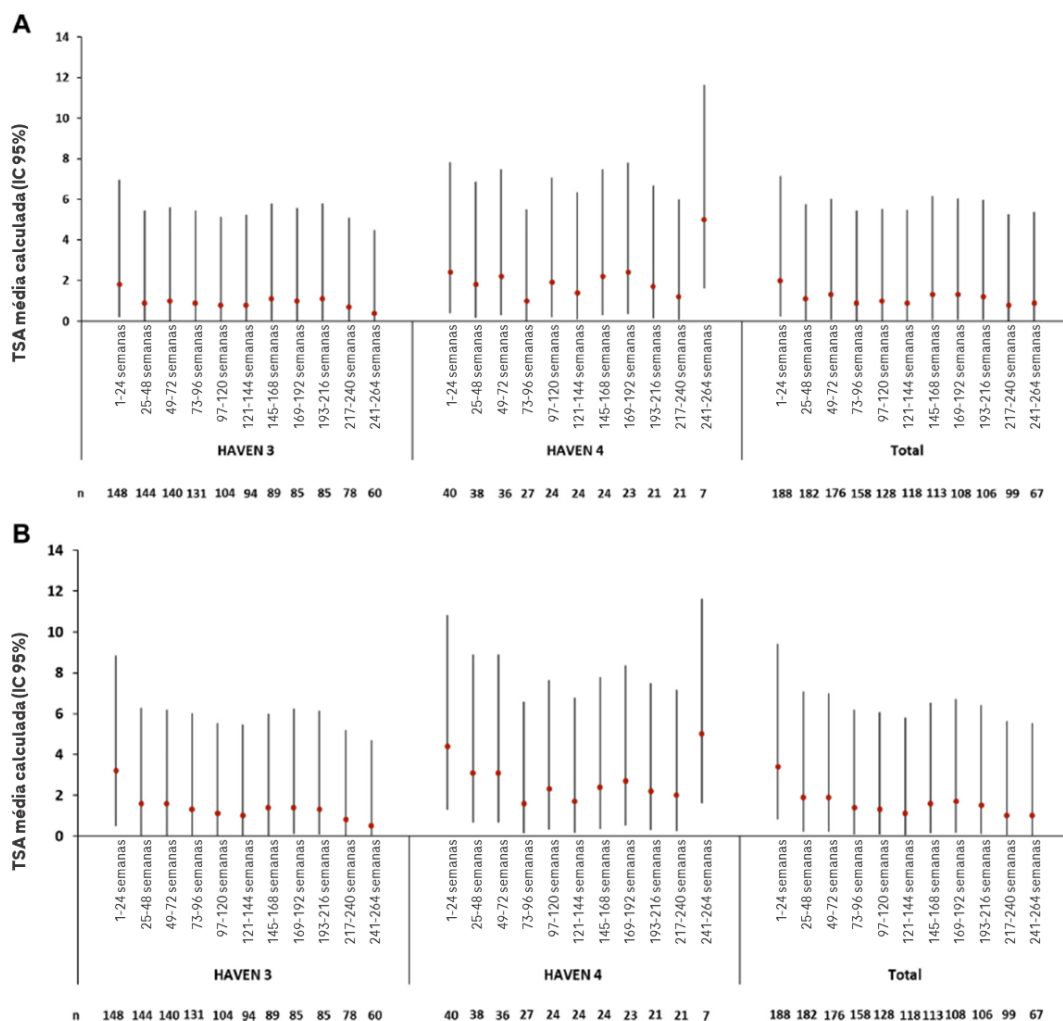


Figura 34. Taxas anualizadas de sangramento (TSA) para (A) sangramentos tratados e (B) todos os sangramentos em intervalos de 24 semanas.

Fonte: Mahlangu et al. (2024) (34).

As TSAs baseadas em modelo (IC de 95%) para a população geral foram os seguintes: 1,4 (1,10-1,74) para sangramentos tratados, 0,9 (0,66-1,15) para sangramentos articulares tratados, 0,5 (0,35-0,71) para sangramentos em articulações-alvo tratados, 0,4 (0,33-0,60) para sangramentos espontâneos tratados e 2,1 (1,73-2,54) para todos os sangramentos (**Tabela 43**).

Tabela 43. Taxas anualizadas de sangramento para os diferentes tipos de sangramentos desde o início da terapia com emicizumabe até data de corte.

Estudo	Parâmetro	Sangramentos tratados	Sangramentos articulares tratados	Sangramentos nas articulações alvo tratados	Sangramentos espontâneos tratados	Todos os sangramentos
HAVEN 3 (N=151)	TSA baseada em modelo (95% IC)	1,2 (0,92-1,57)	0,8 (0,55-1,05)	0,5 (0,30-0,68)	0,4 (0,29-0,59)	1,8 (1,47-2,30)
	TSA média (95% IC)	1,3 (0,07-6,08)	0,8 (0,01-5,28)	0,5 (0,00-4,66)	0,5 (0,00-4,68)	2,0 (0,24-7,19)
	TSA mediana (IQR)	0,4 (0,00-1,15)	0,2 (0,00-0,72)	0,0 (0,00-0,38)	0,0 (0,00-0,41)	1,0 (0,19-2,37)
	Mínimo-máximo	0,00-18,87	0,00-13,48	0,00-12,89	0,00-8,64	0,00-25,90
HAVEN 4 (N=40)	TSA baseada em modelo (95% IC)	2,1 (1,37-3,13)	1,3 (0,77-2,18)	0,7 (0,32-1,36)	0,5 (0,30-0,98)	3,0 (2,13-4,37)
	TSA média (95% IC)	2,2 (0,30-7,50)	1,4 (0,08-6,19)	0,7 (0,00-4,98)	0,7 (0,00-4,98)	3,2 (0,71-9,07)
	TSA mediana (IQR)	0,8 (0,24-2,74)	0,4 (0,00-1,29)	0,0 (0,00-0,33)	0,0 (0,00-0,69)	1,2 (0,68-4,00)
	Mínimo-máximo	0,00-18,37	0,00-15,41	0,00-12,84	0,00-7,42	0,00-19,16
Total (N=191)	TSA baseada em modelo (95% IC)	1,4 (1,10-1,74)	0,9 (0,66-1,15)	0,5 (0,35-0,71)	0,4 (0,33-0,60)	2,1 (1,73-2,54)
	TSA média (95% IC)	1,5 (0,10-6,39)	0,9 (0,02-5,47)	0,5 (0,00-4,73)	0,5 (0,00-4,74)	2,2 (0,32-7,60)
	TSA mediana (IQR)	0,5 (0,00-1,45)	0,2 (0,00-0,86)	0,0 (0,00-0,38)	0,0 (0,00-0,49)	1,0 (0,24-2,62)
	Mínimo-máximo	0,00-18,87	0,00-15,41	0,00-12,89	0,00-8,64	0,00-25,90

Legenda: TSA: taxa de sangramentos anualizada; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; Fonte: Adaptado de Mahlangu et al. (2024) (34).

Quando avaliados em períodos sucessivos de 24 semanas, a proporção de participantes com zero sangramentos tratados aumentou de 62,2% (117/188) nas semanas 1 a 24 para 78,8% (78/99) nas semanas 217 a 240 (**Figura 35**).

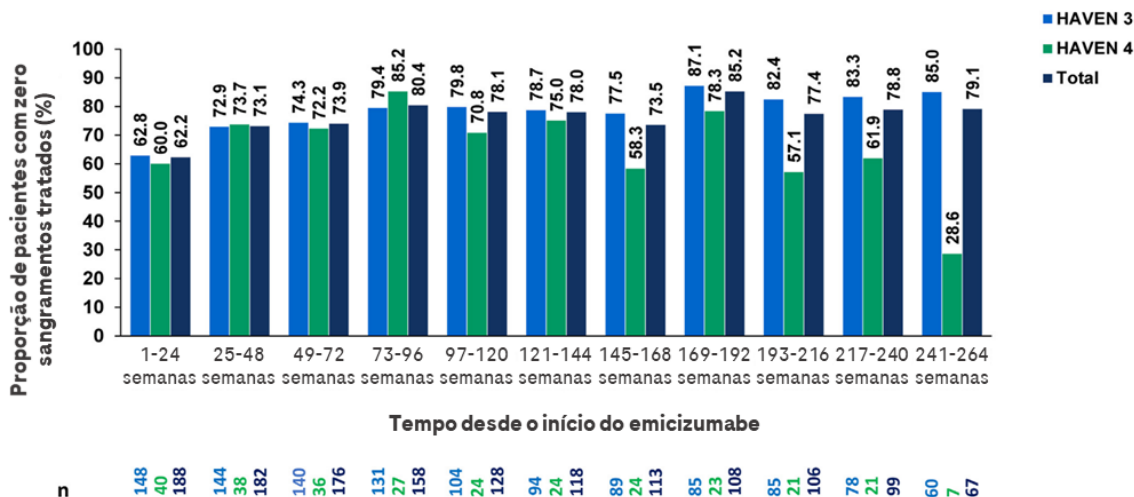


Figura 35. Proporção de participantes com zero sangramentos tratados em intervalos de 24 semanas.

Fonte: Mahlangu et al. (2024) (34).

Com relação à segurança, os EAs mais comuns foram artralgia, reação no local da injeção, nasofaringite, dor de cabeça, infecção no trato respiratório superior, dor nas costas, influenza e dor nas extremidades.

No geral, 44 (23,0%) participantes relataram um evento adverso (EA) sério, nenhum dos quais foi considerado relacionado a emicizumabe. Nenhuma microangiopatia trombótica foi relatada em nenhum dos estudos. Dois eventos adversos de interesse especial foram relatados no HAVEN 3, sendo um infarto do miocárdio (grau 3) em um participante e uma síndrome coronariana aguda (grau 2) em outro. O investigador em cada caso considerou esses eventos não relacionados a emicizumabe.

No geral, 1 (0,5%) participante retirou-se do tratamento devido a múltiplos EAs de baixo grau, o que foi relatado anteriormente na análise primária. Este participante relatou EAs de dor de cabeça, letargia, humor deprimido, insônia, pesadelos, alopecia e prurido, todos de grau 1 a 2 em gravidade.

Desta maneira, um total de 185 EAs relacionados ao tratamento foram relatados por 71 (37,2%) participantes nos 2 estudos. O EA relacionado ao tratamento mais comumente relatado foi reação no local da injeção, que 55 (28,8%) participantes experimentaram. Outros EAs relacionados ao tratamento experimentados por ≥ 2 participantes foram dores de cabeça ($n = 5$ [2,6%]), erupção cutânea ($n = 3$ [1,6%]), prurido ($n = 2$ [1,0%]) e náusea ($n = 2$ [1,0%]).

Não houve desenvolvimento de inibidores do FVIII de novo relatados no HAVEN 3 ou 4. No momento do fim dos estudos primários (HAVEN 3 e 4), 8 (4,2%) participantes testaram positivo para ADAs (anticorpos antidrogas) nos 2 estudos; no entanto, todos esses participantes testaram negativo para ADAs em sua última avaliação no presente estudo. Destes 8 participantes, 5 testaram positivo para ADAs neutralizantes *in vitro*; 3 participantes apresentaram um ADA em uma única ocasião, enquanto os outros 2 apresentaram ADAs de longa duração. A presença dos ADAs não mostrou evidência de impacto na eficácia ou no perfil de segurança de emicizumabe, com uma TSA baseado em modelo de 0,6 (IC de 95%: 0,28-1,14) para sangramentos tratados nos 8 participantes que testaram positivo para ADAs. Uma diminuição na concentração de emicizumabe não foi observada em nenhum dos participantes que testaram positivo para ADAs. Nenhum dos 8 participantes interrompeu a profilaxia com emicizumabe durante seus respectivos estudos.

Na conclusão, os autores apontaram que com cerca de cinco anos de acompanhamento e 729,3 pacientes-anos de exposição, esses dados reforçam as descobertas anteriores de um perfil de benefício-risco favorável para a profilaxia com emicizumabe em pessoas com hemofilia A sem inibidores, demonstrando uma prevenção consistente de hemorragias e sem novos ou inesperados sinais de segurança.

6.4.6.2 Barg et al. (2021) - Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring (108) - Pacientes com e sem inibidores

Barg et al. (2021) conduziram um estudo prospectivo e observacional de um centro de tratamento de hemofilia em Israel. Foram incluídos 107 pacientes com HA grave. Destes, 58 eram crianças (35 delas sem inibidor, 60,3%) e 49 eram adultos (41 deles sem inibidor, 83,7%). O tempo médio de acompanhamento foi de 17 meses. As doses de carga e manutenção de emicizumabe foram aplicadas semanalmente durante o estudo, conforme bula (10). As características dos pacientes incluídos estão descritas na **Tabela 44**.

Tabela 44. Características clínicas iniciais da população, todos os pacientes.

Parâmetro	Crianças (n=58)	Adultos (n=49)	Valor de p
Idade, em anos	6 (1-11)	44 (33-56)	<0,001
Tratamento profilático prévio	39 (67,2%)	37 (75,5%)	0,397
TSA	4 (1,75-7,25)	6 (4,5-13)	0,003
Pacientes com inibidores	23 (39,7%)	8 (16,3%)	0,010

Legenda: TSA: taxa de sangramento anual; Fonte: Adaptado de Barg et al. (2021) (108).

A TSA das crianças avaliadas neste estudo (com e sem inibidores do FVIII), no período anterior à profilaxia com emicizumabe foi de 4 (IQR: 1,75-7,25) e passou a 0,25 (IQR: 0-2) no período que utilizaram emicizumabe, resultando em uma redução de 93% de sangramentos, enquanto na população adulta passou de 6 (IQR: 4,5-13) para 0,5 (IQR: 0-2). Vale destacar que não houve diferença significativa entre pacientes com e sem inibidores do FVIII em relação à ocorrência de sangramento após tratamento com emicizumabe ($p = 0,417$ para crianças e $p = 0,702$ para adultos com $TSA > 0$) (**Figura 36 e Tabela 45**).

Com relação aos tipos de sangramentos, apenas 2 pacientes menores de 12 anos (3,4%) tiveram sangramentos espontâneos, 27 (46,6%) tiveram sangramentos traumáticos e 29 (50,0%) deles ficaram livres de sangramentos no período com emicizumabe.

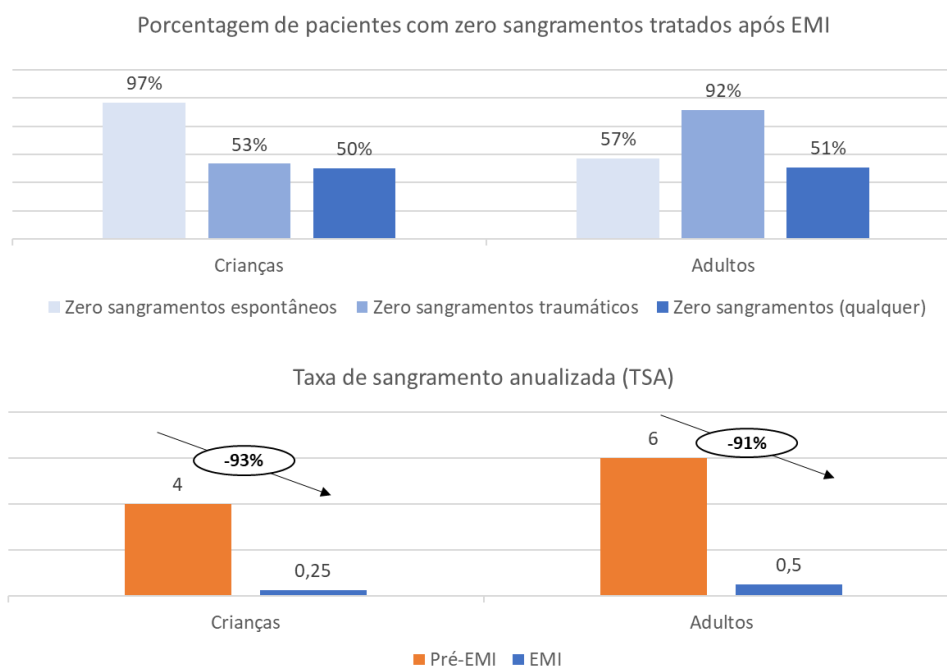


Figura 36. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos de todos os pacientes.

Fonte: Adaptado de Barg et al. (2021) (108), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 45. Desfechos clínicos durante a profilaxia com emicizumabe de todos os pacientes.

Parâmetro	Crianças (n=58)	Adultos (n=49)	Valor de p
Duração do tratamento (semanas)	77 (41-92)	55 (35-84)	0,065
TSA	0,25 (0-2)	0,5 (0-2)	0,586
Sangramento			
Espontâneo	2 (3,4%)	21 (42,9%)	<0,001
Traumático	27 (46,6%)	4 (8,2%)	<0,001
Zero	29 (50%)	24 (49%)	>0,999

Legenda: TSA: taxa de sangramento anual; Fonte: Adaptado de Barg et al. (2021) (108).

Com relação à segurança, quatro pacientes apresentaram episódios de sangramento grave. Um paciente de 72 anos com HA grave apresentou um hematoma grave pós-traumático do músculo quadríceps, envolvendo uma pequena ruptura arterial. Outro paciente de 62 anos com HIV apresentou uma costela fraturada com hemotórax após acidente automobilístico e necessitou de transfusões de hemácias com FVIII concomitante por 3 dias, juntamente com profilaxia contínua com emicizumabe. Um bebê de 3 meses apresentou sangramento grave após circuncisão, pois não foi tratado com nenhuma terapia de reposição. Outro evento de sangramento grave

infelizmente teve um resultado fatal em um bebê de 5 meses. Este bebê, diagnosticado com HA grave e inibidor de alta resposta (20 BU), iniciou a profilaxia com emicizumabe aos 2,5 meses de idade, após 20 dias de exposição ao FVIII, aplicado para sangramentos gastrointestinais repetidos desde a primeira semana de vida. Aos 4,5 meses, um coágulo na ponta de sua linha venosa central foi detectado por um ecocardiograma cardíaco. Heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi iniciada com cautela, mas infelizmente, ele apresentou um grande hematoma retroperitoneal duas semanas depois e morreu apesar de uma tentativa de laparotomia de resgate e aplicação adicional de FVIIar. Como a família recusou uma autópsia, nenhum dado adicional pôde ser obtido.

Além do caso de fatalidade do bebê com trombose relacionada à linha venosa central, trombose ou microangiopatia trombótica não foram encontradas durante o período do estudo. O efeito colateral mais comum foi a reação no local da injeção, que estava presente em cerca de 10% da coorte analisada. Essas reações foram principalmente leves e autolimitadas, resolvidas de forma espontânea e não levando à interrupção do tratamento.

Na conclusão, os autores apontaram que os resultados do estudo prospectivo longitudinal confirmaram a segurança e eficácia da profilaxia com emicizumabe em uma grande coorte de adultos e crianças com HA grave. Em concordância com as descobertas dos ensaios HAVEN, a experiência na vida real foi principalmente favorável. No entanto, houve uma fatalidade e um total de quatro eventos hemorrágicos importantes entre os pacientes durante o período do estudo.

6.4.6.3 Lambert et al. (2023) - Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: Experience from a prospective study in Ivory Coast (109) - Pacientes com e sem inibidores

Lambert et al. (2023) conduziram um estudo prospectivo e observacional de um centro de tratamento na Costa do Marfim. Foram incluídas 33 crianças com até 13 anos de idade e hemofilia A grave, sendo que 31 delas (94%) não possuíam inibidores do FVIII. Os dados foram coletados retrospectivamente 12 meses antes da inclusão e prospectivamente durante um período de acompanhamento de 12 meses. Quanto à posologia, pacientes receberam emicizumabe 3 mg/kg/semana durante 4 semanas, seguido de 6 mg/kg/28 dias (Q4W), conforme bula (10). As características da população ao ingressar no estudo estão descritas na **Tabela 46**.

Tabela 46. Características demográficas de todos os pacientes

Parâmetro	Pacientes (n = 33)
Idade mediana [intervalo]	8 anos [2-13 anos]
Presença de inibidores	6% (n = 2)
Tratamento com fator VIII	
Profilaxia de baixa dose e baixa frequência	42,2% (n = 14)
Sob demanda	54,5% (n = 18)
Paciente não tratado anteriormente	3% (n = 1)
Proporção de pacientes com TSA em 0	0%

Fonte: Adaptado de Lambert et al. (2023) (109).

No geral, 12 meses após o início de emicizumabe, foi observada uma redução de 99% nas taxas de sangramento, com um aumento de 18% para 100% dos meninos com zero sangramentos articulares espontâneos (**Figura 37 e Tabela 47**). Três meninos precisaram de uma única infusão de FVIII após um sangramento traumático.

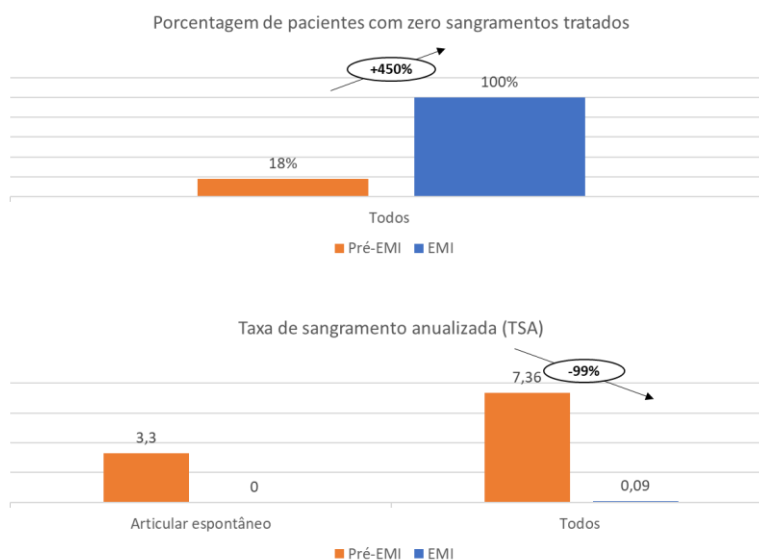


Figura 37. Taxa de sangramentos anualizada e porcentagem de pacientes com zero sangramentos de todos os pacientes.

Fonte: Adaptado de Lambert et al. (2023) (109), detalhes na tabela abaixo.

Tabela 47. Desfechos clínicos durante a profilaxia com emicizumabe de todos os pacientes.

Parâmetro	Inclusão	12 meses após inclusão	Valor de p
Taxa de sangramentos anualizada (média)	7,36	0,09	<0,0001
Taxa anual de sangramento articular espontâneo (média)	3,3	0,0	<0,0001

Fonte: Adaptado de Lambert et al. (2023) (109).

Além disso, as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde melhoraram significativamente, e a percepção da eficácia do tratamento foi avaliada positivamente em crianças e pais. Emicizumabe foi fundamental na implementação bem-sucedida de profilaxia ininterrupta, altamente eficaz e bem tolerada em 72% das crianças marfinenses com idade ≤ 13 anos identificadas com hemofilia A grave.

Por fim, os autores concluíram que terapias de não substituição que já são acessíveis em países desenvolvidos podem potencialmente fornecer equidade no tratamento, modificando profunda e rapidamente a carga da hemofilia com um impacto ampliado em países de baixa renda.

6.4.6.4 Hassan et al. (2022) - Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia A patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: A single-center retrospective review (110) - Pacientes com e sem inibidores

Hassan et al. (2022) conduziram um estudo observacional retrospectivo, de um centro de tratamento de hemofilia no Reino Unido. Foram incluídas 51 crianças com hemofilia A grave, com idade mediana de 8,5 anos (IQR 5,5–13,6), sendo que 90,2% não possuíam inibidores do FVIII. Quatro dos 51 pacientes eram pacientes não tratados (PUPs) ou minimamente tratados (MTPs), representando 7,8% da coorte, e foram tratados com emicizumabe por um período que variou de 2,7 a 38,5 meses (mediana (IQR) 15,4 (10,05–17,96)). Após a dose de manutenção, todos os pacientes receberam 3 mg/kg a cada duas semanas, exceto um paciente que estava recebendo injeções semanais de 1,5 mg/kg, conforme bula (10).

Como resultado, os autores avaliaram que 29 pacientes (56,8%) não apresentaram eventos de sangramento durante o período do estudo, 41 deles (80,3%) não apresentaram sangramentos tratados graves durante o período de acompanhamento, e os 4 MTPs/PUPs não desenvolveram eventos de sangramento de escape. Quanto à TSA, a mediana geral (IQR) da taxa anualizada de eventos hemorrágicos tratados foi de 0,00 (0,00) em comparação com 1,00 (0,00, 5,00) antes do início da profilaxia com emicizumabe.

Por fim, os autores concluíram que a profilaxia com emicizumabe diminuiu o número de eventos hemorrágicos e melhorou a qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A.

6.4.6.5 Glonnegger et al. (2022) - Emicizumab in children: Bleeding episodes and outcome before and after transition to emicizumab (111) - Pacientes com e sem inibidores

Glonnegger et al. (2022) realizaram um estudo observacional retrospectivo em um único centro de tratamento na Alemanha. Foram incluídos 13 pacientes pediátricos de 0,26 a 17,5 anos, sendo 12 deles com HA grave e um moderado com atividade de fator VIII entre 1% e 2%. Quanto à posologia, o emicizumabe foi aplicado uma vez por semana, conforme bula (10). Do total de pacientes, dois pacientes eram PUPs (pacientes não tratados anteriormente), um MTP (paciente minimamente tratado) e 9 (69%) deles não possuíam inibidor.

Avaliando toda a população, os autores extraíram dados de TSA total, espontânea, traumática e articulares, sendo que em todas elas houve diferença estatisticamente significativa entre os períodos pré e após o início da terapia com emicizumabe (**Figura 38**). Comparando os resultados antes e após o início de emicizumabe, doze (92,3%) dos pacientes não apresentaram sangramentos após a transição para emicizumabe, sendo que houve um sangramento traumático em um paciente com emicizumabe.

Paciente	TSA total Pré-EMI	TSA total Pós-EMI	TSA espont ^a Pré-EMI	TSA espont ^a Pós-EMI	TSA traumático Pré-EMI	TSA traumático Pós-EMI	TSA articular Pré-EMI	TSA articular Pós-EMI
1	4	0	0	0	4	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	1	0	0.5	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.16	0	0	0	0	0	0	0
6	1.5	0	0.25	0	1.13	0	0.5	0
7	0.08	0	0.1	0	0	0	0	0
8	0.53	0	0.16	0	0.24	0	0.16	0
9	0.4	0.5	0.18	0	0.24	0.06	0.18	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0.33	0	0.33	0	0.33	0	0.33	0
12	0.11	0	0.18	0	0	0	0	0
13	1.55	0	1	0	0.27	0	0.63	0
Mediana (min-max)	0.25 (0-4)	0 (0-0.5)*	0.05 (0-1)	0 (0-0)*	0.23 (0-4)	0 (0-0.06)*	0.06 (0-0.63)	0 (0-0)*

Figura 38. TSA antes e depois da transição para emicizumabe de todos os pacientes

a. espontâneo; Abreviação: TSA: taxa de sangramento anualizada. * p<0,05

Fonte: Adaptada de Glonnegger et al. (2022) (111).

Com relação à segurança, nenhum paciente desenvolveu trombose, microangiopatia trombótica, insuficiência renal, comprometimento da função hepática ou anormalidades na contagem sanguínea. Não foi necessária a interrupção do tratamento em nenhum paciente devido a efeitos colaterais. Além disso, os exames de acompanhamento (12 meses) não mostraram sinais de inibidores contra FVIII e não ocorreu sangramento. Em relação aos pacientes PUPs e MTPs, associa-se o fato de prevenção na formação de inibidores, situação bastante desafiadora com importante morbidade.

Na conclusão, os autores apontaram que este estudo apresentou dados longitudinais sobre uma pequena coorte pediátrica, incluindo dois PUPs e três MTPs, que demonstrou que emicizumabe é seguro e eficaz em pacientes pediátricos sem inibidores.

6.5 Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta Robins-I (102). Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE (103).

6.5.1 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Antes de iniciar a avaliação de risco, vale ressaltar que, a Hemofilia A é uma doença rara que por si só já carrega desafios em termos de recrutamento de pacientes e de tamanho amostral. Além disso, para pediatria, há limitações éticas e regulatórias importantes, visto que estudos conduzidos na população adulta comprovam a redução nas taxas de sangramento da população adulta (6,84), não sendo eticamente pertinente utilizar braços comparadores na população pediátrica. Especificamente para HA, o delineamento de comparação intraindividual é amplamente empregado, inclusive endossado pela comunidade médica e pelo próprio FDA, pois se trata de uma doença rara e que não tem progressão rápida, além de não apresentar efeito *carryover*, pois o concentrado de FVIII e agentes de *bypass* apresentam meia-vida muito baixa, ou seja, é um delineamento que minimiza potenciais vieses de confusão (113). Nesse sentido, a magnitude e o tamanho de efeitos são parâmetros pertinentes para avaliação da eficácia de um medicamento frente às outras alternativas.

Desta maneira, considerando que todos os estudos incluídos são não randomizados, estes foram avaliados utilizando a ferramenta Robins-I e resultaram num risco médio de viés, conforme **Figura 39**.

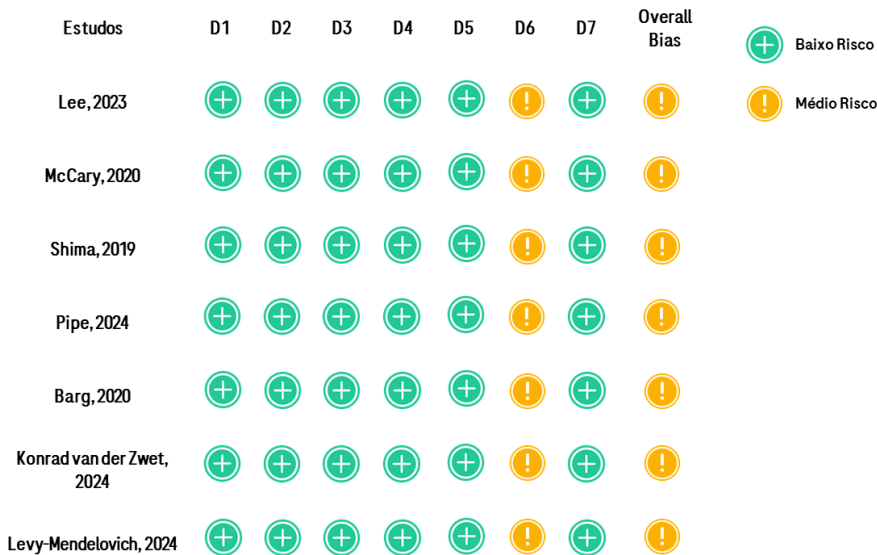


Figura 39. Risco de viés dos estudos incluídos

Legenda: Domínios: 1: Viés devido aos fatores confundidores; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvios das intervenções planejadas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na avaliação dos desfechos; D7: Viés de reporte seletivo.

Fonte: Elaboração própria.

6.5.2 Avaliação da certeza da evidência gerada pela revisão

A avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE (103) é apresentada na **Tabela 48**, os estudos incluídos na avaliação geraram uma certeza alta de evidência.

Tabela 48. Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes	Efeito Observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Hemcibra			
7	estudo observacional e estudo clínico não randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Associação muito forte ¹	425/425 (100.0%): Haven 7: 55 PedNet registry: 177 Single-centre: 27 Hemophilia Treatment Centers: 95 HOHOEMI: 13 Israeli National Hemophilia Center: 40 Singapore hospital: 18	A média de TSA em pacientes sem inibidor era 3 (IQR 0,8 – 10,3) antes da intervenção, comparada a 0 (IQR 0 – 0) após o uso de emicizumabe, com p =0,012 no estudo do Hospital de Cingapura. No estudo do Israeli National Hemophilia Center, a média de TSA em pacientes sem inibidores com uso de emicizumabe profilático foi de 1 (0-3). No estudo HOHOEMI, o TSA na coorte de 2 semanas foi de 14,2 (IC 95% 2,5 – 35,0) e na coorte de 4 semanas foi de 21,7 (IC 95% 0,0 – 80,5). No estudo dos Centros de Tratamento de Hemofilia, a média do TSA em pacientes sem inibidor foi de 1,1 (DP 1,7) antes do uso de emicizumabe e 0,3 (DP 0,7) após o uso do tratamento, com p <0,008. Já na experiência de Single Center, os pacientes sem inibidor tinham uma média de 1 (IQR 1 - 2) antes do tratamento (p = 0,025) e após apresentaram uma média de 1 (IQR 0 – 1,5) com p = 0,256. No PedNet Registry, os pacientes sem inibidor apresentavam uma TSA de 2,41 ao ano, com uma taxa de incidência de 2,1 (IC 95% 1,56 – 2,84, p<0,001) antes do tratamento, e após o tratamento, a média caiu para 1,11 ao ano, com uma taxa de incidência de 0,66 (IC 95% 0,46 – 0,93, p<0,016). Já no estudo Haven 7, a TSA foi de 1,0 (IQR 0,53 – 2,93).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

¹Paciente antes do tratamento com emicizumabe apresentavam uma taxa de sangramento maior que 2 e com o uso do tratamento foi para 0.

DP: Desvio padrão, **IC:** intervalo de confiança, **IQR:** Intervalo interquartil, **TSA:** Taxa de sangramento anual

6.6 Conclusão das evidências científicas da tecnologia

A hemofilia A é uma desordem genética caracterizada pela deficiência de fator VIII, resultando em episódios hemorrágicos graves e debilitantes (13). Atualmente no Brasil, o manejo desta condição tem sido feito através da reposição de fator VIII (4), porém, como apontado nos estudos presentes neste dossiê (**Seção 6.4**), a profilaxia com emicizumabe se mostra como uma opção de eficácia superior (6,104).

Como resultado da revisão da literatura, foram encontrados 5 publicações de estudos clínicos e 10 publicações de estudos observacionais, considerando estudos base e complementares. Tais evidências demonstraram o perfil de eficácia e segurança de emicizumabe tanto em ambiente controlado quanto em mundo real, nas 3 posologias de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W), sustentada durante 4,75 anos (34), em diferentes perfis etários (lactentes ≤ 12 meses, crianças < 12 anos, jovens e adultos ≥ 12 anos) e em diferentes perfis de tratamento prévio (pacientes não tratados previamente, pacientes minimamente tratados, pacientes que realizavam profilaxia com concentrado de FVIII). Além disso, os estudos incluíram braço comparador histórico com profilaxia com concentrado de FVIII, que demonstraram o maior controle de sangramentos no braço emicizumabe, principalmente considerando os sangramentos graves (6,104).

Quanto aos desfechos, a porcentagem de pacientes com zero sangramentos é um dos principais da hemofilia A e o que melhor traduz o controle de hemorragias graves. Neste quesito, o estudo fase 3b HAVEN 7 (9) avaliou que 100% dos pacientes não tiveram sangramentos espontâneos tratados, 94,5% dos pacientes não tiveram sangramentos articulares tratados, com uma taxa de sangramentos anualizada de 0,4 e sem casos de hemorragia intracraniana, fomentando assim uma primeira infância saudável e um prognóstico sem sequelas.

Além disso, o estudo fase 3 HAVEN 3 (6) avaliou pacientes com HA sem inibidores com ao menos 12 anos de idade, e identificou que o grupo que não realizou profilaxia teve uma TSA de 38,2, enquanto que o grupo tratado com emicizumabe tiveram uma TSA de 1,5 e 1,3 (Q1W e Q2W, respectivamente, $p < 0,001$). Ademais, houve uma queda na TSA de -68% dos pacientes tratados com emicizumabe vs. concentrado de FVIII (emicizumabe: 1,5; concentrado de FVIII: 4,8; $p < 0,001$). Tais resultados de controle de sangramentos foram consistentes em pacientes pediátricos, lactentes, MTPs e PUPs (89,97,104–107).

Quando avaliados outros desfechos, estudos demonstraram que pacientes pediátricos em profilaxia com emicizumabe relatam melhorias significativas na qualidade de vida, devido à

menor frequência de injeções e à redução na carga de tratamento comparado com tratamento com concentrado de FVIII (86,87,109,110). E, com relação à segurança, estudos destacam que emicizumabe é geralmente bem tolerado, com eventos adversos manejáveis (6,9,34,86,87,89,107-111).

Em conclusão, a revisão dos estudos evidencia que emicizumabe apresenta benefícios relevantes em termos de eficácia, segurança e qualidade de vida para pacientes pediátricos com hemofilia A sem inibidores do fator VIII em comparação com a profilaxia com concentrado de FVIII, consistentes tanto em ambientes controlados de estudos clínicos, como em mundo real, e que se mantiveram no longo prazo. A redução significativa na taxa de sangramentos anualizada e o maior percentual de pacientes sem sangramentos, somada à comodidade posológica, destacam seu potencial como uma opção de tratamento preferencial na profilaxia de pacientes pediátricos com hemofilia A, beneficiando tanto as crianças afetadas e também seus cuidadores.

7 ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA - CUSTO-UTILIDADE

Foi conduzida uma análise econômica para avaliar a relação de custo-utilidade do tratamento profilático de emicizumabe em pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem inibidores do fator VIII em comparação ao tratamento profilático com reposição do concentrado de FVIII, seguindo as diretrizes preconizadas no manual para Elaboração de avaliações econômica em saúde publicado pelo Ministério da Saúde (114).

7.1 Contexto

Tendo em vista os comentários da plenária da Conitec sobre o modelo econômico submetido em 31/08/2022 (Relatório de Recomendação no 840, Agosto de 2023)(1), a presente submissão traz uma ferramenta reformulada visando simplificar sua estrutura e refletir de forma mais assertiva a realidade brasileira do tratamento da hemofilia A, considerando:

- Estrutura do modelo simplificada: Na nova ferramenta, optou-se por um modelo de Markov, baseado no estudo de Zhou et al. (2020) (115), que consiste em 4 estados de saúde mutuamente exclusivos ("sem artropatia", "artropatia", "cirurgia" e "morte"). Esta abordagem proporciona uma visão mais focada na jornada clínica do paciente, acompanhando o manejo dos sangramentos, desenvolvimento de artropatias e necessidade de cirurgia. O modelo anterior, por sua vez, era mais complexo, incluindo múltiplos cenários e estados de saúde, o que adicionava camadas de complexidade ao modelo de decisão.
- Foco nos desfechos clínicos e econômicos relevantes: O novo modelo simplifica a análise ao considerar diretamente os desfechos clínicos mais impactantes para o paciente e o sistema de saúde, como a presença de artropatia, a necessidade de cirurgia, hospitalização e desenvolvimento de inibidores. Já o modelo anterior enfatizava principalmente o papel de inibidores, sem um olhar específico para o estado clínico.
- Avaliação focada na profilaxia e nos custos associados: Diferente do modelo anterior, que incluía diversas opções de profilaxia, tratamento sob demanda e imunotolerância, o novo modelo concentra-se em comparar diretamente a profilaxia com emicizumabe e a profilaxia com fator VIII, simplificando a avaliação, mas conservando o olhar sobre o cenário atual do cuidado da hemofilia no Brasil.

Em suma, o novo modelo econômico foi construído levando em conta os comentários da CONITEC, simplificando a estrutura do modelo e representando melhor a jornada clínica do paciente brasileiro (1). A **Tabela 49** apresenta um resumo das diferenças entre as submissões.

Tabela 49. Principais diferenças entre a submissão anterior e atual

Parâmetros	Submissão 2022 (1)	Submissão 2024
Número de estados de saúde	13	4
Desfechos avaliados	AVAQ	AVAQ
Avalia desenvolvimento de artropatia	Não	Sim
Considera eventos de artroplastia	Sim (duas ao longo da vida)	Sim (condicionada a parte dos pacientes que desenvolvem artropatia grave, 1x ao longo da vida)
Utilidades relacionadas a eventos clínicos	Não	Sim
Posologia adotada para profilaxia e manejo de sangramento	Doses adotadas de acordo com artigos internacionais	Doses adotadas de acordo com protocolos nacionais e experiências de médicos brasileiros

Abreviações: AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; Fonte: Elaboração própria.

7.2 Metodologia

A opção por uma análise de custo-utilidade ocorre após uma análise detalhada das evidências científicas apresentadas nas seções anteriores deste dossiê. E, além disso, a presente avaliação segue as diretrizes preconizadas no manual para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicado pelo Ministério da Saúde (114).

7.2.1 População

A população considerada nesta análise foi de pacientes do sexo masculino com o diagnóstico de HA grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do FVIII. O modelo considerou o diagnóstico e o início do tratamento da HA ao nascimento dos pacientes.

7.2.2 Intervenção e comparadores

O modelo foi desenvolvido para avaliar a custo-utilidade comparativa entre emicizumabe (intervenção) e concentrado de FVIII (alfaoctocogúe fator VIII de coagulação, comparador). A definição de alfaoctocogúe fator VIII de coagulação como comparador se baseia no atual protocolo de profilaxia (4).

O modelo não considera a realização do protocolo de imunotolerância (116) pois especialistas estimam que tal tratamento não vai ser realizado pela maioria dos pacientes elegíveis, devido à publicação do Protocolo de uso de emicizumabe para pacientes com hemofilia A grave e moderada com inibidores do fator VIII (12).

7.2.3 Horizonte Temporal

O modelo estima a eficácia clínica, uso de recursos e custos ao longo da vida do paciente durante o horizonte temporal de toda a vida, considerando um horizonte de 90 anos, conforme tabela de expectativa de vida da população Brasileira (117).

7.2.4 Ciclos

A duração de um ciclo no modelo foi definida como 1 ano (ciclos anuais). E considerando que os modelos de Markov geralmente assumem que as transições de um estado de saúde para outro ocorrem no início ou no final de cada ciclo, enquanto a transição média entre os estados de saúde ocorre no meio de cada ciclo, foi aplicada uma correção de meio ciclo.

7.2.5 Perspectiva

A perspectiva da análise foi a do Sistema de Saúde Público brasileiro, considerando os custos diretos com as tecnologias e tratamentos.

7.2.6 Desfechos

Os desfechos avaliados pelo modelo foram: Anos de vida ajustados pela qualidade, Custo de tratamentos ao longo do tempo, Razão de custo-utilidade incremental (RCUI), Custo por sangramento evitado.

7.2.7 Taxa de desconto

Os custos e resultados são descontados a uma taxa de 5%, em conformidade com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (114).

7.2.8 Método de modelagem

A estrutura do modelo considera um modelo de Markov para avaliar a relação custo-efetividade da profilaxia com emicizumabe em comparação com a profilaxia com fator VIII, mapeando a trajetória clínica e os custos envolvidos no cuidado do paciente.

A nova estrutura foi desenvolvida com base no estudo de Zhou et al. (2020) (115) que descreveu um modelo que considera quatro estados de saúde mutuamente exclusivos ("sem artropatia", "artropatia", "cirurgia" e "morte"), e simulou eventos como sangramentos de escape, eventos adversos graves e desenvolvimento de inibidores em ciclos sucessivos.

Assim, na presente avaliação, todos os pacientes entram no modelo logo após o nascimento, sem a presença de inibidores, sem artropatia, iniciam profilaxia com emicizumabe ou concentrado de Fator VIII e são acompanhados ao longo de sua vida. Com o passar do tempo e de acordo com a TSA do paciente, estes podem desenvolver inibidores, necessitar cirurgia, hospitalizações ou progredir nos estados de saúde. Cada estado de saúde possui um custo e valor de utilidade associados; por outro lado, eventos adversos (EAs), manejo de sangramentos e hospitalização são modelados como eventos de saúde (**Figura 40**).

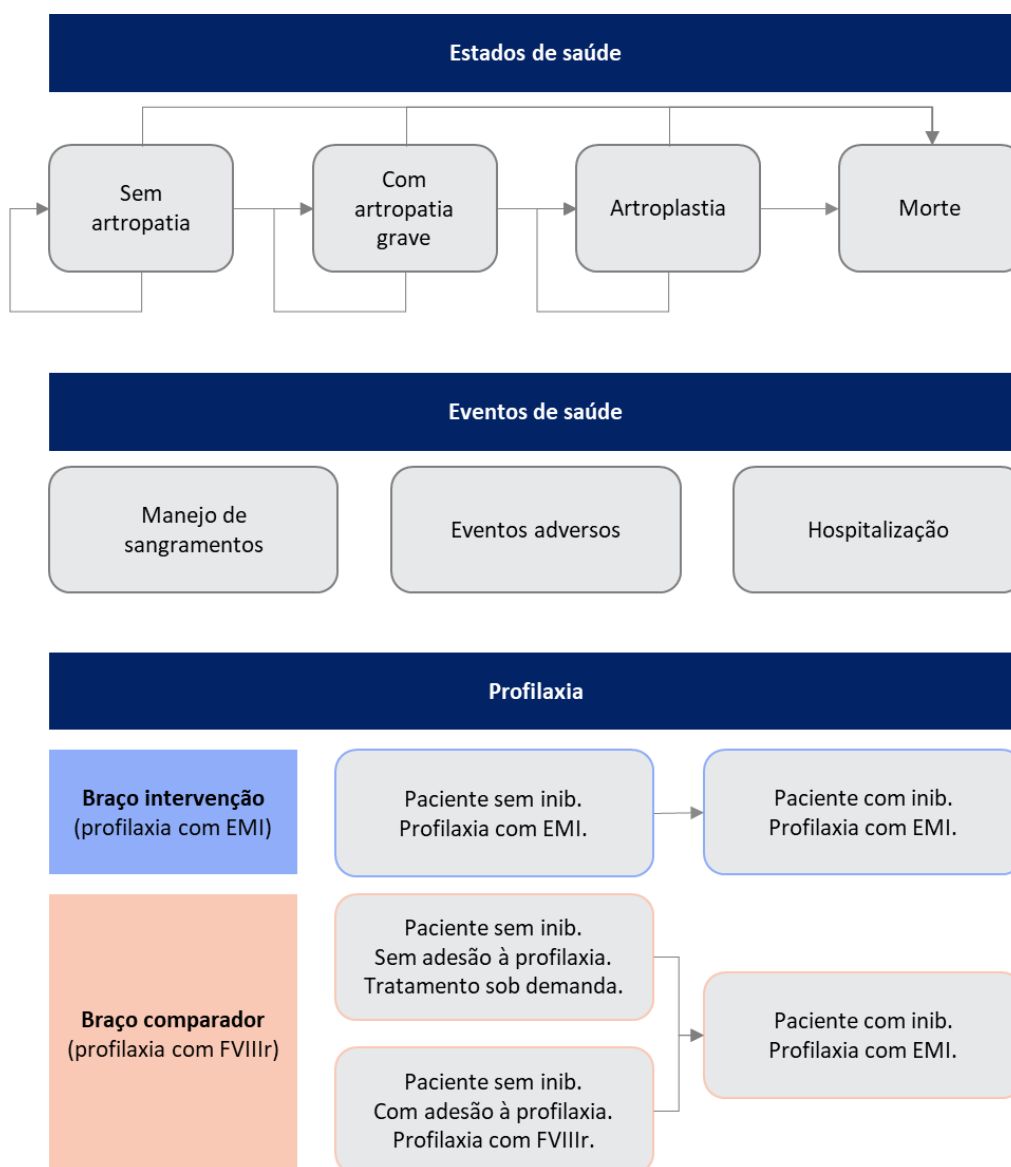


Figura 40. Estrutura do modelo

Abreviações: Inib, inibidores do FVIII; EMI, emicizumabe; Fonte: Elaboração própria.

7.3 Parâmetros clínicos do modelo

Os medicamentos avaliados variam de acordo com braço do modelo, situação do paciente quanto à presença de inibidores do FVIII e objetivo do tratamento (profilaxia ou manejo de sangramento). A **Tabela 50** demonstra os medicamentos utilizados em cada situação.

Tabela 50. Demonstrativo dos parâmetros de cada braço de avaliação

Cenário	Perfil	Tipo de tratamento	Medicamento	Referência
Braço intervenção	Paciente sem inibidor	Profilaxia	Emicizumabe	Presente demanda
		Manejo de sangramento	Concentrado de FVIII	Protocolo de profilaxia primaria (4)
	Paciente com inibidor	Profilaxia	Emicizumabe	Protocolo de uso de emicizumabe (12)
		Manejo de sangramento	Concentrado de FVIIar	
Braço comparador	Paciente sem inibidor	Profilaxia	Concentrado de FVIII	Protocolo de profilaxia primaria (4)
		Manejo de sangramento	Concentrado de FVIII	
	Paciente com inibidor	Profilaxia	Emicizumabe	Protocolo de uso de emicizumabe (12)
		Manejo de sangramento	Concentrado de FVIIar	

Fonte: Elaboração própria.

7.3.1 Profilaxia, TSA e manejo de sangramento

A **Tabela 51** resume o regime de profilaxia adotado (por braço do modelo e perfil de paciente), a taxa de sangramentos anualizada correspondente e o regime de manejo de sangramento deste paciente.

Tabela 51. Tratamentos adotados por perfil de paciente

Braço	Perfil do paciente	Profilaxia	TSA	Manejo de sangramento
Braço intervenção	Sem inibidor	Profilaxia com EMI 1,5mg/kg/semana ^c	1,5 ^e	FVIIIr: 25 UI/kg x 3 doses por sangramento ^a
	Com inibidor		0,3 ^f	FVIIar: 90 mcg/kg x 3 doses por sangramento ^g
Braço comparador	Sem inibidor	Profilaxia com FVIII (sem adesão) Tratamento sob demanda em caso de sangramento	27 ^d	FVIIIr: 25 UI/kg x 3 doses por sangramento ^a
		Profilaxia com FVIII (com adesão) 40 UI/kg ^a , 3,12 doses/sem ^b	4,8 ^e	FVIIIr: 25 UI/kg x 3 doses por sangramento ^a
	Com inibidor	Profilaxia com EMI 1,5mg/kg/semana ^{c, h}	0,3 ^f	FVIIar: 90 mcg/kg x 3 doses por sangramento ^g

a. Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave (4);

b. Média ponderada de doses por semana conforme Ozelo 2024 (76);

c. Para fins de modelo, considera-se a posologia de emicizumabe de 3 mg/kg uma vez por semana nas primeiras quatro semanas, seguidas por uma dose de manutenção a partir da quinta semana de 1,5 mg/kg uma vez por semana (10). Contudo, ressalta-se que, os três tipos de posologia de emicizumabe na fase de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W) são equivalente em termos de eficácia e dose consumida por ano (conforme descrito na **Seção 3**), desta maneira, foi escolhida a posologia Q1W apenas para fins de cálculos do modelo.

d. Yang et al. (2022) (HAVEN 5) (87). Apesar do estudo HAVEN 3 (6) ser a base do modelo econômico e conter um braço que avaliou pacientes sem profilaxia, a TSA de 38,2 avaliada para estes pacientes no HAVEN 3 foi considerada alta pelos especialistas, por isso, de maneira conservadora, o presente modelo adotou a TSA de 27 do estudo HAVEN 5);

e. Mahlangu et al. (2018) (HAVEN 3) (6);

f. Young et al. (2019) (HAVEN 2) (85);

g. Bula do concentrado de FVIIar (118);

h. Para fins de cálculo, o modelo considera que pacientes que iniciam tratamento com concentrado de FVIII e que migram para emicizumabe por conta do desenvolvimento de inibidores do FVIII irão realizar apenas as doses de manutenção de emicizumabe. Essa abordagem é conservadora na perspectiva do modelo uma vez que mais pacientes que realizam profilaxia com concentrado de FVIII desenvolvem inibidores e estes irão consumir uma dose menor de emicizumabe no primeiro ano de tratamento (pois as doses de ataque não são consideradas).

Fonte: Elaboração própria.

A revisão crítica das evidências disponíveis na literatura identificou o estudo HAVEN 3 (6) como a fonte de dados mais adequada para a avaliação de custo-utilidade, uma vez que esta é a única evidência disponível realizada em contexto de estudo clínico que permite a comparação de eficácia entre a profilaxia com emicizumabe e concentrado de FVIII nos pacientes com HA sem inibidores do FVIII. Além disso, assumiu-se que o comportamento de pacientes graves e com nível

de atividade de fator VIII inferior a 2% são semelhantes em termos de TSA, assim como descrito na **Seção 4.1.1.**

7.3.2 Adesão à profilaxia

Uma publicação recente no contexto brasileiro estimou que a adesão ao tratamento profilático com concentrado de FVIII varia entre 25% e 72% (54), esse dado foi relatado por meio de questionários de auto percepção do grau de adesão e pela quantificação objetiva do consumo de concentrado de fator de coagulação.

Estes dados foram utilizados no modelo assumindo-se de maneira conservadora, que a proporção de pacientes que aderem à profilaxia com concentrado de FVIII começa na proporção de adesão de 25% e aumenta linearmente ano a ano até atingir o máximo de 72% aos 18 anos de idade. A idade limite de 18 anos foi adotada por ser um marco de transição para a vida adulta do paciente. Após isso, a taxa de adesão ao tratamento se mantém constante, conforme demonstrado na **Tabela 52.**

Tabela 52. Distribuição da população em profilaxia com concentrado de FVIII conforme adesão ao tratamento

Parâmetro associativo	FVIII - Profilaxia com adesão	FVIII - Profilaxia sem adesão
Distribuição da população com adesão à profilaxia com concentrado de FVIII de acordo com a idade do paciente	25% aos 0 anos de idade	75% aos 0 anos de idade
	28% ao 1º ano de idade	72% ao 1º ano de idade
	30% aos 2 anos de idade	70% aos 2 anos de idade
		
	72% aos 18 anos de idade	28% aos 18 anos de idade
	72% aos 19 anos de idade	28% aos 19 anos de idade
	...	...

Fonte: Elaboração própria.

Para profilaxia com emicizumabe, considera-se uma adesão de 100% dos pacientes, conforme observado nos estudos clínicos (9,34,104).

7.3.3 Surgimento de inibidores do FVIII

De acordo com as Diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) (18), os anticorpos inibidores do FVIII se desenvolvem com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% entre pacientes não tratados anteriormente para a hemofilia A, dos quais 79% ocorrem nas primeiras 20 exposições e o restante, 21%, nas primeiras 75 exposições. Desta maneira, o modelo assume que 30% dos pacientes avaliados desenvolvem inibidores ao FVIII após 75 exposições ao concentrado de FVIII. Após esse período não é mais considerado o desenvolvimento de inibidores do FVIII.

Neste sentido, com relação aos pacientes que realizam profilaxia com concentrado de FVIII (com e sem adesão), o modelo considera que as diferentes modalidades de tratamento resultarão em distintas frequências de exposição ao FVIII, o que resulta em diferentes tempos até que a quantidade de 75 exposições seja atingida:

- Para o regime de profilaxia com o concentrado de FVIII com adesão, as 75 exposições seriam atingidas durante o primeiro ano de tratamento, dada a alta exposição ao FVIII (3,12 infusões de concentrado de FVIII por semana durante a profilaxia, mais manejo de sangramentos) (76) (**Tabela 53**).
- Já os pacientes que não possuem adesão à profilaxia com concentrado de FVIII possuem uma TSA de 27, segundo o HAVEN 5 (87). Assim, eles atingiriam as 75 exposições ao FVIII após 2,8 anos ($=75/27$) (**Tabela 53**).

Com relação a emicizumabe, primeiramente vale destacar que seu uso não está ligado diretamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII, esse evento pode ocorrer devido à exposição do concentrado de FVIII quando ocorrem sangramentos de escape durante profilaxia com emicizumabe (6,84). Ressalta-se que no programa clínico de emicizumabe, foi observada uma baixa taxa de desenvolvimento de inibidores:

- Van der Zwet 2024 (104): “Não foi observada recorrência do inibidor nos 22 pacientes tolerados após uma mediana de 1,2 anos (variação: 0,3–2,7) em terapia com emicizumabe”.
- Mahlangu 2024 (248,1 semanas de acompanhamento) (34): “Não houve desenvolvimento de inibidores do FVIII de novo relatados em HAVEN 3 ou 4”.

- HAVEN 7 - Pipe 2024 (101,9 semanas de acompanhamento) (9): “Durante o estudo, 24 participantes (43,6%) foram testados para inibidores do FVIII após exposição ao FVIII, com 2 (3,6%) apresentando resultados positivos”.

Por conta disso, uma metodologia diferente para o cálculo de desenvolvimento de inibidores do FVIII foi utilizada para os pacientes que realizam profilaxia com emicizumabe. Neste caso, o modelo adota como referência os dados do estudo HAVEN 7 (9), que apontam que 3,6% dos pacientes desenvolvem inibidores do FVIII após uma média de 101,9 semanas de tratamento (1,95 anos). (Tabela 53).

Tabela 53. Probabilidades anuais de desenvolvimento de inibidores

Parâmetro	Emicizumabe	FVIII - Profilaxia com adesão	FVIII - Profilaxia sem adesão
Porcentagem de pacientes que desenvolvem inibidores do FVIII	3,6%	30,0%	30,0%
Tempo até o desfecho	1,95 anos (tempo de acompanhamento do HAVEN 7 (9))	<1 ano (tempo até atingir 75 exposições ao concentrado de FVIII)	2,8 anos (tempo até atingir 75 exposições ao concentrado de FVIII)
Faseamento do desenvolvimento de inibidores do FVIII	Um terço dos pacientes desenvolve inibidores no início do seu 1º ano de tratamento. Um terço dos pacientes desenvolve inibidores no início do seu 2º ano de tratamento. O último terço desenvolve inibidores no início do seu 3º ano de tratamento.	Metade dos pacientes desenvolve inibidores no início seu 1º ano de tratamento. A outra metade desenvolve inibidores no início seu 2º ano de tratamento.	Um quarto dos pacientes desenvolve inibidores no início do seu 1º ano de tratamento. Um quarto dos pacientes desenvolve inibidores no início do seu 2º ano de tratamento. Um quarto dos pacientes desenvolve inibidores no início do seu 3º ano de tratamento. O último quarto desenvolve inibidores no início do seu 3º ano de tratamento.

Fonte: Elaboração própria

Mesmo desenvolvendo inibidores, o impacto dessa condição clínica depende da sua titulação. Segundo o atual protocolo de uso de emicizumabe para pacientes com inibidores, são elegíveis protocolo aqueles pacientes com título de inibidores acima de 2 UB/ml (12). Por isso, neste modelo consideram-se pacientes com inibidores que mudarão sua conduta terapêutica, aqueles que possuem título de inibidores acima de 2 UB/ml.

Desta maneira para separar os pacientes com título maior que 2 UB/ml foram utilizados dados de pacientes do SUS divulgados por FBH (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA) 2024 (37) (Figura 41).

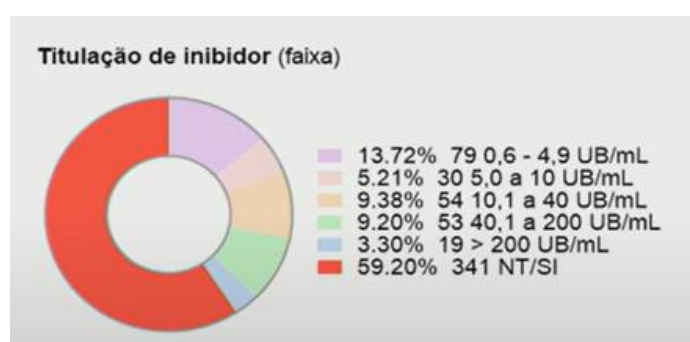


Figura 41. Proporção de pacientes com Hemofilia A e inibidores segundo a titulação do inibidor

Fonte: FBH 2024 (37).

Com base nessa prevalência, assumiu-se que os 13,72% dos pacientes estavam igualmente distribuídos nas faixas de 0,6 a 4,9 UB/ml. Dessa forma, estimou-se que 67,44% destes pacientes (ou seja, 9,25% do total da amostra) se encontram na faixa de 2 a 4,9 UB/ml. Ao somar esse grupo aos demais pacientes com título de inibidores > 2UB/ml, obteve-se um total de 36,34% dos pacientes ($=9,25\%+5,21\%+9,38\%+9,20\%+3,30\%$). Desta maneira, dentre os pacientes testados com inibidores positivos, estima-se que 89,05% deles tenham >2UB/ml ($=36,34\%/(13,72\%+5,21\%+9,38\%+9,20\%+3,30\%)$) (37).

Portanto, com base no recente protocolo publicado sobre os critérios de uso de emicizumabe para pacientes com inibidores do FVIII (12) e nos dados divulgados pela FBH (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA) 2024 (37), o modelo adotará a estimativa de que 89,05% dos pacientes que desenvolvem inibidores do FVIII terão título superior a 2 UB/ml e serão elegíveis para o tratamento com emicizumabe.

7.3.4 Estados de saúde

7.3.4.1 Artropatia grave

A artropatia é uma das principais causas de morbilidade em pacientes com hemofilia (119,120). Para fins deste modelo, a presente análise visa estimar o tempo até a ocorrência de artropatia grave com base nos regimes terapêuticos, utilizando o TSA como parâmetro para cálculo do para o risco de progressão.

O estudo longitudinal de Aledort et al. (1994) (119) acompanhou pacientes com hemofilia sem inibidores por 6 anos, examinando articulações (tornozelos, joelhos e cotovelos) através de exames físicos e radiografias. O estudo registrou episódios de sangramento e incluiu dados de 477 pacientes com hemofilia A severa sem inibidores, distribuídos em 21 centros, com uma TSA média de 23,3, e com 50% dos pacientes desenvolvendo artropatia durante o período do estudo (6 anos). A escolha deste estudo se deu por descrever a relação entre TSA, artropatias desenvolvidas e tempo de acompanhamento, parâmetros estes essenciais para avaliação da progressão dos pacientes no presente modelo.

Além disso, o presente modelo avalia que, do grupo de pacientes que desenvolvem artropatia, 20% destes seriam artropatias graves (utilizando como base o estudo Chang et al. (2017) (121). Sugerindo assim que, de um grupo de paciente com TSA de 23,3, 10% ($=50\% * 20\%$) desenvolveria artropatia grave após 139,8 sangramentos ($=23,3 * 6$).

Cálculo Reverso:

Com base nesses 139,8 sangramentos, utilizou-se o tempo para o desenvolvimento de artropatia grave em pacientes submetidos a diferentes tratamentos, levando em consideração o TSA de cada intervenção:

- Emicizumabe (TSA=1,5): o paciente levaria aproximadamente 93,20 anos ($=139,8/1,5$) para que 10% da população desenvolvesse artropatia grave.
- Profilaxia com concentrado de FVIII e adesão (TSA=4,8): o tempo estimado seria de 29,13 anos ($=139,8/4,8$) para que 10% da população desenvolvesse artropatia grave.
- Profilaxia com concentrado de FVIII sem adesão (TSA=27): o tempo seria de 5,17 anos ($=139,8/27$) para que 10% da população desenvolvesse artropatia grave.

Transformação para Probabilidade Anual:

A partir dessas estimativas de tempo, as probabilidades anuais de desenvolver artropatia grave foram calculadas, a partir da relação entre tempo e probabilidade pela que se dá na fórmula descrita no **Apêndice 3**.

Resultando nos seguintes valores de probabilidade anual de desenvolver artropatia:

- Emicizumabe: 0,11%
- Concentrado de FVIII com adesão: 0,36%
- Concentrado de FVIII sem adesão: 2,01%

Através da presente análise, projeta-se que 2,57% dos pacientes tratados com emicizumabe desenvolvem artropatia grave após 25 anos, enquanto que 21,43% dos pacientes tratados com concentrado de FVIII (com e sem adesão) desenvolvem artropatia grave neste mesmo período de tempo.

7.3.4.2 Artroplastia (cirurgia de articulação)

O estudo de Kim et al. (2021) (74) acompanhou 107 pacientes ao longo de 14 anos que foram submetidos a cirurgias ortopédicas por conta de artropatia grave, com idade média de 25,5 anos. Com base nesses dados, foi calculada a probabilidade anual de um paciente com artropatia grave necessitar de cirurgia, assumindo que 53,8% dos pacientes com artropatia grave eventualmente passarão por artroplastia, com base no estudo de Carroll et al. (2019) (65).

A partir dessas estimativas de tempo, a probabilidade anual do paciente com artropatia grave realizar cirurgia foi calculada a partir da relação entre tempo e probabilidade pela que se dá na fórmula descrita no **Apêndice 3**.

Resultando nos seguintes valores de probabilidade anual do paciente com artropatia grave necessitar cirurgia (independentemente do tratamento realizado):

- Probabilidade anual de realizar cirurgia: 5,37%

A probabilidade foi incorporada ao modelo a partir dos 25 anos, por conta da idade média reportada no estudo de Kim et al. (2021) (74). Do ponto de vista clínico, a artroplastia em pacientes mais jovens é evitada devido à necessidade de preservar o tecido ósseo, pois, durante a artroplastia, ocorre a remoção de partes do osso para a instalação da prótese, o que pode resultar em múltiplas revisões cirúrgicas ao longo da vida. Assim, postergar a intervenção cirúrgica visa prolongar a durabilidade da estrutura óssea e minimizar complicações associadas a cirurgias de revisão.

7.3.4.3 Mortalidade

No modelo, os pacientes estão em risco de mortalidade por todas as causas em todos os pontos temporais. As taxas de mortalidade são obtidas de estatísticas relacionadas à idade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e ajustadas com base na proporção entre homens e mulheres (117).

Além disso, foi considerado risco diferencial de mortalidade entre as terapias avaliadas. O estudo de Darby et al. (2007) (122) analisou a mortalidade de 6.018 pessoas com hemofilia A ou B no Reino Unido, entre 1977 e 1998, que não estavam infectadas pelo HIV, durante a época em que não se fazia a profilaxia amplamente. O estudo revelou que, na hemofilia grave, a mortalidade por todas as causas foi 2,69 vezes maior do que na população geral, com uma expectativa de vida mediana de 63 anos. Em casos de hemofilia moderada/leve, esse fator foi de 1,19 vezes, com uma expectativa de vida de 75 anos.

Dessa forma, no que diz respeito à mortalidade específica do modelo, considerou-se que os pacientes com adesão ao tratamento profilático com concentrado de FVIII apresentam um risco de mortalidade semelhante ao de indivíduos com hemofilia moderada/leve (1,19 vezes maior do que a taxa de mortalidade por todas as causas [IC 95%: 1,09-1,29; $P < 0.001$]) (122). Em contraste, os pacientes sem adesão, devido à maior vulnerabilidade a episódios hemorrágicos, foram considerados como possuindo o risco integral de mortalidade observado em casos de hemofilia grave (2,69 vezes maior do que a taxa de mortalidade por todas as causas [IC 95%: 2,37-3,05; $P < .001$]) (122).

Por conta da baixa taxa de mortalidade apresentada nos estudos clínicos de emicizumabe, não foi considerada uma taxa adicional de mortalidade para os pacientes em uso do medicamento (9,34,104).

7.3.4.4 Utilidade

O estudo de Carroll et al. (2019) (65) avaliou utilidade com uma amostra de mundo real de pacientes com Hemofilia A através da escala EQ-5D-3L, na qual 122 pacientes na França e 62 no Reino Unido completaram a pesquisa. A amostra combinada consistiu principalmente de pacientes com hemofilia A, com idade média de 41 anos, sendo que 70% apresentavam hemofilia grave e 56% estavam em profilaxia de longo prazo. Segundo os resultados do estudo, os preditores independentes de escores mais baixos de utilidade de saúde estavam ligados a: presença de mais de duas articulações-alvo, a realização de cirurgia articular e o aumento da frequência de dor nas articulações.

Assim, as utilidades dos estados de saúde do modelo foram baseadas neste estudo de Carroll et al. (2019) (65), sendo: Sem artropatia: 0,85 (perfil “sem articulações alvo” do estudo); Com artropatia: 0,43 (perfil “>2 articulações alvos” do estudo); e Com artropatia operado: 0,54 (perfil “com cirurgia de articulação alvo” do estudo) (**Tabela 54**).

Além disso, tendo em vista a dificuldade gerada pela aplicação IV recorrente da profilaxia com concentrado de FVIII, foi considerado uma utilidade incremental pela preferência da via subcutânea de aplicação em comparação com injetável, conforme elucidado por Johnston et al. (2021) (123). Este estudo foi realizado com amostra de participantes do Canadá que foram entrevistados para obtenção das utilidades pelos métodos *time trade-off* e escala analógica-visual. O resultado deste estudo foi baseado na frequência de sangramentos, na via de administração e na frequência das aplicações das terapêuticas. Na análise de regressão apresentada pelo autor, o tratamento subcutâneo foi associado com uma utilidade incremental de +0,1112 (**Tabela 54**).

Tabela 54. Utilidades por estado de saúde

Estado de saúde	Valor utilidade	Premissa	Referências
Sem artropatia	0,85	Utilidade da análise de subgrupo de pacientes sem articulações prejudicadas.	Carroll 2019 (65)
Com artropatia	0,43	Utilidade da análise de subgrupo de pacientes com mais de duas articulações prejudicadas ^a	
Com artropatia operado	0,54	Utilidade da análise de subgrupo de pacientes com artroplastia.	
Utilidade incremental	+0,1112	Pela preferência da via de administração subcutânea à injetável.	Johnston 2021 (123)

a. Assumida como artropatia grave; Fonte: Desenvolvimento próprio.

7.3.5 Eventos de saúde

7.3.5.1 Hospitalizações

O estudo de Ali et al. (2023) (124) foi um estudo de coorte prospectivo que avaliou o impacto da profilaxia com doses baixas de concentrado de fator VIII em comparação ao tratamento sob demanda em 68 pacientes com hemofilia A grave. Divididos em dois grupos, os pacientes que receberam profilaxia apresentaram uma taxa significativamente menor de hospitalização (39,7% nos pacientes em tratamento sob demanda, em comparação a 0% nos pacientes em profilaxia, valor de $p < 0,001$).

Para fins do modelo considerou-se, portanto, que a população sem adesão à profilaxia com concentrado de FVIII estava sujeita a hospitalização conforme os parâmetros descritos por Ali et al. (2023) (124). Pacientes com adesão à profilaxia com concentrado de FVIII ou que realizam profilaxia com emicizumabe foram considerados com 0 hospitalizações por ano para fins de modelo.

7.3.5.2 Eventos adversos

O modelo inclui as probabilidades e custos associados aos tipos de eventos adversos (EA) para cada tratamento. As taxas de EAs estão disponíveis em 24 semanas para os tratamentos avaliados, portanto, a conversão para taxa anual (por ciclo) foi realizada.

Vale destacar que o estudo HAVEN 3 (6) não descreveu os eventos adversos ligados à profilaxia com concentrado de FVIII, por isso, foi utilizada a publicação do estudo não intervencional dos pacientes antes de ingressarem no HAVEN 3, descrito por Kruse-Jarres et al. (2019) (112).

A fim de contabilizar custos relevantes, somente os eventos adversos categorizados como grau 3 (ou mais) e eventos sérios tiveram seus custos considerados no modelo econômico. Assim, a probabilidade por ano desses eventos está mostrada na **Tabela 55**.

Tabela 55. Eventos adversos anualizado dos tratamentos incluídos

Eventos adversos graves	Emicizumabe (N=63)	FVIII (N=49)
Distúrbio psiquiátrico	3,41%	0%
Sepse / Infecção	10,03%	0%
Hemorragia gastrointestinal	0%	4,37%
Hemartrose / Distúrbios músculo-esqueléticos / Complicações ortopédicas / Trauma/ Síndrome do túnel cubital	16,40%	8,63%
Pericorinite	0%	4,37%
Cólica renal	0%	4,37%
Infarto do miocárdio	0%	4,37%
Cardiopatía	3,41%	0%

Fonte: Estudo HAVEN 3 (6) e Kruse-Jarres et al. (2019) (112). As taxas do estudo disponibilizam EAs em 24 semanas, para fins de modelo, tais taxas foram anualizadas.

7.3.6 Avaliação de sangramentos evitados

Avaliando o comportamento de cada grupo de pacientes em sua respectiva estratégia terapêutica, calculou-se quantos sangramentos eram esperados caso estes realizassem o tratamento sob demanda, ou seja, com uma TSA equivalente de 27, conforme **Tabela 51**.

A partir disso, foi-se analisado quantos sangramentos ocorreram em cada estratégia terapêutica segundo os cálculos do modelo, e então quantos sangramentos foram evitados. O resultado é demonstrado na **Tabela 56**.

Tabela 56. Análise de sangramentos evitados por estratégia terapêutica.

Parâmetro	Emicizumabe vs. tratamento sob demanda	Concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda
Sangramentos potenciais	1.981	1.770
Sangramentos ocorridos	110	828
Sangramentos evitados	1.871	942

Observação: Uma diferença de 211 de sangramentos potenciais é identificada entre as estratégias terapêuticas pois o modelo adotou uma maior taxa de mortalidade em pacientes tratados com concentrado de FVIII, conforme descrito na **Seção 7.3.4.3**; Fonte: Elaboração própria.

7.4 Parâmetros de custo do modelo

O modelo inclui os seguintes custos de saúde: Custo de aquisição dos medicamentos, de intervenções cirúrgicas, hospitalização e custos relacionados ao manejo de eventos adversos. Os padrões de uso de recursos para tratamento de cada uma das terapias representadas no modelo são descritos nos subitens a seguir.

7.4.1 Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)

Foi assumido que as profilaxias serão administradas durante todo o horizonte temporal, sem considerar interrupções, trocas (por preferência) ou descontinuação dos tratamentos.

Para o cálculo dos custos, o modelo considerou o peso corporal mediano por faixa etária de acordo com dados do IBGE para o cálculo das doses médias esperadas, considerando que todos os tratamentos comparados apresentam doses calculadas pelo peso. O **Apêndice 4** apresenta a mediana de peso por idade para população masculina brasileira para o ano de 2010 (17).

Os custos dos medicamentos são apresentados na **Tabela 57**, além disso é apresentado na **Tabela 58** o custo médio anuais de um paciente de 16 kg para exemplificação.

Tabela 57. Custos unitários dos medicamentos utilizados no modelo

Medicamento	Preço	Fonte
Emicizumabe ^a (braço comparador, profilaxia para pacientes com inibidores)	R\$ 237,54/mg	Preço vigente segundo: Contrato N° 317/2024 - Processo n° 25000.037987/2024-24 (35)
Emicizumabe ^a (braço intervenção, profilaxia de pacientes com e sem inibidores)	R\$ 188,84/mg	Preço proposto para incorporação
Concentrado de Fator VIII de coagulação recombinante	R\$ 0,76/UI	Contrato N° 9/2024. Processo n° 25000.126400/2023-70 - 2° termo aditivo (125) ^c
Concentrado de fator VII ativado recombinante (FVIIar)	R\$ 2,52/mcg ^b	Contrato N° 217/2023. Processo n° 25000.039374/2023-412 (126)

a. O preço com desconto de emicizumabe é utilizado apenas no braço intervenção pois este simula o cenário proposto, no qual emicizumabe poderá ser utilizado por pacientes sem inibidores. O braço comparador simula o cenário atual, no qual emicizumabe só pode ser utilizado por pacientes com inibidores (12), através do preço firmado no contrato vigente (35).

b. $R\$ 2,52/mcg = (\text{valor do contrato } R\$ 251.835.000,00) / (\text{volume do contrato } 5.000.000 \text{ KUI}) * (50 \text{ KUI}/1mg) / (1000 \text{ mcg}/mg)$.

c. Único contrato de concentrado de fator de coagulação, fator VIII recombinante, pó líófilo p/ injetável com entregas programadas para 2025.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 58. Custo médio anual por paciente com 16 kg para exemplificação

Braço	Perfil do paciente	Tratamento	Dose	Custo médio anual por paciente com 16 kg ^c
Braço intervenção	Sem inibidor	Profilaxia	EMI (manutenção): 1,5mg/kg/semana ^a	R\$ 236.482
		Manejo de sangramento	FVIII: 25 UI/kg x 3 doses/sangramento x 1,5 sangramentos/ano	R\$ 1.368
	Com inibidor	Profilaxia	EMI (manutenção) 1,5mg/kg/semana ^a	R\$ 236.482
		Manejo de sangramento	FVIIar: 90 mcg/kg x 3 doses/sangramento x 0,3 sangramentos/ano	R\$ 3.264
Braço comparador	Sem inibidor	Profilaxia com FVIII (sem adesão)	-	R\$ 0
		Manejo de sangramento (sem adesão)	FVIII: 25 UI/kg x 3 doses/sangramento x 27 sangramentos/ano	R\$ 24.624
		Profilaxia com FVIII (com adesão)	FVIII: 40 UI/kg x 3,12 doses/semana	R\$ 79.058
		Manejo de sangramento (com adesão)	FVIII: 25 UI/kg x 3 doses/sangramento x 4,8 sangramentos/ano	R\$ 4.378
	Com inibidor	Profilaxia com EMI	EMI (manutenção): 1,5mg/kg/semana ^{a,b}	R\$ 297.468
		Manejo de sangramento	FVIIar: 90 mcg/kg x 3 doses/sangramento x 0,3 sangramentos/ano	R\$ 3.264

a. Para fins de modelo, considera-se a posologia de emicizumabe de 3 mg/kg uma vez por semana nas primeiras quatro semanas, seguidas por uma dose de manutenção a partir da quinta semana de 1,5 mg/kg uma vez por semana (10). Contudo, ressalta-se que, os três tipos de posologia de emicizumabe na fase de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W) são equivalente em termos de eficácia e dose consumida por ano (conforme descrito na **Seção 3**), desta maneira, foi escolhida a posologia Q1W apenas para fins de cálculos do modelo.

b. Para fins de cálculo, o modelo considera que pacientes que iniciam tratamento com concentrado de FVIII e que migram para emicizumabe por conta do desenvolvimento de inibidores do FVIII irão realizar apenas as doses de manutenção de emicizumabe. Essa abordagem é conservadora na perspectiva do modelo uma vez que mais pacientes que realizam profilaxia com concentrado de FVIII desenvolvem inibidores e estes irão consumir uma dose menor de emicizumabe no primeiro ano de tratamento (pois as doses de ataque não estão sendo consideradas).

c. Peso médio equivalente a um paciente de 3 anos de idade para exemplificação(17).

Fonte: Elaboração própria.

A tabela completa do custo anual por peso por paciente é descrita no **Apêndice 5**.

7.4.2 Custos de artroplastia e hospitalizações

Os custos com artroplastias e hospitalizações foram estimados a partir do SIGTAP (127). Sendo que o custo de artroplastia considerou a soma dos procedimentos preconizados para artroplastia total de joelho na Portaria nº 503, de 08 de março de 2017 (128), resultando em R\$ 11.226. Já para hospitalização foi considerado o valor do procedimento 03.03.02.007-5 - tratamento de hemofilias, cujo valor de reembolso é R\$ 929,05 (127).

Além disso, o estudo de Kim et al. (2021) (74) reportou a média de UI de concentrado de FVIII utilizada durante as hospitalizações e cirurgias para pacientes com hemofilia A que são submetidos a esses eventos, sendo respectivamente, 334 UI/kg e 541,7 UI/kg.

Tais valores foram considerados na precificação da hospitalização e da cirurgia, conforme demonstrado na **Tabela 59**.

Tabela 59. Descrição dos procedimentos e custos unitários

Procedimento	Descrição do procedimento	Código	Quantidade	Custo unitário
Hospitalização	Tratamento de Hemofilias ^a	03.03.02.007-5	1	R\$ 929,05
	Uso de concentrado de FVIII ^b	n/a	334 UI/kg	Peso dependente
Artroplastia total primária	Artroplastia total primário joelho ^a	04.08.05.006-3	1	R\$ 5.622,68
	Componente femoral primário cimentado / fixação biológica ^a	07.02.03.022-8	1	R\$ 2.475,13
	Componente patelar cimentado / fixação biológica ^a	07.02.03.024-4	1	R\$ 345,46
	Componente tibial primário de polietileno ^a	07.02.03.027-9	1	R\$ 1.060,99
	Componente tibial primário metálico cimentado / fixação biológica ^a	07.02.03.028-7	1	R\$ 1.431,49
	Cimento sem antibiótico ^a	07.02.03.138-0	2	R\$ 145,42
	Uso de concentrado de FVIII ^b	n/a	542 UI/kg	Peso dependente

Fonte: a. SIGTAP 2025 (127); b. Kim et al. (2021) (74).

7.4.3 Custos relacionados a eventos adversos

Com base nos EAs citados na **Seção 7.3.5.2**, a incidência de eventos adversos foi anualizada e os custos foram estimados considerando o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (127). A **Tabela 60** apresenta os valores de reembolso e frequência anual de cada EA considerado.

Tabela 60. Valores de reembolso e frequência anual de eventos adversos

Evento adverso	Custo anual por evento adverso	Emicizumabe	Concentrado de FVIII
Distúrbio psiquiátrico	R\$ 26,91 (03.03.17.009-3 - tratamento em psiquiatria (por dia))	3,41 %	0%
Sepse / Infecção	R\$ 865,91 (03.03.01.003-7 - tratamento de outras doenças bacterianas)	10,03%	0%
Hemorragia gastrointestinal	R\$ 205,69 (03.03.02.006-7 - tratamento de defeitos da coagulação purpura e outras afecções hemorrágicas)	0%	4,37%
Hemartrose / Distúrbios músculo-esqueléticos / Complicações ortopédicas / Trauma/ Síndrome do túnel cubital	R\$ 190,70 (03.03.09.031-6 - tratamento das poliartropatias inflamatórias)	16,40%	8,63%
Pericorinite	R\$ 865,91 (03.03.01.003-7 - tratamento de outras doenças bacterianas)	0%	4,37%
Cólica renal	R\$ 204,50 (03.05.02.001-3 - tratamento da pielonefrite)	0%	4,37%
Infarto do miocárdio	R\$ 588,12 (03.03.06.019-0 - tratamento de infarto agudo do miocárdio)	0%	4,37%
Cardiopatia	R\$ 699,46 (03.03.06.021-2 - tratamento de insuficiência cardíaca)	3,41%	4,37%

Racional das frequências de eventos adversos descrita na **Tabela 55**; Fonte: SIGTAP 2025 (127).

7.5 Parâmetros da análise de sensibilidade

7.5.1 Análise de sensibilidade determinística

Com o objetivo de testar a robustez do modelo, uma análise determinística foi realizada na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes. Os parâmetros do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% como limites inferior e superior, se disponíveis. Caso não estivessem disponíveis, foram atribuídas distribuições de probabilidade padrão aos parâmetros do modelo para estimar os limites inferior e superior, conforme recomendado na literatura.

7.5.2 Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística de forma a avaliar a consistência do modelo ao variar concomitantemente diferentes parâmetros. Foram realizadas 1.000 simulações, com os valores para cada variável sendo obtidos aleatoriamente, de acordo com as probabilidades de suas distribuições (gama, beta e normal). Os desfechos de cada iteração foram então plotados em um gráfico de dispersão de custo-efetividade.

7.6 Resultados

No caso-base, o custo total para profilaxia com emicizumabe e concentrado de FVIII ao longo do horizonte de tempo foi de R\$ 13.367.355 e R\$ 6.763.779, respectivamente. O ganho incremental de AVAQ foi de 3,85 para emicizumabe, em relação a profilaxia com concentrado de FVIII, resultando em uma relação de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 1.716.401 / AVAQ (**Tabela 61**). Desta forma, emicizumabe apresentou maior custo de tratamento associado à maior ganho em saúde.

Tabela 61. Avaliação de custo-utilidade incremental do emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII.

Tratamento	Custo incremental	AVAQs incremental	RCUI
Emicizumabe vs. concentrado de FVIII	R\$ 6.603.575	3,85	R\$ 1.716.401 / AVAQ

AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; Fonte: Elaboração própria.

As **Tabela 62** e **Tabela 63** apresentam os custos desagregados e os desfechos de saúde desagregados na análise de caso base.

Tabela 62. Custos desagregados na análise do caso base.

Comparador	Emicizumabe (R\$)	Concentrado de FVIII (R\$)
Profilaxia com medicamento	R\$ 13.284.090	R\$ 1.895.077
Profilaxia com EMI pós concentrado de FVIII (paciente com inibidor)	n/a	R\$ 4.332.305
Cirurgia	R\$ 243	R\$ 1.639
Hospitalização	R\$ 0	R\$ 24.422
Manejo de sangramento s/ inibidor	R\$ 74.342	R\$ 442.140
Manejo de sangramento c/ inibidor	R\$ 5.847	R\$ 66.112
Paciente sem inibidor EA	R\$ 2.833	R\$ 2.085
Total	R\$ 13.367.355	R\$ 6.763.779

EAs, eventos adversos. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 63. Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.

Comparador	Emicizumabe	Concentrado de FVIII
Sem artropatia	18,69	13,66
Com artropatia	0,15	1,01
Com artropatia operado	0,07	0,38
Total	18,91	15,06

Fonte: Elaboração própria.

7.6.1 Análise de custo por sangramento evitado

Inicialmente, ressalta-se as limitações das análises de custo-utilidade em doenças raras e principalmente para pacientes pediátricos. Lobby et al. (2024) (36) avaliaram as decisões do NICE HST (*Highly Specialised Technology*) e identificaram a necessidade de novas metodologias para refletir o impacto das doenças raras nos pacientes e seus cuidadores, e novas maneiras de avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde pediátrica.

Por isso foi realizada uma análise adicional de custo por sangramento evitado. Dessa maneira, avaliando os sangramentos potenciais dos pacientes, os sangramentos ocorridos em cada estratégia terapêutica e seus custos envolvidos, a presente análise resultou numa redução de -R\$ 36 do custo por sangramento evitado adotando-se a profilaxia com emicizumabe vs. tratamento sob demanda, em comparação com profilaxia com concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda (**Tabela 64**).

Tabela 64. Resultados da análise de custo por sangramento evitado.

Parâmetro	Emicizumabe vs. tratamento sob demanda	Concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda
Sangramentos potenciais	1.981	1.770
Sangramentos ocorridos	110	828
Sangramentos evitados	1.871	942
Custo total da estratégia	R\$ 13.367.355	R\$ 6.763.779
Custo por sangramento evitado	R\$ 7.144	R\$ 7.179
Diferença	-R\$ 36	

Fonte: Elaboração própria.

7.6.2 Análise de sensibilidade determinística

Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados no diagrama de tornado para a comparação entre emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII (**Figura 42**). O **Apêndice 6** detalha os 10 parâmetros mais influentes na RCUI.

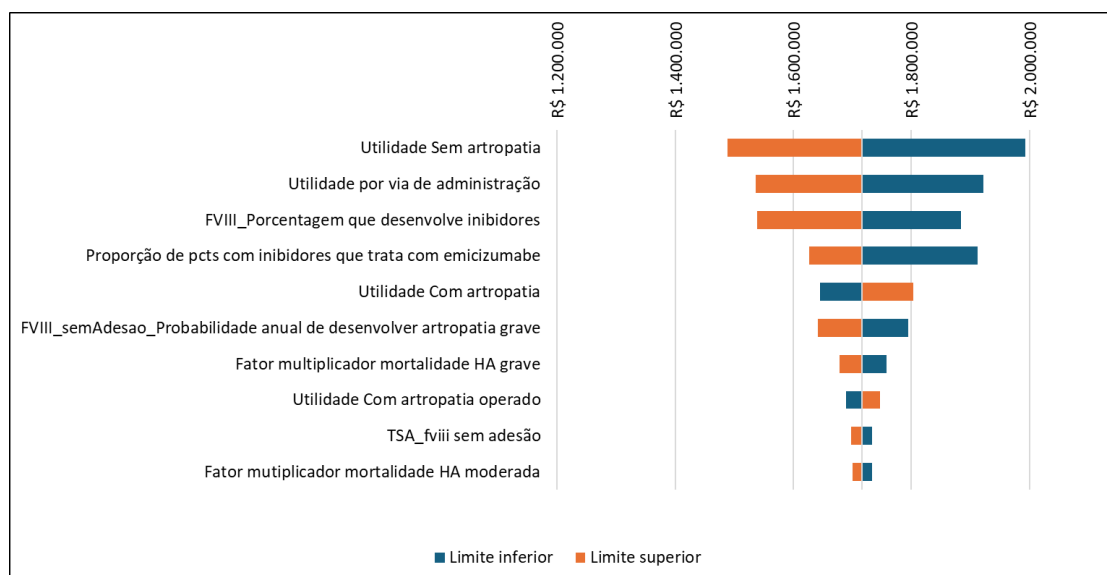


Figura 42. Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado.

TSA, taxa de sangramento anualizado.

Fonte: Elaboração própria.

7.6.3 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que, em 1.000 iterações do modelo, a RCUI média para emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII foi de R\$ 1.712.464 (limite superior, R\$ 2.469.663; limite inferior, R\$ 1.166.686) por AVAQ ganho, com base em um custo incremental positivo de R\$ 6.601.222 (limite superior, R\$ 7.922.234; limite inferior, R\$ 5.227.300) e AVAQ ganhos incrementais de 3,85 (limite superior, 3,21; limite inferior, 4,48) (**Figura 43**).

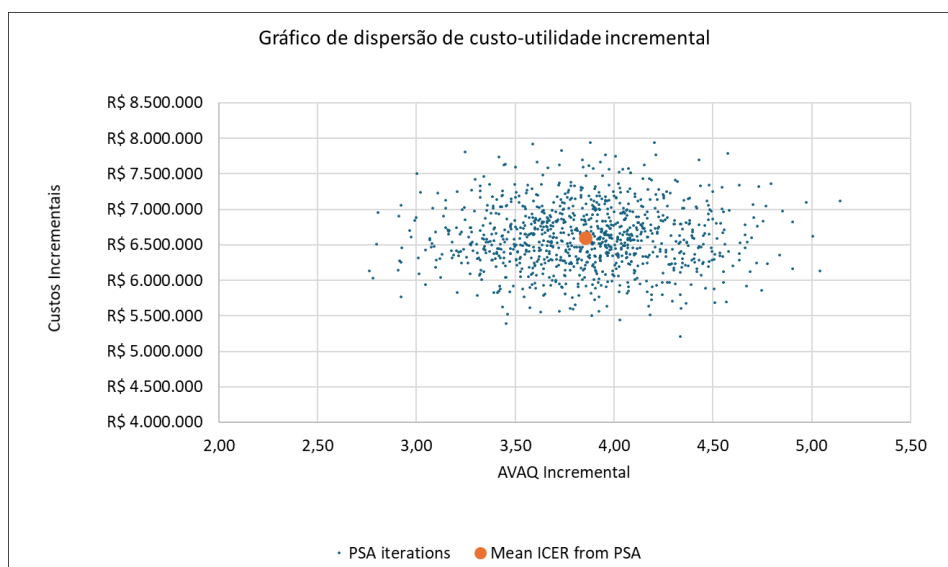


Figura 43. Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.

Fonte: Elaboração própria.

7.7 Conclusão do estudo de avaliação econômica

O presente capítulo apresentou a análise de custo-utilidade da incorporação de emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do Fator VIII, quando comparado à profilaxia com concentrado de FVIII. Tendo em vista os comentários da plenária da Conitec sobre o modelo econômico submetido em 31/08/2022 (Relatório de Recomendação no 840, Agosto de 2023) (1), o presente modelo econômico foi reformulado visando simplificar sua estrutura e refletir melhor a realidade brasileira do tratamento da hemofilia A.

Emicizumabe, como apresentado ao longo deste dossiê e evidenciado neste modelo econômico, traz ganhos adicionais aos pacientes nos quesitos eficácia no controle de sangramentos, redução de desenvolvimento inibidores, óbitos, artropatia, hospitalizações e cirurgias; além de favorecer a melhor adesão ao tratamento e uma melhor qualidade de vida, quando comparado com a profilaxia com concentrado de FVIII. Como resultado, o presente modelo apresentou a uma razão de custo utilidade incremental de R\$ 1.716.401/AVAQ da incorporação de emicizumabe quando comparado ao concentrado de FVIII.

Contudo, ressalta-se que esta metodologia possui limitações para a quantificação do impacto da enfermidade no contexto de doenças raras e em pacientes pediátricos. Neste quesito,

Lobby et al. (2024) (36) avaliaram as decisões do NICE HST (*Highly Specialised Technology*) e identificaram a necessidade de novas metodologias para refletir o impacto das doenças raras nos pacientes e seus cuidadores, e novas maneiras de avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde pediátrica.

Por isso foi realizada uma análise adicional de custo por sangramento evitado, que avaliou mais diretamente o benefício de cada estratégia terapêutica a este subgrupo de pacientes. Tal avaliação considerou os sangramentos potenciais dos pacientes, os sangramentos ocorridos em cada estratégia terapêutica e seus custos envolvidos, resultando assim numa redução de -R\$ 36 do custo por sangramento evitado adotando-se a profilaxia com emicizumabe vs. tratamento sob demanda, em comparação com profilaxia com concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi conduzida uma análise econômica do impacto orçamentário para avaliar a incorporação de emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento, em comparação com tratamento atual de profilaxia com reposição do concentrado de FVIII (alfa octocogúe fator VIII de coagulação), seguindo as diretrizes preconizadas no manual para elaboração de impacto orçamentário em saúde publicado pelo Ministério da Saúde (129).

8.1 Contexto

Assim como descrito para o modelo de custo-efetividade, a partir da última avaliação da Conitec (1), uma nova ferramenta foi desenvolvida tendo em vista os comentários para simplificar a estrutura do modelo e adaptar os parâmetros para refletir a realidade brasileira (**Tabela 65**).

Tabela 65. Principais diferenças entre a submissão anterior e atual

Parâmetros	Submissão 2022	Submissão 2024
População elegível	Pacientes com hemofilia A, moderada e grave, sem inibidores, de 0 a 12 anos	Pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento
Funil populacional	Desenvolvido com base em prevalência	Desenvolvido com base em SAES 2024 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16) e Ministério da Saúde 2024 (15)
Posologia adotada para profilaxia e manejo de sangramento	Doses adotadas de acordo com artigos internacionais	Doses adotadas de acordo com protocolos nacionais e experiências de médicos brasileiros

Fonte: Elaboração própria.

8.2 Metodologia

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida seguindo as Diretrizes Metodológicas Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil, bem como as Boas Práticas da ISPOR (129,130).

8.2.1 Perspectiva

A perspectiva da análise foi a do Sistema de Saúde Público brasileiro, considerando os custos diretos com as tecnologias e tratamentos.

8.2.2 Cenário atual e cenário proposto

O modelo foi desenvolvido para avaliar o impacto orçamentário comparativo entre o cenário de adoção de emicizumabe (cenário proposto) e de uso apenas do concentrado de FVIII (alfa octocogúe fator VIII de coagulação, cenário referência).

- Cenário atual: Representa o momento atual, em que emicizumabe não está incorporado no SUS para pacientes sem inibidores. Nesse cenário assume-se que o concentrado de FVIII trata 100% dos pacientes com HA sem inibidores do FVIII, conforme protocolo vigente de profilaxia (4).
- Cenário proposto: Considera a expansão da indicação de emicizumabe para profilaxia de pacientes com HA sem inibidores. Assim, estima-se que emicizumabe irá aumentar gradativamente sua importância dentre os pacientes sem inibidores do FVIII, segundo curva de adoção detalhada na **Seção 8.2.6**.

8.2.3 Taxa de desconto

De acordo com a recomendação da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, não é necessário aplicar taxa de desconto ou ajustes para inflação neste tipo de análise (129).

8.2.4 Horizonte temporal

O modelo estima o impacto orçamentário ao longo de 5 anos.

8.2.5 População alvo

8.2.5.1 Primeiro ano do modelo (2026)

Para a análise de impacto orçamentário considera-se que em 2024 existem 615 pacientes na indicação proposta, representando 5,2% da população geral com hemofilia A (conforme descrito na **Seção 4.2**). Estes 615 pacientes foram então distribuídos dentre as faixas etárias de 0 a 6 anos de idade, de acordo com o relatório Coagulopatias 2024 (16) e os dados populacionais de homens descritos pelo IBGE 2024 (43) (conforme demonstrado na **Tabela 66**, ano 2024).

A partir população alvo estimada para 2024, foi necessário projetar essa população para o ano de 2026 (primeiro ano avaliado no modelo). Para isso foram utilizados os relatórios Webcoagulopatias de 2019 a 2023 (16,44–47), nos quais calculou-se o crescimento médio anual de 1,8% de pacientes com hemofilia A no Brasil. Tal taxa de crescimento foi aplicada na população de 2024, resultando em 637 pacientes potenciais em 2026 ($=615 \times (1+1,8\%)^2$), conforme demonstrado na **Tabela 66**, ano 2026).

8.2.5.2 Projeção para os anos seguintes (2027 a 2030)

Tendo em vista que a população apresentada no item anterior irá crescer ao longo do tempo (sentido horizontal) e também irá permanecer em tratamento e envelhecer (sentido diagonal), a projeção abaixo demonstra como será o comportamento populacional ao longo do tempo:

- Sentido horizontal (crescimento populacional): Conforme descrito no **item 8.2.5.1**, é aplicada a taxa anual de crescimento populacional de 1,8%.

Exemplo: Em 2024, notam-se 83 pacientes com 1 ano de idade. Com o crescimento da população, projeta-se que em 2026 haverá 86 pacientes com 1 ano de idade ($=83 \times (1+1,8\%)^2$).

- Sentido diagonal (envelhecimento dos pacientes): Projeta-se que os pacientes continuarão no tratamento e irão envelhecer ao longo do tempo.

Exemplo 1 (pacientes entre 0 e 6 anos): Estima-se que dos 75 pacientes com 0 anos em 2026, todos irão se manter em tratamento em 2027. Assim, em 2027 haverá 88 pacientes com 1 ano de idade, sendo 75 em manutenção de tratamento e 13 novos pacientes que receberão diagnóstico com 1 ano de idade.

Exemplo 2 (pacientes com mais de 6 anos): Novamente, projeta-se que os pacientes irão se manter no tratamento ao longo do tempo, contudo novos pacientes não poderão iniciar tratamento com mais de 6 anos de idade. Assim, dos 102 pacientes com 6 anos em 2026, os mesmos 102 continuarão em tratamento em 2027 aos 7 anos de idade.

O resultado desta projeção é demonstrado na **Tabela 66**.

Tabela 66. Projeção populacional em 5 anos

Idade	2024	2026	2027	2028	2029	2030
0 anos	72	75	76	77	79	80
1 ano	83	86	88	89	91	92
2 anos	85	88	90	91	93	95
3 anos	88	91	93	95	96	98
4 anos	91	94	96	98	100	101
5 anos	97	101	103	105	106	108
6 anos	98	102	103	105	107	109
7 anos			102	103	105	107
8 anos				102	103	105
9 anos					102	103
10 anos						102
Total	615	637	750	865	982	1.101

Fonte: Elaboração própria.

8.2.6 Curva de adoção da tecnologia

Para a curva de adoção de emicizumabe para pacientes HA sem inibidores decorrente da sua incorporação, foi definida como premissa uma adoção gradual, conforme demonstrado na **Tabela 67**, de maneira similar à submissão anterior (1).

Tabela 67. Taxa de distribuição dos pacientes nos cenários sem e com emicizumabe profilático.

Tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário atual (sem emicizumabe para pacientes sem inibidores)					
FVIII profilático	100%	100%	100%	100%	100%
Emicizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto (com emicizumabe para pacientes sem inibidores)					
FVIII profilático	30,0%	27,5%	25,0%	22,5%	20,0%
Emicizumabe	70,0%	72,5%	75,0%	77,5%	80,0%

Fonte: Elaboração própria.

8.2.7 Adesão à profilaxia com concentrado de FVIII

Assim como no modelo de custo-utilidade e com base em Schneider et al. (2024) (54), projeta-se que parte da população não terá adesão à profilaxia com concentrado de FVIII. Como o modelo de impacto orçamentário avalia um horizonte de tempo de 5 anos, adotou-se a taxa constante de 41% dos pacientes com adesão à profilaxia com concentrado de FVIII ao longo do modelo, com base na estimativa adotada para pacientes de 6 anos do modelo de custo-utilidade (**Seção 7.3.2**).

8.2.8 Desenvolvimento de inibidores do FVIII

A probabilidade de os pacientes avaliados desenvolverem inibidores do FVIII no modelo de impacto orçamentário segue o mesmo racional descrito para o modelo de custo-utilidade, conforme descrito na **Seção 7.3.3**.

8.2.9 Resultado da projeção populacional dos pacientes inicialmente sem inibidores

Aplicando as taxas de distribuição descritas acima e avaliando o desenvolvimento de inibidores, obteve-se a estimativa de pacientes em tratamento apresentada na **Tabela 68**.

Tabela 68. Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto

Cenário	Profilaxia	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário atual	Profilaxia EMI (s/ inibidor)	0	0	0	0	0
	Profilaxia EMI (c/ inibidor)	60	130	177	229	260
	Profilaxia FVIII	577	620	688	754	842
	Total de pacientes	637	750	865	982	1.101
Cenário proposto	Profilaxia EMI (s/ inibidor)	441	537	636	745	863
	Profilaxia EMI (c/ inibidor)	23	42	57	67	71
	Profilaxia FVIII	173	170	172	170	168
	Total de pacientes	637	750	865	982	1.101

Fonte: Elaboração própria.

A tabela completa da projeção populacional dos pacientes por tipo de profilaxia, por ano, cenário e idade é apresentada no **Apêndice 7**.

8.2.10 Caso amplo - Considerando demais indicações incorporadas de emicizumabe, ou seja, pacientes com inibidores do FVIII no início do modelo

Emicizumabe já é utilizado por pacientes com hemofilia A no SUS nas seguintes indicações aprovadas pela Conitec:

- Emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, conforme Protocolo do Ministério da Saúde (93).
- Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância (24).

Assim, considerando que a proposta de preço descrita no presente dossiê será aplicada a todos os pacientes elegíveis a emicizumabe (ou seja, incluindo também os pacientes com inibidores e refratários ao tratamento de imunotolerância), o “Caso amplo” da presente análise irá considerar também os pacientes elegíveis ao tratamento com emicizumabe segundo o protocolo vigente (12). O objetivo desta análise é avaliar o impacto da proposta comercial de maneira mais ampla no orçamento do Ministério da Saúde, vale destacar que esta população só será considerada no “Caso amplo”.

Desta maneira, projeta-se que em 2024, existam 636 pacientes elegíveis ao tratamento com emicizumabe no Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (12), conforme demonstrado na **Tabela 69**.

Tabela 69. Projeção de pacientes em tratamento com emicizumabe em 2024

Parâmetro	Pacientes	Racional
Pacientes refratários ao tratamento de imunotolerância	158	158 pacientes em uso de emicizumabe ^a
Pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII	478	Pacientes com inibidores ativos em uso de agentes de <i>bypass</i> (527) ^b , Excluindo os pacientes 0-6 anos (90,73%) ^c = 527 * 90,73%
Pacientes elegíveis ao tratamento com emicizumabe em 2024	636	= 478 + 158

- a. FBH (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA) 2024 (37), **Figura 44**;
- b. FBH (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA) 2024 (37), **Figura 45**;
- c. Considera-se que os pacientes entre 0 e 6 anos já estão sendo contabilizados pelo modelo. Segundo proporção da população masculina IBGE 2024 (43), 90,73% da população brasileira masculina possui 7 anos ou mais.



Figura 44. População em uso de emicizumabe

Fonte: FBH 2024 (37).

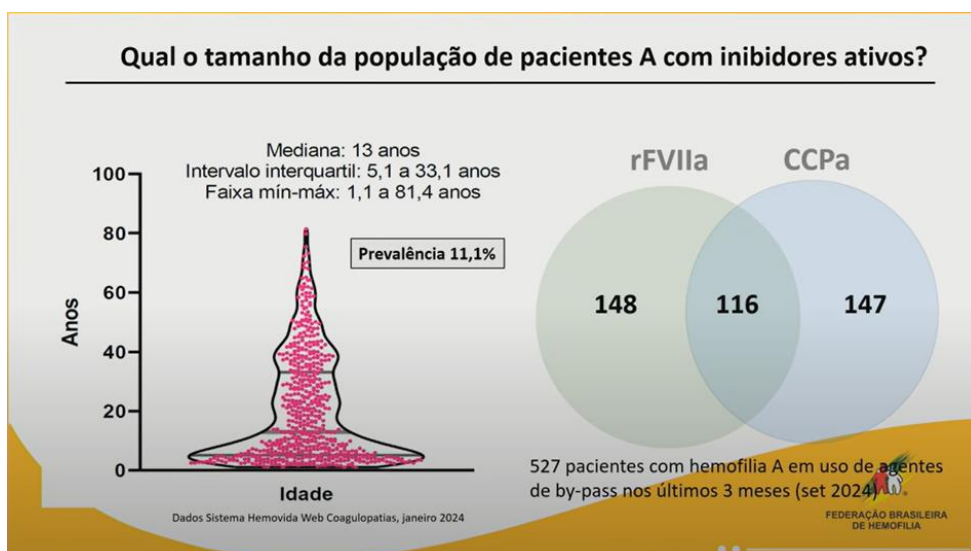


Figura 45. Qual o tamanho da população de pacientes A com inibidores ativos

Fonte: FBH 2024 (37).

Em relação ao peso destes pacientes, considera-se o peso médio de 43,04 kg em 2024, conforme relatado na **Figura 46**.

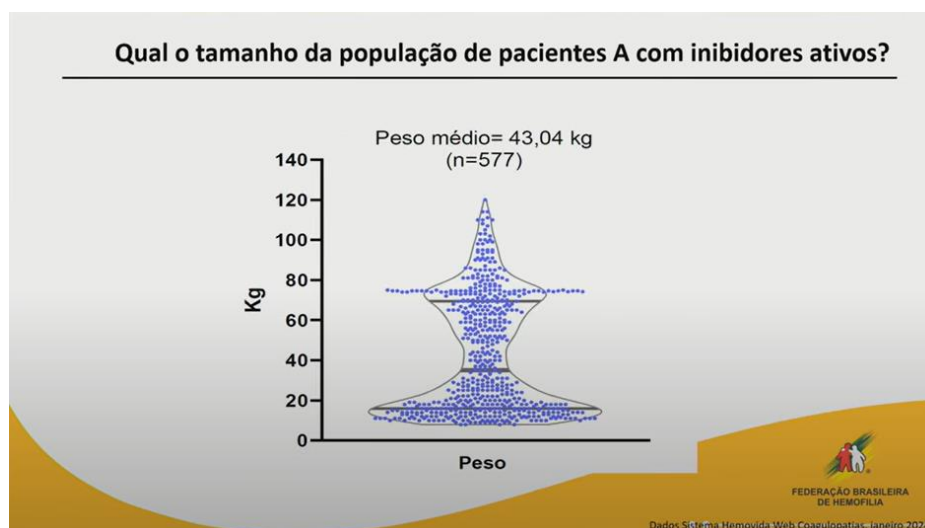


Figura 46. Qual o tamanho da população de pacientes A com inibidores ativos? (Peso)

Fonte: FBH 2024 (37).

Desta maneira, a **Tabela 70** projeta a quantidade de pacientes com inibidores, elegíveis ao protocolo de uso de emicizumabe vigente (12), durante o horizonte de tempo avaliado pelo modelo.

Tabela 70. Pacientes com inibidores no ano zero do modelo elegíveis a emicizumabe no protocolo vigente

	2024	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes	636	659	671	683	695	708
Peso médio	43,0	47,4	52,3	57,0	60,1	63,1

Obs.: Foi adotada uma taxa de crescimento populacional de 1,8% ano, conforme descrito no **item 8.2.5.1**; Fonte: FBH 2024 (37) e IBGE 2010 (17).

Desta maneira, a **Tabela 71** apresenta a projeção de pacientes avaliada no caso amplo.

Tabela 71. Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto

Cenário	Profilaxia	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário atual	Profilaxia EMI (c/ inibidor no ano 0)*	659	671	683	695	708
	Profilaxia EMI (s/ inibidor)	0	0	0	0	0
	Profilaxia EMI (c/ inibidor)	60	130	177	229	260
	Profilaxia FVIII	577	620	688	754	842
	Total de pacientes	1.296	1.421	1.548	1.677	1.809
Cenário proposto	Profilaxia EMI (c/ inibidor no ano 0)*	659	671	683	695	708
	Profilaxia EMI (s/ inibidor)	441	537	636	745	863
	Profilaxia EMI (c/ inibidor)	23	42	57	67	71
	Profilaxia FVIII	173	170	172	170	168
	Total de pacientes	1.296	1.421	1.548	1.677	1.809

* Considerado apenas no caso amplo, ou seja, inclui pacientes com inibidores no ano 0, tratados pelo protocolo vigente (12). Fonte: Elaboração própria.

A tabela completa da projeção populacional dos pacientes por tipo de profilaxia, por ano,

cenário e idade é apresentada no **Apêndice 7**.

8.3 Parâmetros de custos do modelo

Os custos avaliados no modelo de impacto orçamentário seguem o mesmo racional descrito para o modelo de custo-utilidade, sendo:

- Taxa de sangramentos anualizada: Descrito na **Seção 7.3.1**.
- Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos): Descrito na **Seção 7.4.1**.
- Custos Relacionados a Eventos Adversos (EAs): Não avaliado no modelo de impacto orçamentário.
- Custos de artroplastia e hospitalizações: Não avaliado no modelo de impacto orçamentário.

A tabela completa do custo anual por peso dos pacientes é mostrada no **Apêndice 5**.

8.4 Análise de sensibilidade determinística

Com o objetivo de minimizar as incertezas e testar a robustez do modelo, uma análise determinística foi realizada na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes.

8.5 Resultados

8.5.1 Caso base

De acordo com as premissas adotadas no modelo, estima-se que a incorporação de emicizumabe profilático na presente proposta gere um impacto no orçamento de aproximadamente R\$ 81 milhões no 1º ano e de aproximadamente R\$ 144 milhões no 5º ano, acumulando R\$ 526 milhões ao longo de 5 anos (**Tabela 72 e Figura 47**).

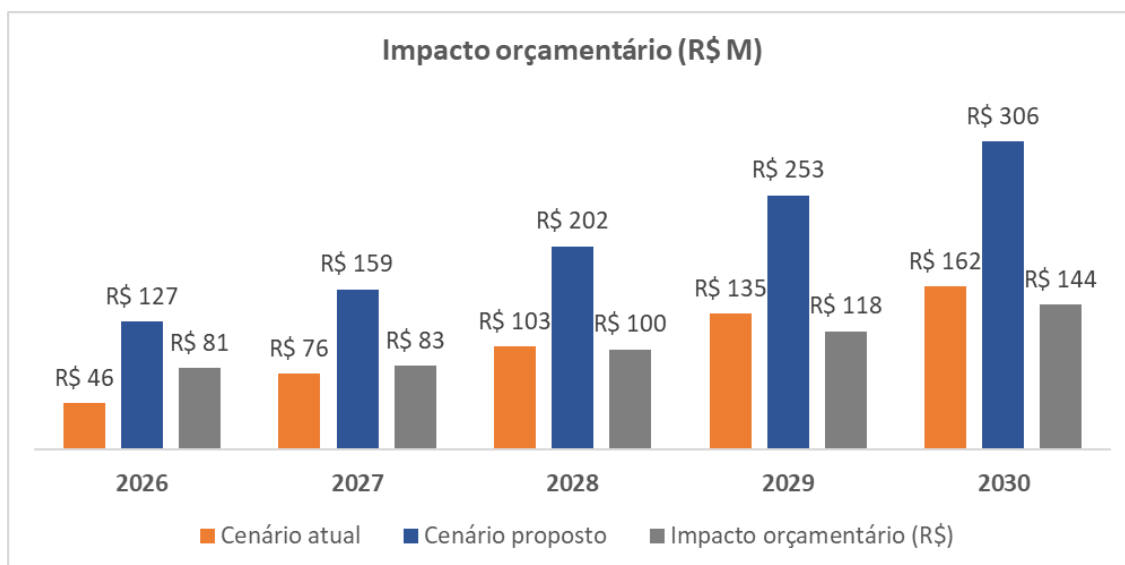


Figura 47. Resultados do caso base (em R\$ milhões)

Fonte: Elaboração própria

Tabela 72. Resultados do caso base (em R\$ milhões)

Cenário	Tipo de custo	2026	2027	2028	2029	2030	Total 5 anos
Cenário atual	Profilaxia EMI	R\$ 18	R\$ 43	R\$ 64	R\$ 89	R\$ 108	R\$ 322
	Profilaxia FVIII	R\$ 19	R\$ 21	R\$ 25	R\$ 30	R\$ 35	R\$ 130
	Manejo sangramento FVIIar	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 1	R\$ 1	R\$ 1	R\$ 4
	Manejo sangramento FVIII	R\$ 10	R\$ 11	R\$ 13	R\$ 15	R\$ 18	R\$ 66
	Total	R\$ 46	R\$ 76	R\$ 103	R\$ 135	R\$ 162	R\$ 522
Cenário proposto	Profilaxia EMI	R\$ 118	R\$ 150	R\$ 192	R\$ 241	R\$ 294	R\$ 995
	Profilaxia FVIII	R\$ 5	R\$ 5	R\$ 6	R\$ 7	R\$ 7	R\$ 30
	Manejo sangramento FVIIar	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 1
	Manejo sangramento FVIII	R\$ 4	R\$ 4	R\$ 4	R\$ 5	R\$ 5	R\$ 22
	Total	R\$ 127	R\$ 159	R\$ 202	R\$ 253	R\$ 306	R\$ 1.048
Impacto orçamentário		R\$ 81	R\$ 83	R\$ 100	R\$ 118	R\$ 144	R\$ 526

Fonte: Elaboração própria.

Os detalhadas da análise de impacto orçamentário são demonstradas no **Apêndice 8**.

8.5.2 Caso base - Análise de sensibilidade

A avaliação da sensibilidade dos resultados revelou uma coerência significativa com o caso-base. A análise foi conduzida com base no impacto médio anual ao longo de 5 anos. O valor do caso-base é uma média de R\$ 105,2 milhões por ano, e os fatores que mais impactam nesse valor são a taxa de incidência de inibidores e a porcentagem de pacientes graves com FVIII entre 1 e 2% (**Figura 48**). O **Apêndice 9** descreve os resultados dos cenários avaliados na análise de sensibilidade nos 5 anos de horizonte temporal.

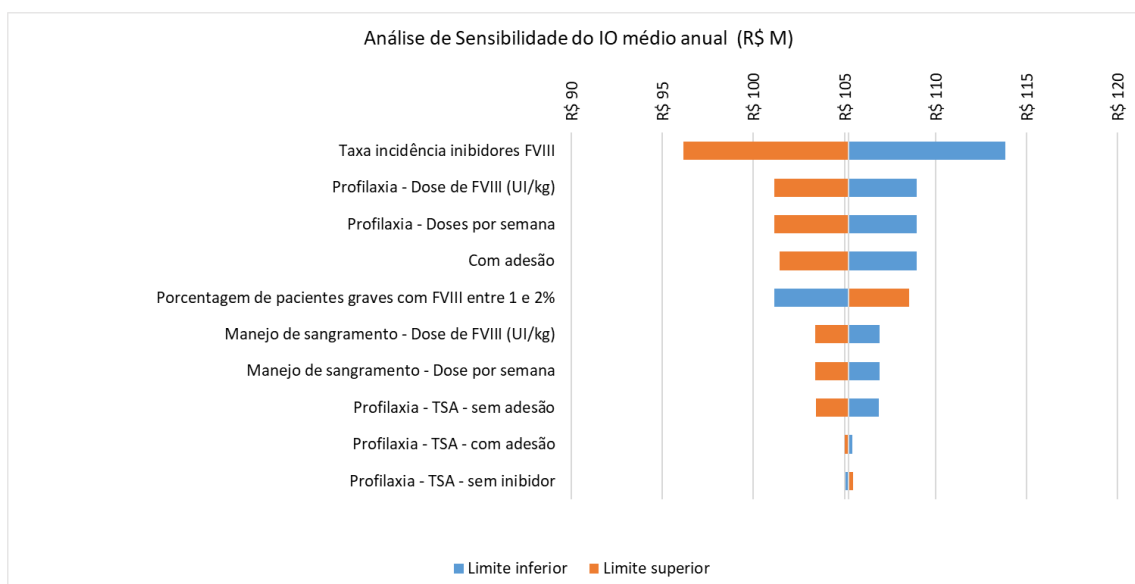


Figura 48. Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade

Fonte: Elaboração própria.

8.5.3 Caso amplo - Considerando demais indicações incorporadas de emicizumabe, ou seja, pacientes com inibidores do FVIII no início do modelo

Esta análise avalia a proposta comercial ofertada de maneira mais ampla, ou seja, incluindo os pacientes com inibidores do FVIII no ano zero do modelo que realizam tratamento com emicizumabe através do Protocolo de Uso vigente (12). Assim, estima-se que a incorporação de emicizumabe profilático aos pacientes sem inibidores com a presente proposta comercial leve a uma economia ao longo dos cinco anos de análise, iniciando em -R\$ 38 milhões no 1º ano (-6% vs. cenário atual), até -R\$ 26 milhões no 5º ano (-3% vs. cenário atual), acumulando -R\$ 204 milhões ao longo de 5 anos (-5% vs. cenário atual, **Tabela 73 e Figura 49**).

Tal resultado se dá, pois, a proposta comercial presente neste dossiê se estenderá aos pacientes com inibidores que já estão em tratamento com emicizumabe pelo SUS (12). Neste quesito, projeta-se que em 2026 haverá 659 pacientes com inibidores tratados pelo protocolo vigente de uso emicizumabe (12) com um peso médio de 47,4 kg, tendo assim um custo anual de tratamento de R\$ 581 milhões de reais pelo preço do contrato vigente (35). Contudo, considerando a presente proposta comercial, o custo anual de tratamento destes pacientes passará a R\$ 462 milhões, ou seja -R\$119 milhões (-20,5%).

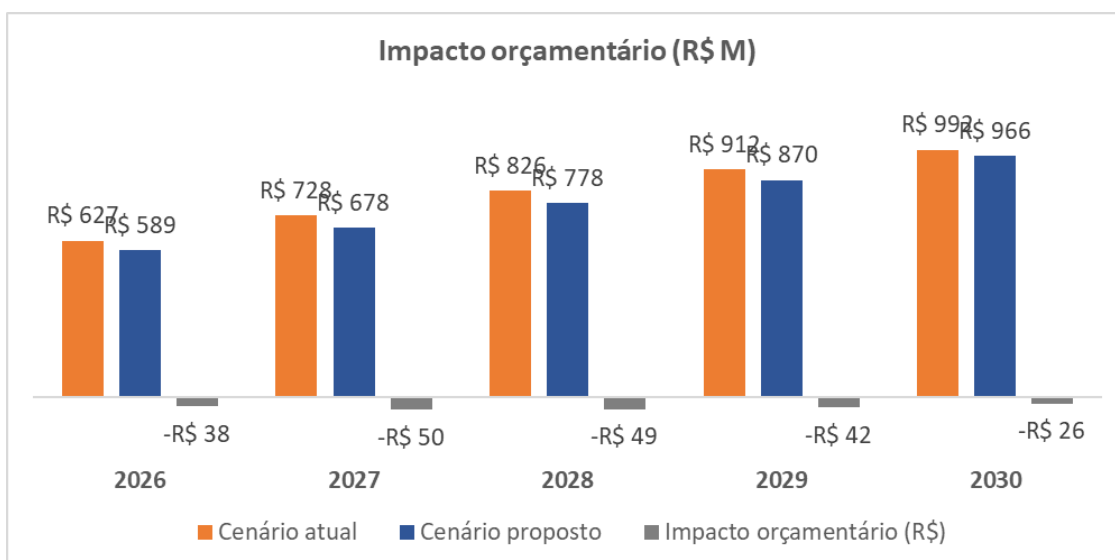


Figura 49. Resultados do caso amplo (em R\$ milhões)

Fonte: Elaboração própria

Tabela 73. Resultados do caso amplo (em R\$ milhões)

Cenário	Tipo de custo	2026	2027	2028	2029	2030	Total 5 anos
Cenário atual	Profilaxia EMI (c/ inibidor no ano 0)	R\$ 581	R\$ 652	R\$ 724	R\$ 777	R\$ 830	R\$ 3.564
	Profilaxia EMI (s/ inibidor no ano 0)*	R\$ 18	R\$ 43	R\$ 64	R\$ 89	R\$ 108	R\$ 322
	Profilaxia FVIII	R\$ 19	R\$ 21	R\$ 25	R\$ 30	R\$ 35	R\$ 130
	Manejo sangramento FVIIar	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 1	R\$ 1	R\$ 1	R\$ 4
	Manejo sangramento FVIII	R\$ 10	R\$ 11	R\$ 13	R\$ 15	R\$ 18	R\$ 66
	Total	R\$ 627	R\$ 728	R\$ 826	R\$ 912	R\$ 992	R\$ 4.086
Cenário proposto	Profilaxia EMI (c/ inibidor no ano 0)	R\$ 462	R\$ 519	R\$ 575	R\$ 618	R\$ 660	R\$ 2.833
	Profilaxia EMI (s/ inibidor no ano 0)**	R\$ 118	R\$ 150	R\$ 192	R\$ 241	R\$ 294	R\$ 995
	Profilaxia FVIII	R\$ 5	R\$ 5	R\$ 6	R\$ 7	R\$ 7	R\$ 30
	Manejo sangramento FVIIar	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 1
	Manejo sangramento FVIII	R\$ 4	R\$ 4	R\$ 4	R\$ 5	R\$ 5	R\$ 22
	Total	R\$ 589	R\$ 678	R\$ 778	R\$ 870	R\$ 966	R\$ 3.881
Impacto orçamentário		-R\$ 38	-R\$ 50	-R\$ 49	-R\$ 42	-R\$ 26	-R\$ 204
		-6%	-7%	-6%	-5%	-3%	-5%

* Considera os pacientes que iniciam o modelo sem inibidores e realizam profilaxia com FVIII, mas desenvolvem inibidores e migram para a profilaxia com EMI.

** Considera os pacientes que iniciam o modelo sem inibidores e realizam profilaxia com FVIII, mas desenvolvem inibidores e migram para a profilaxia com EMI; somados aos pacientes que iniciam o modelo sem inibidores e realizam profilaxia com EMI, segundo a curva de adoção.

Fonte: Elaboração própria.

Os detalhadas da análise de impacto orçamentário são demonstradas no **Apêndice 8**.

8.6 Conclusão da análise de impacto orçamentário

O presente estudo avaliou o impacto orçamentário da incorporação de emicizumabe no tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento.

No cenário base, considerando apenas os pacientes sem inibidores, o presente modelo apresentou um resultado de impacto orçamentário de R\$ 81 milhões no 1º ano e de aproximadamente R\$ 144 milhões no 5º ano, acumulando um acréscimo de R\$ 526 milhões ao longo de 5 anos.

Por outro lado, também foi realizada uma análise mais ampla, considerando o impacto total da proposta ofertada no orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados; uma vez que, a condição comercial descrita neste dossiê abrangerá também os pacientes com inibidores em tratamento pelo Protocolo de Uso vigente (Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (12)). Desta forma, considerando que toda a população que terá indicação ao emicizumabe desfrutará da mesma condição comercial (ou seja, os pacientes da indicação pleiteada e aqueles da indicação já incorporada (12)), a presente proposta representa uma oportunidade de economia ao longo de 5 anos, iniciando em -R\$ 38 milhões no 1º ano (-6% vs. cenário atual), até -R\$ 26 milhões no 5º ano (-3% vs. cenário atual), acumulando -R\$ 204 milhões ao longo de 5 anos (-5% vs. cenário atual).

Tal resultado se dá, pois, a proposta comercial presente neste dossiê se estenderá aos pacientes com inibidores que já estão em tratamento com emicizumabe pelo SUS (12). Neste quesito, projeta-se que em 2026 haverá 659 pacientes com inibidores tratados pelo protocolo vigente de uso emicizumabe (12) com um peso médio de 47,4 kg, tendo assim um custo anual de tratamento de R\$ 581 milhões de reais pelo preço do contrato vigente (35). Contudo, considerando a presente proposta comercial, o custo anual de tratamento destes pacientes passará a R\$ 462 milhões, ou seja, uma economia apenas no primeiro ano de -R\$119 milhões (-20,5%).

Por fim, pode-se concluir que, a incorporação de emicizumabe representa uma oportunidade de melhoria significativa do cuidado dos pacientes pediátricos com hemofilia A, mantendo a eficiência orçamentária do SUS.

9 CONCLUSÃO

O presente dossiê avaliou a eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário da incorporação de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes pediátricos com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do Fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento, na perspectiva do SUS em comparação com concentrado de FVIII (atual tratamento disponível (4)).

Esta nova proposta de submissão de emicizumabe para pacientes sem inibidores foi reestruturada levando em conta a última avaliação da Conitec (1) e as principais necessidades levantadas pelos atores envolvidos no cuidado da HA. Resultando assim em uma nova proposta comercial, uma nova população pleiteada focada nos pacientes com maior necessidade clínica, novos estudos incluídos e modelos econômicos reformulados com parâmetros que refletem a realidade brasileira.

Sobre a condição clínica, a hemofilia A é um distúrbio hemorrágico raro resultado de mutações no gene F8 localizado no cromossomo X (Xq28) (13). Tais mutações impactam a cascata de coagulação sanguínea e o estancamento de hemorragias que, como consequência, deixa os pacientes ficam expostos a sangramentos frequentes que podem levar a sequelas ou à morbidade do paciente (13,14). No quesito epidemiologia, o subgrupo de pacientes abordado neste dossiê representa 5,2% da população com hemofilia A, isto é, 615 pacientes com peso médio de 16 kg (15,16).

Por conta da gravidade da doença, é recomendado o início da profilaxia logo após o diagnóstico da HA (18), contudo, este não é o cenário atual dos pacientes pediátricos brasileiros. Por conta da dificuldade de acesso venoso (2), tais pacientes iniciam a profilaxia tardiamente e/ou possuem baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII. Sobre esta questão, estudo identificou que pacientes tiveram diagnóstico aos 1,74 anos, contudo iniciaram a profilaxia apenas aos 3,8 anos (3); para agravar esta situação, a profilaxia não é iniciada na dose ideal, uma vez que ela é escalonada progressivamente até a dose planejada (4); além disso, a infusão IV dificulta a adesão, segundo estudo brasileiro, 54% dos pacientes não são aderentes à profilaxia com concentrado de FVIII (5).

A não realização da profilaxia aumenta o risco de hemorragias frequentes e graves, expondo tais pacientes à progressão da morbidade, a emergências médicas e a cirurgias (7,18). Neste quesito, dois estudos brasileiros avaliaram casos de hemorragia intracraniana (HIC) em

diferentes perfis de pacientes com hemofilia; um deles reportou que 8,7% dos pacientes tiveram casos de HIC, totalizando 35 pacientes com 8 casos cirúrgicos, 3 casos de óbito e 3 casos de sequelas (19); e o outro estudo identificou que casos de HIC ocorreram em 18% dos pacientes avaliados (3). Além disso, destacam-se o risco de desenvolvimento de síndrome compartimental pós punção (aumento crítico da pressão sanguínea num determinado membro, sendo necessário intervenção cirúrgica e tratamentos imediatos para evitar sequelas permanentes (20)) e a artropatia hemofílica (degradação da cartilagem devido a sucessivos sangramentos em uma mesma articulação (21,22)), que são outros impactos que levam à dor, à necessidade de procedimentos clínicos e cirúrgicos e à redução da mobilidade.

Quanto ao impacto na qualidade de vida, o controle inadequado de sangramentos afeta diretamente o desenvolvimento das crianças durante a primeira infância, levando-as à abstenção escolar, no qual estudo brasileiro mostra que 28% não frequentam escola e 37% precisam faltar às aulas por problemas relacionados à hemofilia (23). Além disso, na perspectiva dos cuidadores, estudo brasileiro demonstra que 49% precisaram interromper suas atividades laborais para cuidar das crianças (23).

Vale ressaltar que a dificuldade para realizar a profilaxia com concentrado de FVIII não é uma questão de opção do paciente, cuidador ou médico, mas acontece principalmente por conta da anatomia das crianças que dificulta a infusão IV (veias de calibre menor e gordura subcutânea (2)) e da alta frequência de infusões IV necessárias (3 a 4x/semana (4)), podendo levar à necessidade de uso de cateter venoso central que possui risco atrelado a risco de infecções severas. Portanto, reforça-se a situação atual de vulnerabilidade dos pacientes pediátricos principalmente durante a primeira infância, e a necessidade de novas opções terapêuticas para o cuidado dos pacientes pediátricos com HA.

Emicizumabe é um anticorpo biespecífico indicado para a profilaxia da HA, possuindo via de administração subcutânea e posologia em fase de manutenção a cada 1, 2 ou 4 semanas (10). Tais características favorecem a adesão à profilaxia e permite, seu início logo após o diagnóstico (9,11), visando assim um tratamento profilático precoce, preventivo, efetivo e com menos riscos que o concentrado de FVIII. No Brasil, emicizumabe é utilizado no SUS desde 2019 (24), e atualmente está disponível para tratamento de pacientes com inibidores (12). Já no cenário internacional, agências de ATS e protocolo internacional recomendam o uso de emicizumabe para pacientes sem inibidores, como CDA-AMC, NHS, MSAC, HAS, Pharmac, AEMPS, Federação Mundial de Hemofilia (18,25–32). Além disso, emicizumabe já é amplamente utilizado no cenário

internacional para o tratamento da HA sem inibidores, incluindo países como Argentina, Chile, Colômbia e Uruguai (33).

A revisão da literatura do medicamento na população-alvo deste dossiê encontrou 5 publicações de estudos clínicos e 10 publicações de estudos observacionais, dentre estudos base e complementares. Tais evidências demonstraram o perfil de eficácia e segurança de emicizumabe tanto em ambiente controlado quanto em mundo real, nas 3 posologias de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W), sustentada durante 4,75 anos (34), em diferentes perfis etários (lactentes ≤ 12 meses, crianças < 12 anos, jovens e adultos ≥ 12 anos) e em diferentes perfis de tratamento prévio (pacientes não tratados previamente, pacientes minimamente tratados, pacientes que realizavam profilaxia com concentrado de FVIII).

Dentre estas evidências, estudo pivotal fase 3b (9) demonstrou 0,4 sangramentos/ano nos pacientes tratados com emicizumabe, dos quais 100% de pacientes não tiveram sangramentos espontâneos, 94,5% de pacientes não tiveram sangramentos nas articulações e não houve casos de sangramentos intracranianos. Além disso, estudo fase 3 (6) avaliou pacientes com HA sem inibidores com ao menos 12 anos de idade, e identificou que o grupo que não realizou profilaxia teve uma TSA de 38,2, enquanto que o grupo tratado com emicizumabe tiveram uma TSA de 1,5 e 1,3 (Q1W e Q2W, respectivamente, $p < 0,001$). Ademais, houve uma queda na TSA de -68% dos pacientes tratados com emicizumabe vs. concentrado de FVIII (emicizumabe: 1,5; concentrado de FVIII: 4,8; $p < 0,001$).

Em relação ao aspecto econômico, a Roche apresenta uma proposta de preço de R\$ 188,84/mg de emicizumabe (-20,5% vs. preço atual do contrato com Ministério da Saúde, -58,8% vs. PMVG 18% (95)), visando assim tratar mais pacientes, mantendo a sustentabilidade orçamentária.

Considerando apenas a indicação pleiteada (pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento), o modelo econômico aponta um incremento orçamentário de R\$ 526 milhões acumulado em 5 anos

Por outro lado, também foi realizada uma análise mais ampla, considerando o impacto total da proposta ofertada no orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados; uma vez que, a condição comercial descrita neste dossiê abrangerá também os pacientes com

inibidores em tratamento pelo Protocolo de Uso vigente (Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (12)). Desta forma, considerando que toda a população que terá indicação ao emicizumabe desfrutará da mesma condição comercial (ou seja, os pacientes da indicação pleiteada e aqueles da indicação já incorporada (12)), a presente proposta representa uma oportunidade de economia ao longo de 5 anos, iniciando em -R\$ 38 milhões no 1º ano (-6% vs. cenário atual), até -R\$ 26 milhões no 5º ano (-3% vs. cenário atual), acumulando -R\$ 204 milhões ao longo de 5 anos (-5% vs. cenário atual).

Tal resultado se dá, pois, a proposta comercial presente neste dossiê se estenderá aos pacientes com inibidores que já estão em tratamento com emicizumabe pelo SUS (12). Neste quesito, projeta-se que em 2026 haverá 659 pacientes com inibidores tratados pelo protocolo vigente de uso emicizumabe com um peso médio de 47,4 kg (12,37), tendo assim um custo anual de tratamento de R\$ 581 milhões de reais pelo preço do contrato vigente (35). Contudo, considerando a presente proposta comercial, o custo anual de tratamento destes pacientes passará a R\$ 462 milhões, ou seja, uma economia apenas no primeiro ano de -R\$119 milhões (-20,5%). Por fim, pode-se concluir que, a presente proposta comercial permitirá beneficiar mais pacientes com emicizumabe, mantendo a sustentabilidade orçamentária.

Para concluir, nota-se que, no cenário atual, pacientes pediátricos com hemofilia A sem inibidores se encontram em situação de vulnerabilidade, principalmente pelo início tardio da profilaxia e/ou à baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII. A não realização da profilaxia os expõe à progressão da morbidade, emergências médicas e cirurgias, e afeta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Desta maneira, a presente proposta de expansão da indicação de emicizumabe para este subgrupo de pacientes visa a realização do tratamento profilático precoce, preventivo e efetivo; assim possibilitando beneficiar mais pacientes com emicizumabe, mantendo a sustentabilidade orçamentária.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - MEDICAMENTO - nº 840 - Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. 2023. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_final_emicizumabe_sem-inibidor-12a_hemofilia_840_2023.pdf. Acesso em Jan/25
2. Bennett J, Cheung M. Intravenous access in children. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2020;30(6):224–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172222030055X>
3. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, Antunes S V, Villaca PR, Young NL, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the São Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017 Sep;23(5):682–8.
4. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave. 2022.
5. Guedes VG, Corrente JE, Farrugia A, Thomas S, Wachholz PA, de Oliveira Vidal EI. Comparing objective and self-reported measures of adherence in haemophilia. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):821–30.
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug;379(9):811–22.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de hemofilia – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.
8. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017 Oct;179(2):298–307.
9. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*. 2024 Apr;143(14):1355–64.
10. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Hemcibra® (emicizumabe) – Bula para profissionais de saúde. 2024. Available from: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/hemcibra/Hemcibra_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: Jan/25
11. Mahajerin A, Khairnar R, Meyer CS, Abbass IM, Wang R, Lee L, et al. Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis. *Blood* [Internet]. 2020;136:13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118701110>
12. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com

hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea. 2024.

13. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May;7:24.
14. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* (London, England). 2016 Jul;388(10040):187–97.
15. Ministério da Saúde. Solicitação de Acesso à Informação - Plataforma “Fala.BR” - Protocolo NUP nº 25072.059590/2024-40.
16. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2023. 2024.
17. IBGE - Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2010. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. Acessado em: Jan/25
18. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1–158.
19. Antunes S V, Vicari P, Cavalheiro S, Bordin JO. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia*. 2003 Sep;9(5):573–7.
20. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015 Dec;12(4):237–41.
21. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2112–21.
22. Tlacuilo-Parra A, Villela-Rodriguez J, Garibaldi-Covarrubias R, Soto-Padilla J, Orozco-Alcala J. Functional independence score in hemophilia: a cross-sectional study assessment of Mexican children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):394–7.
23. Veja Saúde. Um retrato da hemofilia no Brasil. 2022. Disponível em: <https://acaioresponsavel.org.br/index/wp-content/uploads/2022/05/um-retrato-da-hemofilia-no-brasil.pdf>. Acesso em Jan/25.
24. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 62, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2019. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portariasctie_62_2019.pdf. Acesso em Jan/25.
25. CDA-AMC. CADTH Reimbursement Recommendation. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf. Acesso em: Jan/25.
26. NHS. Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with->

- severe-congenital-haemophilia-a-without-factor-viii-inhibitors-all-ages/. Acesso em: Jan/25
27. NHS. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>. Acesso em: Jan/25
 28. MSAC. Application No. 1579 – Emicizumab for routine prophylaxis to prevent or reduce frequency of bleeding episodes in patients with haemophilia A without factor VIII inhibitors. 2019. Available from: <https://www.msac.gov.au/applications/1579>. Acesso em: Jan/25
 29. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - emicizumab. 2019. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra_summary_ct17765.pdf. Acesso em: Jan/25
 30. HAS. AVIS SUR LES MEDICAMENTS - emicizumab. 2024. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20788_HEMLIBRA_PIS_INS_AvisDef_CT20788.pdf. Acesso em: Jan/25
 31. Pharmac. Decision to widen access to medicines for severe haemophilia A and multiple sclerosis. 2023. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-09-04-decision-to-widen-access-to-medicines-for-severe-haemophilia-a-and-multiple-sclerosis>. Acesso em: Jan/25
 32. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII y en hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. 2024. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emicizumab-Hemlibra-hemofilia-A-v2.pdf>. Acesso em: Jan/25
 33. WFH. Report on the Annual Global Survey 2023. 2024. Available from: <https://wfh.org/research-and-data-collection/annual-global-survey/>. Acesso em: Jan/25
 34. Mahlangu J, Jiménez-Yuste V, Ventriglia G, Niggli M, Barlera S, Hermans C, et al. Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Feb;8(2):102364.
 35. Ministério da Saúde. CONTRATO N° 317/2024 - Processo n° 25000.037987/2024-24. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-317-2024-processo-no-25000-037987-2024-24>. Acessado em: Jan/25
 36. Looby A, Dymond A, Green W, Wentzel H, Malottki K. Uncertainties in evaluating the health-related quality of life and disease burden of people with rare diseases and their caregivers in NICE HST submissions. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2024;19(1):391. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03382-9>
 37. Federação Brasileira de Hemofilia. 5º Juntos pela Hemofilia | Federação Brasileira de

- Hemofilia. 2024. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/vPjA9Cm7OB0?si=fcj0UmrPiJlbqS7K&t=23406>. Acesso em Jan/25.
38. Unidos pela Hemofilia. A Hemofilia. Disponível em: <https://www.unidospelahemofilia.pt/>. Acesso em Jan/25.
 39. Pfrepper C, Ettingshausen CE, Klamroth R, Oldenburg J, Olivieri M. Expert Opinion for Defining a Severe Bleeding Phenotype to Guide Prophylaxis in Patients with Nonsevere Hemophilia. *Hamostaseologie*. 2024 Nov;
 40. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):192–8.
 41. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):85–96.
 42. Ministério da Saúde. Hemovida Web – Coagulopatias. Disponível em: <http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br/>. Acesso em: Jan/25.
 43. IBGE - Projeções da População. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acessado em Jan/25
 44. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2022. 2023.
 45. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2021. 2022.
 46. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2020. 2021.
 47. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2019. 2020.
 48. Mannucci PM, Kessler CM, Germini F, Nissen F, Ofori-Asenso R, Brocchieri C, et al. Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. *Haemophilia*. 2023 Jul;29(4):954–62.
 49. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD. Hemophilia in a Changing Treatment Landscape. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Jun;33(3):409–23.
 50. McCall M, Koerner P, Miller R, Radi M. Comparison of extended to standard half-life recombinant factor VIII therapy in patients with hemophilia A on prophylactic therapy. Vol. 8, *Journal of Drug Assessment*. 2019. p. 46–7.

51. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus.* 2014 Jul;12(3):314–9.
52. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Rev.* 2021 Nov;50:100852.
53. Hartman JH, Baker J, Bena JF, Morrison SL, Albert NM. Pediatric Vascular Access Peripheral IV Algorithm Success Rate. *J Pediatr Nurs.* 2018;39:1–6.
54. Schneider NB, de Araujo CLP, Godoy Dos Santos HW, Lima S, Falavigna M, Pachito DV. Epidemiology, patient journey and unmet needs related to hemophilia in Brazil: a scoping review with evidence map. *Hematol Transfus cell Ther.* 2024;46(4):533–41.
55. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia.* 2005 Sep;11(5):452–8.
56. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus.* 2019 Sep;17(5):378–84.
57. Şebnem Kader, Pınar Gökçe Reis, Mehmet Mutlu, Yakup Aslan, Erol Erduran, Uğur Yazar. A newborn with moderate hemophilia A with severe intracranial and extracranial hemorrhage: A case report. 2017. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal* (2017) 44 (3).
58. Lassandro G, Amoruso A, Palladino V, Palmieri VV, Giordano P. The risk of venipuncture in newborn with severe hemophilia: Case report of a large elbow hemorrhage and literature review of compartment syndrome. *Hematol Rep.* 2021 Jun;13(2):8967.
59. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, Palmer B, Collins PW, Stephensen D, et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. *Haemophilia.* 2019 Mar;25(2):205–12.
60. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr.* 1999 Dec;158 Suppl:S166–70.
61. Akretche N and Nemmar R. Evaluation of Hemophilic Arthropathy in Children in Algiers Center. *Acta Scientific Medical Sciences* 6.6 (2022):269-276.
62. Hassab et al. Quality of life and clinical assessment of joint health in children with hemophilic arthropathy. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation* (2022) 49:22.
63. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007 Aug;357(6):535–44.
64. Chung SW, Seo YJ, You CW, Chun TJ, Jung KJ, Kim JH. A Combined Ultrasonographic and Conventional Radiographic Assessment of Hemophilic Arthropathy. *Indian J Hematol blood Transfus an Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* 2017 Sep;33(3):380–8.

65. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:941–57.
66. Gomes T et al. Reabilitação na Artropatia Hemofílica. 2018. Faculdade de Medicina Lisboa. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42595/1/TeresaCGomes.pdf>. Acesso em: Jan/25.
67. Pathak N, Munger AM, Charifa A, Laskin WB, Bisson E, Kupfer GM, et al. Total knee arthroplasty in hemophilia A. Vol. 6, *Arthroplasty today*. United States; 2020. p. 52–58.e1.
68. G1. Paciente espera há 10 anos por cirurgia de joelho no Into. 2023. Available from: <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2023/04/06/paciente-espera-ha-10-anos-por-cirurgia-de-joelho-no-into.ghml>. Acesso em: Jan/25
69. Trindade GC, Viggiano LG de L, Brant ER, Lopes CA de O, Faria ML de, Ribeiro PHN de S, et al. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus cell Ther*. 2019;41(4):335–41.
70. Fornari A, Antonazzo IC, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, et al. The psychosocial impact of haemophilia from patients' and caregivers' point of view: The results of an Italian survey. *Haemophilia* [Internet]. 2024 Mar 1;30(2):449–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14926>
71. Rede Nacional Primeira Infância (RNPI). Guia para elaboração do Plano Municipal Pela Primeira Infância. ANDI Comunicação e Direitos. - 4ª ed. - Brasília, DF: ISBN 978-65-992607-2-8.
72. Villaça PR, Carneiro JDA, D'Amico EA, Blanchette V, Brandão LR, Cassis FRMY, et al. Process and experience of cross-cultural adaptation of a quality of life measure (CHO-KLAT) for boys with haemophilia in Brazil. *Haemophilia*. 2013 Nov;19(6):861–5.
73. Câmara dos Deputados. Mães de pessoas com deficiência ou doenças raras pedem programas públicos de apoio. 2022. Available from: <https://www.camara.leg.br/noticias/919254-maes-de-pessoas-com-deficiencia-ou-doencas-raras-pedem-programas-publicos-de-apoio>. Acesso em Jan/25.
74. Kim JY, Park SJ, You CW. Clinical Analysis of Hospitalized Patients with Hemophilia A: Single-hemophilia Treatment Center Experience in Korea over 10 years. *Blood Res*. 2021 Sep;56(3):141–9.
75. Thornburg CD, Carpenter S, Zappa S, Munn J, Leissinger C. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):568–74.
76. Ozelo MC, Antunes SV, Villaca PR, Oliveira LC, Pinto IS, Lorenzato CS, et al. Extended half-life recombinant factor VIII treatment of hemophilia A in Brazil: an expert consensus statement. *Hematol Transfus cell Ther*. 2024;46(1):36–41.
77. Magliano C, Pereira A, Fernandes R, Sato-Kuwabara Y, Loze P, Carlos N, et al. Statements

- about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel. *J Bras Econ Saúde* 2022;14(1):96-103.
78. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, Ljung R, Nolan B, Petrini P, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia*. 2015 Jul;21(4):444-50.
 79. Rodríguez-Calero MA, Blanco-Mavillard I, Morales-Asencio JM, Fernández-Fernández I, Castro-Sánchez E, de Pedro-Gómez JE. Defining risk factors associated with difficult peripheral venous Cannulation: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung* [Internet]. 2020;49(3):273-86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956320300091>
 80. Hacker MR, Page JH, Shapiro AD, Rich-Edwards JW, Manco-Johnson MJ. Central Venous Access Device Infections in Children With Hemophilia: A Comparison of Prophylaxis and Episodic Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2007;29(7). Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/fulltext/2007/07000/central_venous_access_device_infections_in.5.aspx
 81. Worthington T, Elliott TSJ. Diagnosis of central venous catheter related infection in adult patients. *J Infect* [Internet]. 2005 Nov 1;51(4):267-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.06.007>
 82. Soares BMD, Simeoni LA, de Almeida KJQ, de Souza JL, Mizusaki Imoto A, Swain Braverman M, et al. Factors Associated with Compliance with the Treatment Protocol and Mortality in Adults with Hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:2279-85.
 83. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103-10.
 84. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(9):809-18.
 85. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019 Dec;134(24):2127-38.
 86. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019 Jun;6(6):e295-305.
 87. Yang R, Wang S, Wang X, Sun J, Chuansumrit A, Zhou J, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Feb;6(2):e12670.
 88. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2023 Mar;10(3):e168-77.
 89. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A

without inhibitors. *Haemophilia*. 2019 Nov;25(6):979–87.

90. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 Apr;137(16):2231–42.
91. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Nov;6(8):e12837.
92. Mahlangu J. Emicizumab and unmet needs of patients with hemophilia a who are managed with replacement therapies. *Expert Rev Hematol*. 2024 Oct;17(10):741–8.
93. Ministério da Saúde. PORTARIA SECTICS/MS Nº 55, DE 5 DE OUTUBRO DE 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-n-55.pdf>. Acesso em Jan/25.
94. Mazurkiewicz Ł, Czernikiewicz K, Rupa-Matysek J, Gil L. Emicizumab: a novel drug in hemophilia A prophylaxis - a narrative review. *Expert Rev Hematol*. 2022 Oct;15(10):933–42.
95. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de preços de medicamentos. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em Jan/25
96. Kenet, G. et al. Emicizumab treatment in pediatric haemophilia A patients: >1 year safety based on real-world data from the pednet cohorts. *Res Pract Thromb Haemost* 5 (2021).
97. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020 Jul;26(4):631–6.
98. Higgins JC, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M. J.; Welch, V. A. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2021.
99. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Ministério da Saúde, 2021. 122 p. : il.
100. 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.
101. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
102. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
103. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an

emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.

104. van der Zwet K, de Kovel M, Motwani J, van Geet C, Nolan B, Glosli H, et al. Bleeding control improves after switching to emicizumab: Real-world experience of 177 children in the PedNet registry. *Haemophilia*. 2024 May;30(3):685-92.
105. Lee MW, Cheong MA, Ng HJ, Tien SL, Lam JCM. Real-world data on the use of emicizumab in patients with haemophilia A with and without inhibitors in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2023 Nov;52(11):580-9.
106. Levy-Mendelovich S, Greenberg-Kushnir N, Budnik I, Barg AA, Cohen O, Avishai E, et al. Emicizumab prophylaxis in infants: Single-centre experience. *Br J Haematol*. 2024 Apr;204(4):1375-82.
107. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Oct 1;191(2):282-90. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16964>
108. Barg AA, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Bashari D, Misgav M, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):383-91.
109. Lambert C, Meité N, Kouassi GK, Dohoma AS, Bognini Akou SA, Sanogo I, et al. Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2023;7(1):100033. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475037922022865>
110. Hassan E, Lancashire J, Motwani J. Emicizumab in previously untreated and minimally treated infants. Vol. 28, *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. England; 2022. p. e61-3.
111. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. *BMC Pediatr*. 2022 Aug;22(1):487.
112. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):213-20.
113. Food and Drug Administration. Human Gene Therapy for Hemophilia - Guidance for Industry. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/113799/download>. Acesso em Jan/25
114. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
115. Zhou ZY, Raimundo K, Patel AM, Han S, Ji Y, Fang H, et al. Model of Short- and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. *J Manag care Spec Pharm*. 2020 Sep;26(9):1109-20.

116. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de fator VIII da coagulação na imunotolerância para indivíduos com hemofilia A e inibidor do fator VIII da coagulação sanguínea. 2024.
117. IBGE - Tábuas Completas de Mortalidade. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>. Acesso em Jan/25
118. NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - Bula do profissional Novoseven (alfaheptacogúe ativado). 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3829?numeroProcesso=250000004989774>. Acessado em: Jan/25
119. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med. 1994 Oct;236(4):391-9.
120. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. Semin Hematol. 2016 Jan;53(1):10-9.
121. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin SY, et al. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia. Haemophilia. 2017 Mar;23(2):284-91.
122. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007 Aug;110(3):815-25.
123. Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, et al. Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample. Patient Prefer Adherence. 2021;15:1407-17.
124. Munawar Ali R, Abid M, Zafar S, Ali MS, Nadeem R, Ahmed R, et al. Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment. Cureus. 2023 Jul;15(7):e41410.
125. Ministério da Saúde. CONTRATO Nº 9/2024. Processo nº 25000.126400/2023-70 - 2º adendo. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-009-2024-processo-no-25000-126400-2023-70>. Acessado em: Jan/25
126. Ministério da Saúde. CONTRATO Nº 217/2023 - Processo nº 25000.039374/2023-41. 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-217-2023-processo-no-25000-039374-2023-41/ct-217-2023.pdf>. Acessado em: Jan/25
127. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em Jan/25
128. Ministério da Saúde. Portaria nº 503, de 08 de março de 2017. Aprova normas de

autorização de prótese total de joelho e de prótese total de quadril híbrida. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/normas_protesejoelho_quadrilhibrida.pdf/view. Acesso em Jan/25.

129. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos).
130. Mauskopf, J. A. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. Value Heal. 10, 336–347 (2007).

11 APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança do emicizumabe.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1	"emicizumab"[Supplementary Concept] OR "emicizumab" OR "hemlibra" OR "ace910" OR "ace-910" OR "emicizumab-kxwh" OR "ace 910" OR "rg 6013" OR "rg6013" OR "ro 5534262" OR "ro5534262"	106.662
#2	"Factor VIII"[Mesh] OR "Factor Eight" OR "Factor 8" OR "Thromboplastinogen" OR "Blood Coagulation Factor VIII" OR "Coagulation Factor VIII" OR "Hyatt-C" OR "HyattC" OR "Hyatt C" OR "Hyate-C" OR "HyateC" OR "Hyate C" OR "Factor VIII Coagulant Antigen" OR "Factor VIII Clotting Antigen" OR "Factor VIIIC" OR "F VIII-C" OR "F VIII C" OR "Factor 8 C" OR "Factor VIII Procoagulant Activity" OR "factor 8" OR "blood clotting factor 8" OR "recombinant blood clotting factor 8"	107.519
#3	"recombinant factor VIII N8"[Supplementary Concept] OR "N8 recombinant factor VIII" OR "N8 rFVIII" OR "turoctocog alfa" OR "NN7008" OR "recombinant"	534.414
#4	"F8 protein, human"[Supplementary Concept] OR "coagulation factor VIII, procoagulant component (hemophilia A) protein, human" OR "FVIII protein, human" OR "factor VIII, human" OR "coagulation factor VIII, human" OR "antihemophilic factor human" OR "Monoclante" OR "Recombinante" OR "Kogenate" OR "Bioclante" OR "Hemofil" OR "Hemophil" OR "Hemofil HM" OR "Hemofil M" OR "xyntha" OR "F8B protein, human" OR "octocog alfa" OR "BAY 81-8973" OR "Kovaltry" OR "Humate-P" OR "Kogenate FS"	1.499
#5	"BAX 855"[Supplementary Concept] OR "BAX-855" OR "adynovate" OR "rurioctocog alfa pegol" OR "(2S)-2-amino-6-(4-(1,3-bis(2-methoxyethylcarbamoxyloxy)propan-2-yloxy)butanoylamino)hexanoic acid" OR "damoctocog alfa pegol"	79
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	633.147
#7	#1 AND #6	2.646
#8	"prevention and control"[Subheading] OR "prevention and control" OR "preventive measures" OR "preventive therapy" OR "prophylaxis" OR "control" OR "prevention" OR "Prophylactic"	5.605.825
#9	#7 AND #8	732
Embase		
#1	'emicizumab'/exp OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'ch 5534262' OR 'ch5534262' OR 'emicizumab kxwh' OR 'emicizumab-kxwh' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262' OR 'emicizumab'	2.195
#2	'anti hemophilia factor'/exp OR 'anti hemophilia factor' OR 'antihaemophilic factor'/exp OR 'antihaemophilic factor' OR 'antihaemophilic factor a'/exp OR 'antihaemophilic factor a' OR 'antihaemophilic factor viii'/exp OR 'antihaemophilic factor viii' OR 'antihaemophilic globulin'/exp OR 'antihaemophilic globulin' OR 'antihaemophilic globulin a'/exp OR 'antihaemophilic'	51.205



	globulin a' OR 'antihemofilic factor a'/exp OR 'antihemofilic factor a' OR 'antihemofilic globulin'/exp OR 'antihemofilic globulin' OR 'antihemophilia a factor'/exp OR 'antihemophilia a factor' OR 'antihemophilia factor'/exp OR 'antihemophilia factor' OR 'antihemophilia globulin'/exp OR 'antihemophilia globulin' OR 'antihemophilic factor'/exp OR 'antihemophilic factor' OR 'antihemophilic factor a'/exp OR 'antihemophilic factor a' OR 'antihemophilic factor viii'/exp OR 'antihemophilic factor viii' OR 'antihemophilic globulin'/exp OR 'antihemophilic globulin' OR 'antihemophilic globulin a'/exp OR 'antihemophilic globulin a' OR 'blood clotting factor viii'/exp OR 'blood clotting factor viii' OR 'blood coagulation factor 8'/exp OR 'blood coagulation factor 8' OR 'blood coagulation factor viii'/exp OR 'blood coagulation factor viii' OR 'blood factor viii'/exp OR 'blood factor viii' OR 'bovine blood clotting factor 8'/exp OR 'bovine blood clotting factor 8' OR 'clotting factor 8'/exp OR 'clotting factor 8' OR 'clotting factor 8 variant'/exp OR 'clotting factor 8 variant' OR 'clotting factor viii'/exp OR 'clotting factor viii' OR 'coagulation factor viii'/exp OR 'coagulation factor viii' OR 'coagulation globulin'/exp OR 'coagulation globulin' OR 'factor 8'/exp OR 'factor 8' OR 'factor viii'/exp OR 'factor viii' OR 'factorate'/exp OR 'factorate' OR 'globulin, antihemophilic'/exp OR 'globulin, antihemophilic' OR 'globulin, antihemophilic'/exp OR 'globulin, antihemophilic' OR 'humafac'/exp OR 'humafac' OR 'thrombocyte co factor 1 c'/exp OR 'thrombocyte co factor 1 c' OR 'thrombocyte co factor 1c'/exp OR 'thrombocyte co factor 1c' OR 'blood clotting factor 8'/exp OR 'blood clotting factor 8'	
#3	'recombinant blood clotting factor 8'/exp OR 'advate' OR 'advate rahf-pfm' OR 'adynovate' OR 'adynovi' OR 'afstyla' OR 'antihemophilic factor viii complex (human, monoclonal)' OR 'antihemophilic factor viii complex (human, monoclonal)' OR 'bax 855' OR 'bax855' OR 'bay 14 2222' OR 'bay 794980' OR 'bay 81 8973' OR 'bay 94 9027' OR 'bay 94-9027' OR 'bay w 6240' OR 'bay w6240' OR 'bay14 2222' OR 'bay142222' OR 'bay794980' OR 'bay81 8973' OR 'bay818973' OR 'bay94 9027' OR 'bay94-9027' OR 'bay949027' OR 'beroctocog alfa' OR 'beroctocog alpha' OR 'bioclata' OR 'bivv 001' OR 'bivv001' OR 'csl 627' OR 'csl627' OR 'damoctocog alfa' OR 'damoctocog alfa pegol' OR 'damoctocog alpha' OR 'damoctocog alpha pegol' OR 'efanesoctocog alfa' OR 'efanesoctocog alpha' OR 'efmoroctocog alfa' OR 'efmoroctocog alpha' OR 'elocta' OR 'eloctate' OR 'esperoct' OR 'green eight' OR 'helixate' OR 'helixate fs' OR 'helixate nexgen' OR 'helixatenexgen' OR 'human coagulation factor viii (recombinant)' OR 'human recombinant blood clotting factor 8' OR 'iblias' OR 'jivi' OR 'kogenate' OR 'kogenate bayer' OR 'kogenate fs' OR 'kogenatebayer' OR 'kovaltry' OR 'lonoctocog alfa' OR 'lonoctocog alpha' OR 'moroctocog alfa' OR 'moroctocog alpha' OR 'nn 7088' OR 'nn 7170' OR 'nn7088' OR 'nn7170' OR 'novoeight' OR 'nuwiq' OR 'obizur' OR 'octocog alfa' OR 'octocog alpha' OR 'omfiloctocog alfa' OR 'omfiloctocog alpha' OR 'peg turoctocog alfa' OR 'peg turoctocog alpha' OR 'pegylated recombinant factor viii' OR 'pegylated turoctocog alfa' OR 'pegylated turoctocog alpha' OR 'recombinant antihemophilic factor' OR 'recombinant antihemophilic factor' OR 'recombinant coagulation factor viii' OR 'recombinant factor viii' OR 'recombinant' OR 'refacto' OR 'refacto af' OR 'rurioctocog alfa' OR 'rurioctocog alfa pegol' OR 'rurioctocog alpha' OR 'rurioctocog alpha pegol' OR 'shp 660' OR 'shp660' OR 'simoctocog alfa' OR 'simoctocog alpha' OR 'susoctocog alfa' OR 'susoctocog alpha' OR 'tak 660' OR 'tak660' OR 'turoctocog alfa' OR 'turoctocog alfa pegol' OR 'turoctocog alpha' OR 'turoctocog alpha pegol' OR 'vihuma' OR 'xyntha' OR 'recombinant blood clotting factor 8'	6.393
#4	'f8 protein human'/exp	159

#5	'prophylaxis'/exp OR 'disease prevention' OR 'disease prophylaxis' OR 'health protection' OR 'prevention, disease' OR 'preventive medication' OR 'preventive therapy' OR 'preventive treatment' OR 'prophylactic institution' OR 'prophylactic management' OR 'prophylactic medication' OR 'prophylactic therapy' OR 'prophylactic treatment' OR 'prophylaxis'	1.455.133
#6	#2 OR #3 OR #4	51.374
#7	#1 AND #5 AND #6	896
#8	#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	599
Cochrane CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Factor VIII] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU]	149
#2	MeSH descriptor: [Blood Coagulation Factor Inhibitors] explode all trees	881
#3	"emicizumab" OR "emicizumab" OR "hemlibra" OR "ace910" OR "ace-910" OR "emicizumab-kxwh" OR "ace 910" OR "rg 6013" OR "rg6013" OR "ro 5534262" OR "ro5534262"	95
#4	"recombinant factor VIII N8" OR "N8 recombinant factor VIII" OR "N8 rFVIII" OR "turoctocog alfa" OR "NN7008" OR "recombinant"	23.183
#5	"F8 protein, human" OR "coagulation factor VIII, procoagulant component (hemophilia A) protein, human" OR "FVIII protein, human" OR "factor VIII, human" OR "coagulation factor VIII, human" OR "antihemophilic factor human" OR "Monoclata" OR "Recombinate" OR "Kogenate" OR "Bioclata" OR "Hemofil" OR "Hemophil" OR "Hemofil HM" OR "Hemofil M" OR "xyntha" OR "F8B protein, human" OR "octocog alfa" OR "BAY 81-8973" OR "Kovaltry" OR "Humate-P" OR "Kogenate FS"	121
#6	"F8 protein, human" OR "coagulation factor VIII, procoagulant component (hemophilia A) protein, human" OR "FVIII protein, human" OR "factor VIII, human" OR "coagulation factor VIII, human" OR "antihemophilic factor human" OR "Monoclata" OR "Recombinate" OR "Kogenate" OR "Bioclata" OR "Hemofil" OR "Hemophil" OR "Hemofil HM" OR "Hemofil M" OR "xyntha" OR "F8B protein, human" OR "octocog alfa" OR "BAY 81-8973" OR "Kovaltry" OR "Humate-P" OR "Kogenate FS"	47
#7	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6	24.037
#8	"prevention and control" OR "prevention and control" OR "preventive measures" OR "preventive therapy" OR "prophylaxis" OR "control" OR "prevention" OR "Prophylactic"	760.338
#9	#3 AND #7 AND #8	19
TOTAL		1.350

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice 2. Estudos excluídos na fase de seleção por leitura completa.

Autor	Ano	Título	Motivo para exclusão
Alvarez-Román et al	2023	Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in the Prophylactic Treatment of Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A without Inhibitors: A Matching-Adjusted Indirect Comparison	Comparador diferente do pesquisado.
Arcudi et al	2021	Real-world experience with emicizumab prophylaxis in the milan cohort: A single-center experience	Resumo de conferência.
Callaghan et al	2019	Factor VIII Use in the Treatment of Breakthrough Bleeds in Hemophilia A Patients without Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: The Phase 3 HAVEN 3 Study Experience	Duplicata de dados, outra publicação com os mesmos resultados foi incluída.
Escobar et al	2023	Clinical Outcomes of Noninhibitor Patients with Hemophilia a Switching from Prophylaxis with Factor VIII to Emicizumab: A Meta-Analysis of Real-World Evidence Studies	Não reportou a severidade da doença.
Escuriola-Ettingshausen et al	2023	Encore - Emicizumab prophylaxis for the treatment of infants with severe hemophilia A without Factor VIII inhibitors: Results from the interim analysis of the HAVEN 7 study	Duplicata de dados, outra publicação com os mesmos resultados foi incluída.
Fuji et al	2021	A bleed suppression efficacy of emicizumab in patients with hemophilia A whose therapies switched from conventional prophylaxis	Resumo de conferência.
Kessler et al	2023	Matching-Adjusted Indirect Comparison between Personalized Prophylaxis with Simoctocog Alfa Versus Standard Prophylaxis with Emicizumab in Adults with Hemophilia a	Comparador diferente do pesquisado.
Klamroth et al	2021	Efficacy of rFVIII Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials	Comparador diferente do pesquisado.
Levy-Mendelovich	2021	Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab	Não realiza a compilação dos sangramentos em TSA.
Mahlangu et al	2019	Timing of treated spontaneous bleeding in persons with haemophilia a (PWHA) in the haven 3 study	Duplicata de dados, outra publicação com os mesmos resultados foi incluída.
Mori et al	2020	Emicizumab treatment in pediatric patients with hemophilia a without inhibitors: A single-institution study	Resumo de conferência.
Muniz et al	2023	Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis	Não separou os resultados de acordo com a severidade da doença
Nissen et al	2022	Real-World Safety of Emicizumab: Interim Analysis of the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) Database	Resumo de conferência.

Oldenburg et al	2019	Emicizumab prophylaxis administered once-weekly or every two weeks provides effective bleed prevention in persons with hemophilia A (PwHA) without inhibitors -results from the phase III haven 3 study	Duplicata de dados, outra publicação com os mesmos resultados foi incluída.
Oldenburg et al	2024	Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Haemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Primary Analysis of the HAVEN 7 Study	Resumo de conferência, texto completo com os dados do estudo foi incluído.
Pereira et al	2018	Emicizumab: The Efficacy of Monoclonal Antibodies In Haemophylia A Prophylaxis	Resumo de conferência.
Pipe et al	2023	Efficacy of emicizumab is maintained throughout dosing intervals for bleed prophylaxis	Duplicata de dados, outra publicação com os mesmos resultados foi incluída.
Reyes et al	2019	Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial	Comparador diferente do pesquisado, utilizou fator de longa duração na análise.
Shima et al	2021	Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A	Posologia fora de bula.
Sun et al	2022	Real-world study of rurioctocog alfa pegol and emicizumab in US clinical practice among patients with hemophilia A	Comparador diferente do pesquisado.
Thornburg et al	2023	Real-World Unmet Needs in Patients with Hemophilia A without Inhibitors in the US: Results from the PicnicHealth Database	Resumo de conferência.
Tory et al	2024	Effectiveness of emicizumab in preventing bleeding events in severe and moderate hemophilia A: A single-center experience in Bangladesh	Predomínio de hemofilia moderada.
Wall et al	2021	Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in severe haemophilia a without inhibitors: A report from the UK haemophilia centre doctors' organisation (UKHCDO)	Resumo de conferência.

Fonte: Elaboração própria

Apêndice 3. Fórmulas matemáticas adotadas

Probabilidade anual de desenvolvimento de artropatia grave:

$$P(1) = 1 - (1 - P(X))^{\left\{\frac{1}{X}\right\}}$$

Onde,

P(1): Probabilidade de um evento ocorrer no período de tempo de 1 ano.

P(X): Probabilidade do evento (desenvolver artropatia) ocorrer no tempo X.

X: Tempo que será convertido (neste caso, tempo que o paciente em tratamento leva para desenvolver artropatia).

Probabilidade anual de realização de artroplastia:

$$P(1) = 1 - (1 - P(X))^{\left\{\frac{1}{X}\right\}}$$

Onde,

P(1): Probabilidade anual do evento ocorrer

P(X): Probabilidade do evento (cirurgia) ocorrer no tempo X.

X: Tempo de acompanhamento (neste caso, 14 anos).

Apêndice 4. Mediana de peso (kg) por idade para indivíduos do sexo masculino segundo estimativas do IBGE (pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009)

Idade	Peso mediano (Kg) Brasil
Menos de 1 ano	8,10
1	11,50
2	13,90
3	16,00
4	18,00
5	19,90
6	22,20
7	25,10
8	27,70
9	31,60
10	33,40
11	36,80
12	42,00
13	47,40
14	52,30
15	57,00
16	60,10
17	63,10
18	65,30
19	65,90
20 – 24	69,40
25 – 29	72,70
30 – 34	74,20
35 – 54	74,60
55 – 64	73,10
65 – 74	70,30
75 anos ou mais	66,80

Fonte: IBGE 2010 (17).

Apêndice 5. Custos com medicamentos adotados nos modelos econômicos

Profilaxia com emicizumabe (análise de custo-utilidade):

Parâmetro	Valor	Referência
Dose ataque (mg/kg/semana)	3,00	Bula Emicizumabe
Dose manutenção (mg/kg/semana)	1,50	Bula Emicizumabe
Preço/mg (cenário atual)	R\$ 237,54	CONTRATO Nº 317/2024 - Processo nº 25000.037967/2024-24
Preço/mg (cenário proposto)	R\$ 188,84	Preço proposto com desconto para incorporação

Faixa etária	Peso médio (kg)	4 primeiras semanas (considera doses de ataque apenas para pacientes naïves com 0 anos)		48 semanas restantes do ano		Dose total anual (mg)	Custo anual (cenário proposto)	Custo anual (cenário atual)
		Dose semanal (mg)	Dose total (mg)	Dose semanal (mg)	Dose total (mg)			
0	8	24	97	12	585	683	R\$ 128.897	R\$ 162.138
1	12	17	69	17	831	900	R\$ 169.971	R\$ 213.805
2	14	21	83	21	1.005	1.088	R\$ 205.444	R\$ 258.425
3	16	24	96	24	1.156	1.252	R\$ 236.482	R\$ 297.468
4	18	27	108	27	1.301	1.409	R\$ 266.042	R\$ 334.652
5	20	30	119	30	1.438	1.558	R\$ 294.124	R\$ 369.976
6	22	33	133	33	1.604	1.738	R\$ 328.118	R\$ 412.737
7	25	38	151	38	1.814	1.965	R\$ 370.981	R\$ 466.653
8	28	42	166	42	2.002	2.168	R\$ 409.409	R\$ 514.992
9	32	47	190	47	2.284	2.473	R\$ 467.051	R\$ 587.500
10	33	50	200	50	2.414	2.614	R\$ 493.656	R\$ 620.965
11	37	55	221	55	2.659	2.880	R\$ 543.908	R\$ 684.177
12	42	63	252	63	3.035	3.287	R\$ 620.765	R\$ 780.854
13	47	71	284	71	3.425	3.710	R\$ 700.577	R\$ 881.249
14	52	78	314	78	3.780	4.093	R\$ 773.000	R\$ 972.349
15	57	84	342	86	4.119	4.461	R\$ 842.466	R\$ 1.059.730
16	60	90	361	90	4.343	4.704	R\$ 888.285	R\$ 1.117.365
17	63	95	379	95	4.560	4.939	R\$ 932.625	R\$ 1.173.140
18	65	98	392	98	4.719	5.111	R\$ 965.141	R\$ 1.214.042
19	66	99	395	99	4.762	5.158	R\$ 974.009	R\$ 1.225.197
20	69	104	416	104	5.015	5.432	R\$ 1.025.740	R\$ 1.290.268
21	69	104	416	104	5.015	5.432	R\$ 1.025.740	R\$ 1.290.268
22	69	104	416	104	5.015	5.432	R\$ 1.025.740	R\$ 1.290.268
23	69	104	416	104	5.015	5.432	R\$ 1.025.740	R\$ 1.290.268
24	69	104	416	104	5.015	5.432	R\$ 1.025.740	R\$ 1.290.268
25	73	109	436	109	5.254	5.690	R\$ 1.074.514	R\$ 1.351.621
26	73	109	436	109	5.254	5.690	R\$ 1.074.514	R\$ 1.351.621
27	73	109	436	109	5.254	5.690	R\$ 1.074.514	R\$ 1.351.621
28	73	109	436	109	5.254	5.690	R\$ 1.074.514	R\$ 1.351.621
29	73	109	436	109	5.254	5.690	R\$ 1.074.514	R\$ 1.351.621
30	74	111	445	111	5.362	5.807	R\$ 1.096.684	R\$ 1.379.508
31	74	111	445	111	5.362	5.807	R\$ 1.096.684	R\$ 1.379.508
32	74	111	445	111	5.362	5.807	R\$ 1.096.684	R\$ 1.379.508
33	74	111	445	111	5.362	5.807	R\$ 1.096.684	R\$ 1.379.508
34	74	111	445	111	5.362	5.807	R\$ 1.096.684	R\$ 1.379.508
35	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
36	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
37	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
38	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
39	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
40	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
41	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
42	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
43	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
44	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
45	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
46	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
47	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
48	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
49	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
50	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
51	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
52	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
53	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
54	75	112	448	112	5.391	5.839	R\$ 1.102.596	R\$ 1.386.945
55	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
56	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
57	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
58	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
59	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
60	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
61	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
62	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
63	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
64	73	110	439	110	5.283	5.721	R\$ 1.080.426	R\$ 1.359.057
65	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
66	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
67	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
68	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
69	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
70	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
71	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
72	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
73	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
74	70	105	422	105	5.080	5.502	R\$ 1.039.042	R\$ 1.307.001
75	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
76	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
77	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
78	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
79	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
80	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
81	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
82	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
83	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
84	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
85	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
86	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
87	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
88	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
89	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
90	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
91	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
92	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
93	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
94	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
95	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
96	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
97	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
98	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
99	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929
100	67	100	401	100	4.827	5.228	R\$ 987.311	R\$ 1.241.929

Obs: Considera dose de ataque apenas para pacientes naïves com 0 anos.

Profilaxia com emicizumabe - pacientes naíves (análise de impacto orçamentário):

Faixa etária	Peso médio (kg)	Doses ataque (4 primeiras semanas)		Doses manutenção (48 semanas)		Dose total anual (mg)	Custo anual cenário atual	Custo anual cenário proposto
		Dose semanal (mg)	Dose total (mg)	Dose semanal (mg)	Dose total (mg)			
0	8	24	97	12	585	683	R\$ 162.138	R\$ 128.897
1	12	35	138	17	831	969	R\$ 230.195	R\$ 183.001
2	14	42	167	21	1.005	1.171	R\$ 278.236	R\$ 221.193
3	16	48	192	24	1.156	1.348	R\$ 320.272	R\$ 254.610
4	18	54	216	27	1.301	1.517	R\$ 360.306	R\$ 286.437
5	20	60	239	30	1.438	1.677	R\$ 398.338	R\$ 316.672
6	22	67	266	33	1.604	1.871	R\$ 444.377	R\$ 353.272
7	25	75	301	38	1.814	2.115	R\$ 502.427	R\$ 399.420
8	28	83	332	42	2.002	2.334	R\$ 554.471	R\$ 440.794
9	32	95	379	47	2.284	2.663	R\$ 632.537	R\$ 502.856
10	33	100	401	50	2.414	2.815	R\$ 668.568	R\$ 531.499
11	37	110	442	55	2.659	3.101	R\$ 736.625	R\$ 585.604
12	42	126	504	63	3.035	3.539	R\$ 840.714	R\$ 668.352
13	47	142	569	71	3.425	3.994	R\$ 948.806	R\$ 754.283
14	52	157	628	78	3.780	4.407	R\$ 1.046.889	R\$ 832.258
15	57	171	684	86	4.119	4.803	R\$ 1.140.969	R\$ 907.050
16	60	180	721	90	4.343	5.065	R\$ 1.203.022	R\$ 956.380

Parâmetros	Valor	Ref
Dose ataque	3,00	Bula Emicizumabe
Dose manut	1,50	Bula Emicizumabe

Preço atual/mg	Preço proposto/mg
R\$ 237,54	R\$ 188,84

Profilaxia com emicizumabe - pacientes manutenção (análise de impacto orçamentário):

Faixa etária	Peso médio (kg)	Dose semanal (mg)	Dose total anual (mg)	Custo anual cenário atual		Custo anual cenário proposto	
0	8	12	634	R\$	150.593	R\$	119.719
1	12	17	900	R\$	213.805	R\$	169.971
2	14	21	1.088	R\$	258.425	R\$	205.444
3	16	24	1.252	R\$	297.468	R\$	236.482
4	18	27	1.409	R\$	334.652	R\$	266.042
5	20	30	1.558	R\$	369.976	R\$	294.124
6	22	33	1.738	R\$	412.737	R\$	328.118
7	25	38	1.965	R\$	466.653	R\$	370.981
8	28	42	2.168	R\$	514.992	R\$	409.409
9	32	47	2.473	R\$	587.500	R\$	467.051
10	33	50	2.614	R\$	620.965	R\$	493.656
11	37	55	2.880	R\$	684.177	R\$	543.908
12	42	63	3.287	R\$	780.854	R\$	620.765
13	47	71	3.710	R\$	881.249	R\$	700.577
14	52	78	4.093	R\$	972.349	R\$	773.000
15	57	86	4.461	R\$	1.059.730	R\$	842.466
16	60	90	4.704	R\$	1.117.365	R\$	888.285

Parâmetros	Valor	Ref
Dose manutenção (mg/semana)	1,50	Bula Emicizumabe

Preço atual/mg	Preço proposto/mg
R\$ 237,54	R\$ 188,84

Profilaxia com FVIII (análise de custo-utilidade e de impacto orçamentário)

Parâmetro	Valor	Referência
Dose de FVIII (UI/kg)	40.00	Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia prim
Doses por semana	3.12	Ozelo 2024
Preço/UI	R\$ 0,76	CONTRATO Nº 9/2024, Processo nº 25000.126400/2023-70 - 2º t

Faixa etária	Peso médio (kg)	Dose (UI)	Dose total anual (UI)	Custo anual
0	8	324	52.662	R\$ 40.023
1	12	460	74.767	R\$ 56.823
2	14	556	90.370	R\$ 68.681
3	16	640	104.023	R\$ 79.058
4	18	720	117.026	R\$ 88.940
5	20	796	129.379	R\$ 98.328
6	22	888	144.332	R\$ 109.693
7	25	1.004	163.186	R\$ 124.022
8	28	1.108	180.090	R\$ 136.869
9	32	1.264	205.446	R\$ 156.139
10	33	1.336	217.149	R\$ 165.033
11	37	1.472	239.253	R\$ 181.833
12	42	1.680	273.061	R\$ 207.526
13	47	1.896	308.169	R\$ 234.208
14	52	2.092	340.026	R\$ 258.420
15	57	2.280	370.583	R\$ 281.643
16	60	2.404	390.737	R\$ 296.960
17	63	2.524	410.242	R\$ 311.784
18	65	2.612	424.545	R\$ 322.654
19	66	2.636	428.446	R\$ 325.619
20	69	2.776	451.201	R\$ 342.913
21	69	2.776	451.201	R\$ 342.913
22	69	2.776	451.201	R\$ 342.913
23	69	2.776	451.201	R\$ 342.913
24	69	2.776	451.201	R\$ 342.913
25	73	2.908	472.656	R\$ 359.218
26	73	2.908	472.656	R\$ 359.218
27	73	2.908	472.656	R\$ 359.218
28	73	2.908	472.656	R\$ 359.218
29	73	2.908	472.656	R\$ 359.218
30	74	2.968	482.408	R\$ 366.630
31	74	2.968	482.408	R\$ 366.630
32	74	2.968	482.408	R\$ 366.630
33	74	2.968	482.408	R\$ 366.630
34	74	2.968	482.408	R\$ 366.630
35	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
36	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
37	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
38	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
39	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
40	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
41	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
42	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
43	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
44	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
45	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
46	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
47	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
48	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
49	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
50	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
51	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
52	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
53	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
54	75	2.984	485.008	R\$ 368.606
55	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
56	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
57	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
58	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
59	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
60	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
61	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
62	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
63	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
64	73	2.924	475.256	R\$ 361.195
65	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
66	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
67	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
68	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
69	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
70	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
71	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
72	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
73	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
74	70	2.812	457.052	R\$ 347.360
75	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
76	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
77	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
78	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
79	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
80	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
81	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
82	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
83	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
84	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
85	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
86	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
87	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
88	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
89	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
90	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
91	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
92	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
93	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
94	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
95	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
96	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
97	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
98	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
99	67	2.672	434.297	R\$ 330.066
100	67	2.672	434.297	R\$ 330.066

Profilaxia com EMI - Paciente sem inibidor - Manejo de sangramento com FVIII:

Parâmetros	Valor	Ref
Dose de FVIII (U/kg)	25,00	Protocolo de Uso de fatores de coagulação
Doses por sangramento	3,00	Protocolo de Uso de fatores de coagulação
TSA	1,50	HAVEN 3
Preço/UI	R\$ 0,76	CONTRATO Nº 9/2024. Processo nº 25

Faixa etária	Peso médio (kg)	Dose/sangramento (UI)	Custo anual
0	8	608	R\$ 693
1	12	863	R\$ 963
2	14	1.043	R\$ 1.188
3	16	1.200	R\$ 1.368
4	18	1.350	R\$ 1.539
5	20	1.493	R\$ 1.701
6	22	1.665	R\$ 1.898
7	25	1.883	R\$ 2.146
8	28	2.078	R\$ 2.368
9	32	2.370	R\$ 2.702
10	33	2.505	R\$ 2.856
11	37	2.760	R\$ 3.146
12	42	3.150	R\$ 3.591
13	47	3.555	R\$ 4.053
14	52	3.923	R\$ 4.472
15	57	4.275	R\$ 4.874
16	60	4.508	R\$ 5.139
17	63	4.733	R\$ 5.395
18	65	4.898	R\$ 5.583
19	66	4.943	R\$ 5.634
20	69	5.205	R\$ 5.934
21	69	5.205	R\$ 5.934
22	69	5.205	R\$ 5.934
23	69	5.205	R\$ 5.934
24	69	5.205	R\$ 5.934
25	73	5.453	R\$ 6.216
26	73	5.453	R\$ 6.216
27	73	5.453	R\$ 6.216
28	73	5.453	R\$ 6.216
29	73	5.453	R\$ 6.216
30	74	5.565	R\$ 6.344
31	74	5.565	R\$ 6.344
32	74	5.565	R\$ 6.344
33	74	5.565	R\$ 6.344
34	74	5.565	R\$ 6.344
35	75	5.595	R\$ 6.378
36	75	5.595	R\$ 6.378
37	75	5.595	R\$ 6.378
38	75	5.595	R\$ 6.378
39	75	5.595	R\$ 6.378
40	75	5.595	R\$ 6.378
41	75	5.595	R\$ 6.378
42	75	5.595	R\$ 6.378
43	75	5.595	R\$ 6.378
44	75	5.595	R\$ 6.378
45	75	5.595	R\$ 6.378
46	75	5.595	R\$ 6.378
47	75	5.595	R\$ 6.378
48	75	5.595	R\$ 6.378
49	75	5.595	R\$ 6.378
50	75	5.595	R\$ 6.378
51	75	5.595	R\$ 6.378
52	75	5.595	R\$ 6.378
53	75	5.595	R\$ 6.378
54	75	5.595	R\$ 6.378
55	73	5.483	R\$ 6.250
56	73	5.483	R\$ 6.250
57	73	5.483	R\$ 6.250
58	73	5.483	R\$ 6.250
59	73	5.483	R\$ 6.250
60	73	5.483	R\$ 6.250
61	73	5.483	R\$ 6.250
62	73	5.483	R\$ 6.250
63	73	5.483	R\$ 6.250
64	73	5.483	R\$ 6.250
65	70	5.273	R\$ 6.011
66	70	5.273	R\$ 6.011
67	70	5.273	R\$ 6.011
68	70	5.273	R\$ 6.011
69	70	5.273	R\$ 6.011
70	70	5.273	R\$ 6.011
71	70	5.273	R\$ 6.011
72	70	5.273	R\$ 6.011
73	70	5.273	R\$ 6.011
74	70	5.273	R\$ 6.011
75	67	5.010	R\$ 5.711
76	67	5.010	R\$ 5.711
77	67	5.010	R\$ 5.711
78	67	5.010	R\$ 5.711
79	67	5.010	R\$ 5.711
80	67	5.010	R\$ 5.711
81	67	5.010	R\$ 5.711
82	67	5.010	R\$ 5.711
83	67	5.010	R\$ 5.711
84	67	5.010	R\$ 5.711
85	67	5.010	R\$ 5.711
86	67	5.010	R\$ 5.711
87	67	5.010	R\$ 5.711
88	67	5.010	R\$ 5.711
89	67	5.010	R\$ 5.711
90	67	5.010	R\$ 5.711
91	67	5.010	R\$ 5.711
92	67	5.010	R\$ 5.711
93	67	5.010	R\$ 5.711
94	67	5.010	R\$ 5.711
95	67	5.010	R\$ 5.711
96	67	5.010	R\$ 5.711
97	67	5.010	R\$ 5.711
98	67	5.010	R\$ 5.711
99	67	5.010	R\$ 5.711
100	67	5.010	R\$ 5.711

Profilaxia com EMI - Paciente com inibidor - Manejo de sangramento com FVilar

Parâmetros	Valor	Ref
Dose FVilar (mcg/kg)	90,0	Bula FVilar
Doses por sangramento	3,0	Bula FVilar
TSA	0,3	HAVEN 2
Preço	R\$ 2,52	CONTRATO Nº 217/2023 - Process

Faixa etária	Peso médio (kg)	Dose/sangramento (mcg)	Custo anual
0	8	2.187	R\$ 1.652
1	12	3.105	R\$ 2.346
2	14	3.753	R\$ 2.835
3	16	4.320	R\$ 3.264
4	18	4.860	R\$ 3.672
5	20	5.373	R\$ 4.059
6	22	5.994	R\$ 4.528
7	25	6.777	R\$ 5.120
8	28	7.479	R\$ 5.650
9	32	8.532	R\$ 6.446
10	33	9.018	R\$ 6.813
11	37	9.936	R\$ 7.507
12	42	11.340	R\$ 8.567
13	47	12.798	R\$ 9.669
14	52	14.121	R\$ 10.668
15	57	15.390	R\$ 11.627
16	60	16.227	R\$ 12.260
17	63	17.037	R\$ 12.872
18	65	17.631	R\$ 13.320
19	66	17.793	R\$ 13.443
20	69	18.738	R\$ 14.157
21	69	18.738	R\$ 14.157
22	69	18.738	R\$ 14.157
23	69	18.738	R\$ 14.157
24	69	18.738	R\$ 14.157
25	73	19.629	R\$ 14.830
26	73	19.629	R\$ 14.830
27	73	19.629	R\$ 14.830
28	73	19.629	R\$ 14.830
29	73	19.629	R\$ 14.830
30	74	20.034	R\$ 15.136
31	74	20.034	R\$ 15.136
32	74	20.034	R\$ 15.136
33	74	20.034	R\$ 15.136
34	74	20.034	R\$ 15.136
35	75	20.142	R\$ 15.217
36	75	20.142	R\$ 15.217
37	75	20.142	R\$ 15.217
38	75	20.142	R\$ 15.217
39	75	20.142	R\$ 15.217
40	75	20.142	R\$ 15.217
41	75	20.142	R\$ 15.217
42	75	20.142	R\$ 15.217
43	75	20.142	R\$ 15.217
44	75	20.142	R\$ 15.217
45	75	20.142	R\$ 15.217
46	75	20.142	R\$ 15.217
47	75	20.142	R\$ 15.217
48	75	20.142	R\$ 15.217
49	75	20.142	R\$ 15.217
50	75	20.142	R\$ 15.217
51	75	20.142	R\$ 15.217
52	75	20.142	R\$ 15.217
53	75	20.142	R\$ 15.217
54	75	20.142	R\$ 15.217
55	73	19.737	R\$ 14.911
56	73	19.737	R\$ 14.911
57	73	19.737	R\$ 14.911
58	73	19.737	R\$ 14.911
59	73	19.737	R\$ 14.911
60	73	19.737	R\$ 14.911
61	73	19.737	R\$ 14.911
62	73	19.737	R\$ 14.911
63	73	19.737	R\$ 14.911
64	73	19.737	R\$ 14.911
65	70	18.981	R\$ 14.340
66	70	18.981	R\$ 14.340
67	70	18.981	R\$ 14.340
68	70	18.981	R\$ 14.340
69	70	18.981	R\$ 14.340
70	70	18.981	R\$ 14.340
71	70	18.981	R\$ 14.340
72	70	18.981	R\$ 14.340
73	70	18.981	R\$ 14.340
74	70	18.981	R\$ 14.340
75	67	18.036	R\$ 13.626
76	67	18.036	R\$ 13.626
77	67	18.036	R\$ 13.626
78	67	18.036	R\$ 13.626
79	67	18.036	R\$ 13.626
80	67	18.036	R\$ 13.626
81	67	18.036	R\$ 13.626
82	67	18.036	R\$ 13.626
83	67	18.036	R\$ 13.626
84	67	18.036	R\$ 13.626
85	67	18.036	R\$ 13.626
86	67	18.036	R\$ 13.626
87	67	18.036	R\$ 13.626
88	67	18.036	R\$ 13.626
89	67	18.036	R\$ 13.626
90	67	18.036	R\$ 13.626
91	67	18.036	R\$ 13.626
92	67	18.036	R\$ 13.626
93	67	18.036	R\$ 13.626
94	67	18.036	R\$ 13.626
95	67	18.036	R\$ 13.626
96	67	18.036	R\$ 13.626
97	67	18.036	R\$ 13.626
98	67	18.036	R\$ 13.626
99	67	18.036	R\$ 13.626
100	67	18.036	R\$ 13.626

Profilaxia com FVIII (com adesão) - Paciente sem inibidor - Manejo de sangramento com FVIII

Parâmetros	Valor	Ref
Dose de FVIII (UI/kg)	25,0	Protocolo de
Doses por sangramento	3,0	Protocolo de
TSA	4,8	HAVEN 3
Preço/UI	R\$ 0,76	CONTRATO Nº 9/2024. Pr

Faixa etária	Peso médio (kg)	Dose/sangramento (UI)	Custo anual
0	8	608	R\$ 2.216
1	12	963	R\$ 3.146
2	14	1.043	R\$ 3.803
3	16	1.200	R\$ 4.378
4	18	1.350	R\$ 4.925
5	20	1.493	R\$ 5.445
6	22	1.665	R\$ 6.074
7	25	1.883	R\$ 6.867
8	28	2.078	R\$ 7.579
9	32	2.370	R\$ 8.646
10	33	2.505	R\$ 9.138
11	37	2.760	R\$ 10.068
12	42	3.150	R\$ 11.491
13	47	3.555	R\$ 12.969
14	52	3.923	R\$ 14.309
15	57	4.275	R\$ 15.595
16	60	4.508	R\$ 16.443
17	63	4.733	R\$ 17.264
18	65	4.898	R\$ 17.866
19	66	4.943	R\$ 18.030
20	69	5.205	R\$ 18.988
21	69	5.205	R\$ 18.988
22	69	5.205	R\$ 18.988
23	69	5.205	R\$ 18.988
24	69	5.205	R\$ 18.988
25	73	5.453	R\$ 19.891
26	73	5.453	R\$ 19.891
27	73	5.453	R\$ 19.891
28	73	5.453	R\$ 19.891
29	73	5.453	R\$ 19.891
30	74	5.565	R\$ 20.301
31	74	5.565	R\$ 20.301
32	74	5.565	R\$ 20.301
33	74	5.565	R\$ 20.301
34	74	5.565	R\$ 20.301
35	75	5.595	R\$ 20.411
36	75	5.595	R\$ 20.411
37	75	5.595	R\$ 20.411
38	75	5.595	R\$ 20.411
39	75	5.595	R\$ 20.411
40	75	5.595	R\$ 20.411
41	75	5.595	R\$ 20.411
42	75	5.595	R\$ 20.411
43	75	5.595	R\$ 20.411
44	75	5.595	R\$ 20.411
45	75	5.595	R\$ 20.411
46	75	5.595	R\$ 20.411
47	75	5.595	R\$ 20.411
48	75	5.595	R\$ 20.411
49	75	5.595	R\$ 20.411
50	75	5.595	R\$ 20.411
51	75	5.595	R\$ 20.411
52	75	5.595	R\$ 20.411
53	75	5.595	R\$ 20.411
54	75	5.595	R\$ 20.411
55	73	5.483	R\$ 20.000
56	73	5.483	R\$ 20.000
57	73	5.483	R\$ 20.000
58	73	5.483	R\$ 20.000
59	73	5.483	R\$ 20.000
60	73	5.483	R\$ 20.000
61	73	5.483	R\$ 20.000
62	73	5.483	R\$ 20.000
63	73	5.483	R\$ 20.000
64	73	5.483	R\$ 20.000
65	70	5.273	R\$ 19.234
66	70	5.273	R\$ 19.234
67	70	5.273	R\$ 19.234
68	70	5.273	R\$ 19.234
69	70	5.273	R\$ 19.234
70	70	5.273	R\$ 19.234
71	70	5.273	R\$ 19.234
72	70	5.273	R\$ 19.234
73	70	5.273	R\$ 19.234
74	70	5.273	R\$ 19.234
75	67	5.010	R\$ 18.276
76	67	5.010	R\$ 18.276
77	67	5.010	R\$ 18.276
78	67	5.010	R\$ 18.276
79	67	5.010	R\$ 18.276
80	67	5.010	R\$ 18.276
81	67	5.010	R\$ 18.276
82	67	5.010	R\$ 18.276
83	67	5.010	R\$ 18.276
84	67	5.010	R\$ 18.276
85	67	5.010	R\$ 18.276
86	67	5.010	R\$ 18.276
87	67	5.010	R\$ 18.276
88	67	5.010	R\$ 18.276
89	67	5.010	R\$ 18.276
90	67	5.010	R\$ 18.276
91	67	5.010	R\$ 18.276
92	67	5.010	R\$ 18.276
93	67	5.010	R\$ 18.276
94	67	5.010	R\$ 18.276
95	67	5.010	R\$ 18.276
96	67	5.010	R\$ 18.276
97	67	5.010	R\$ 18.276
98	67	5.010	R\$ 18.276
99	67	5.010	R\$ 18.276
100	67	5.010	R\$ 18.276

Profilaxia com FVIII (sem adesão) - Paciente sem inibidor - Manejo de sangramento com FVIII

Parâmetros	Valor	Ref
Dose de FVIII (UI/kg)	25,00	Protocolo de
Doses por sangramento	3,00	Protocolo de
TSA	27,00	HAVEN 5
Preço/UI	R\$ 0,76	CONTRATO Nº 9/2024. Prc

Faixa etária	Peso médio (kg)	Dose/sangramento (UI)	Custo anual
0	8	608	R\$ 12.466
1	12	863	R\$ 17.699
2	14	1.043	R\$ 21.392
3	16	1.200	R\$ 24.624
4	18	1.350	R\$ 27.702
5	20	1.493	R\$ 30.626
6	22	1.665	R\$ 34.166
7	25	1.883	R\$ 38.629
8	28	2.078	R\$ 42.630
9	32	2.370	R\$ 48.632
10	33	2.505	R\$ 51.403
11	37	2.760	R\$ 56.635
12	42	3.150	R\$ 64.638
13	47	3.555	R\$ 72.949
14	52	3.923	R\$ 80.490
15	57	4.275	R\$ 87.723
16	60	4.508	R\$ 92.494
17	63	4.733	R\$ 97.111
18	65	4.898	R\$ 100.497
19	66	4.943	R\$ 101.420
20	69	5.205	R\$ 106.807
21	69	5.205	R\$ 106.807
22	69	5.205	R\$ 106.807
23	69	5.205	R\$ 106.807
24	69	5.205	R\$ 106.807
25	73	5.453	R\$ 111.885
26	73	5.453	R\$ 111.885
27	73	5.453	R\$ 111.885
28	73	5.453	R\$ 111.885
29	73	5.453	R\$ 111.885
30	74	5.565	R\$ 114.194
31	74	5.565	R\$ 114.194
32	74	5.565	R\$ 114.194
33	74	5.565	R\$ 114.194
34	74	5.565	R\$ 114.194
35	75	5.595	R\$ 114.809
36	75	5.595	R\$ 114.809
37	75	5.595	R\$ 114.809
38	75	5.595	R\$ 114.809
39	75	5.595	R\$ 114.809
40	75	5.595	R\$ 114.809
41	75	5.595	R\$ 114.809
42	75	5.595	R\$ 114.809
43	75	5.595	R\$ 114.809
44	75	5.595	R\$ 114.809
45	75	5.595	R\$ 114.809
46	75	5.595	R\$ 114.809
47	75	5.595	R\$ 114.809
48	75	5.595	R\$ 114.809
49	75	5.595	R\$ 114.809
50	75	5.595	R\$ 114.809
51	75	5.595	R\$ 114.809
52	75	5.595	R\$ 114.809
53	75	5.595	R\$ 114.809
54	75	5.595	R\$ 114.809
55	73	5.483	R\$ 112.501
56	73	5.483	R\$ 112.501
57	73	5.483	R\$ 112.501
58	73	5.483	R\$ 112.501
59	73	5.483	R\$ 112.501
60	73	5.483	R\$ 112.501
61	73	5.483	R\$ 112.501
62	73	5.483	R\$ 112.501
63	73	5.483	R\$ 112.501
64	73	5.483	R\$ 112.501
65	70	5.273	R\$ 108.192
66	70	5.273	R\$ 108.192
67	70	5.273	R\$ 108.192
68	70	5.273	R\$ 108.192
69	70	5.273	R\$ 108.192
70	70	5.273	R\$ 108.192
71	70	5.273	R\$ 108.192
72	70	5.273	R\$ 108.192
73	70	5.273	R\$ 108.192
74	70	5.273	R\$ 108.192
75	67	5.010	R\$ 102.805
76	67	5.010	R\$ 102.805
77	67	5.010	R\$ 102.805
78	67	5.010	R\$ 102.805
79	67	5.010	R\$ 102.805
80	67	5.010	R\$ 102.805
81	67	5.010	R\$ 102.805
82	67	5.010	R\$ 102.805
83	67	5.010	R\$ 102.805
84	67	5.010	R\$ 102.805
85	67	5.010	R\$ 102.805
86	67	5.010	R\$ 102.805
87	67	5.010	R\$ 102.805
88	67	5.010	R\$ 102.805
89	67	5.010	R\$ 102.805
90	67	5.010	R\$ 102.805
91	67	5.010	R\$ 102.805
92	67	5.010	R\$ 102.805
93	67	5.010	R\$ 102.805
94	67	5.010	R\$ 102.805
95	67	5.010	R\$ 102.805
96	67	5.010	R\$ 102.805
97	67	5.010	R\$ 102.805
98	67	5.010	R\$ 102.805
99	67	5.010	R\$ 102.805
100	67	5.010	R\$ 102.805

Apêndice 6. Análise de custo-utilidade - Análise de sensibilidade determinística: detalhamento dos parâmetros.

Parâmetro	Caso base	Análise sensibilidade	RCUI (Limite inferior) (R\$)	RCUI (Limite superior) (R\$)
Utilidade Sem artropatia	0,85	Mínima: 0,69 Máxima: 1,02	1.993.064	1.488.752
Utilidade por via de administração	0,11	Mínima: 0,09 Máxima: 0,13	1.921.572	1.535.768
FVIII_Porcentagem que desenvolve inibidores	0,30	Mínima: 0,24 Máxima: 0,36	1.884.572	1.538.625
Proporção de pcts com inibidores que trata com emicizumabe	0,89	Mínima: 0,66 Máxima: 0,99	1.912.412	1.626.667
Utilidade Com artropatia	0,43	Mínima: 0,35 Máxima: 0,52	1.644.894	1.802.730
FVIII_semAdesao_Probabilidade anual de desenvolver artropatia grave	0,020	Mínima: 0,016 Máxima: 0,024	1.794.314	1.641.097
Fator multiplicador mortalidade HA grave	2,69	Mínima: 2,16 Máxima: 3,22	1.757.405	1.678.739
Utilidade Com artropatia operado	0,54	Mínima: 0,44 Máxima: 0,65	1.689.782	1.746.712
TSA_fviii sem adesão	27,00	Mínima: 21,97 Máxima: 32,94	1.733.472	1.697.597
Fator mutiplicador mortalidade HA moderada	1,19	Mínima: 0,96 Máxima: 1,42	1.733.020	1.700.794

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice 7. Projeção populacional do modelo de impacto orçamentário

Caso base - Cenário atual (profilaxia com FVIII)

Profilaxia com FVIII (sem inibidor - sem adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	40	41	42	42	43
1	46	43	44	44	45
2	47	44	43	43	44
3	49	45	44	43	44
4	51	47	45	44	45
5	54	50	49	48	48
6	55	50	49	47	48
7	0	49	47	46	47
8	0	0	47	45	46
9	0	0	0	44	45
10	0	0	0	0	44
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	343	368	408	447	499

Profilaxia com FVIII (sem inibidor - com adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	28	28	28	29	30
1	32	29	30	30	31
2	33	30	29	30	30
3	34	31	30	29	30
4	35	32	31	30	31
5	37	34	33	33	33
6	37	34	33	32	33
7	0	34	33	32	32
8	0	0	32	31	31
9	0	0	0	30	31
10	0	0	0	0	30
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	235	252	280	307	342

Profilaxia com EMI (com inibidor)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	7	7	7	7	8
1	8	15	16	16	16
2	8	17	20	20	20
3	9	17	21	24	24
4	9	18	21	25	26
5	9	19	22	26	27
6	10	19	23	27	28
7	0	19	23	28	28
8	0	0	23	28	28
9	0	0	0	27	28
10	0	0	0	0	27
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	60	130	177	229	260

Caso base - Cenário proposto (profilaxia com emicizumabe)

Profilaxia com EMI (sem inibidor - naïve)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	52	54	57	60	63
1	59	12	12	13	13
2	61	6	5	5	6
3	63	6	6	6	6
4	65	6	6	6	7
5	70	9	9	9	9
6	70	5	4	5	5
7	0	3	3	3	3
8	0	0	3	3	3
9	0	0	0	3	3
10	0	0	0	0	3
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	441	102	105	112	120

Profilaxia com EMI (sem inibidor - manutenção)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	0	0	0	0	0
1	0	51	54	57	60
2	0	59	62	65	69
3	0	60	64	67	70
4	0	62	66	69	73
5	0	65	68	72	75
6	0	69	73	77	81
7	0	69	73	77	81
8	0	0	72	76	80
9	0	0	0	74	78
10	0	0	0	0	77
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	0	435	531	633	743

Profilaxia com FVIII (sem inibidor - sem adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	12	12	11	10	9
1	14	13	12	11	10
2	15	13	11	10	9
3	15	13	11	10	9
4	16	14	12	10	9
5	17	15	13	11	10
6	17	15	13	11	10
7	0	14	12	10	9
8	0	0	12	10	9
9	0	0	0	10	9
10	0	0	0	0	9
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	106	107	106	102	101

Profilaxia com FVIII (sem inibidor - com adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	8	7	7	6	6
1	9	7	7	6	6
2	9	7	7	6	6
3	10	8	7	7	6
4	10	8	7	7	6
5	11	9	8	7	7
6	11	9	8	7	7
7	0	8	8	7	6
8	0	0	8	7	6
9	0	0	0	7	6
10	0	0	0	0	6
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	67	63	66	67	67

Profilaxia com EMI (com inibidor)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030
0	3	3	3	2	2
1	3	5	5	4	4
2	3	5	6	6	6
3	3	5	7	7	7
4	3	6	7	7	7
5	4	6	7	8	7
6	4	6	8	8	8
7	0	6	8	8	8
8	0	0	8	8	8
9	0	0	0	8	7
10	0	0	0	0	7
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
Total:	23	42	57	67	71

Apêndice 8. Resultados do modelo de impacto orçamentário

Resultado financeiro - Cenário atual

Pacientes						Custo/pct	Custo total				
						Profilaxia com FVIII (sem inibidor - sem adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	40	41	42	42	43	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
1	46	43	44	44	45	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
2	47	44	43	43	44	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
3	49	45	44	43	44	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
4	51	47	45	44	45	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
5	54	50	49	48	48	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
6	55	50	49	47	48	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
7	0	49	47	46	47	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
8	0	0	47	45	46	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
9	0	0	0	44	45	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
10	0	0	0	0	44	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
11	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	343	368	408	447	499		R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

						Profilaxia com FVIII (sem inibidor - com adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	28	28	28	29	30	R\$ 40.023	R\$ 1.100.686	R\$ 1.120.422	R\$ 1.140.512	R\$ 1.160.963	R\$ 1.181.780
1	32	29	30	30	31	R\$ 56.823	R\$ 1.800.820	R\$ 1.671.066	R\$ 1.701.030	R\$ 1.731.531	R\$ 1.762.578
2	33	30	29	30	30	R\$ 68.681	R\$ 2.234.217	R\$ 2.048.573	R\$ 2.002.691	R\$ 2.038.601	R\$ 2.075.154
3	34	31	30	29	30	R\$ 79.058	R\$ 2.658.172	R\$ 2.439.157	R\$ 2.373.307	R\$ 2.320.767	R\$ 2.362.380
4	35	32	31	30	31	R\$ 88.940	R\$ 3.094.220	R\$ 2.839.610	R\$ 2.763.981	R\$ 2.690.257	R\$ 2.738.495
5	37	34	33	33	33	R\$ 98.328	R\$ 3.657.384	R\$ 3.368.243	R\$ 3.284.034	R\$ 3.203.017	R\$ 3.260.450
6	37	34	33	32	33	R\$ 109.693	R\$ 4.105.345	R\$ 3.755.874	R\$ 3.656.305	R\$ 3.560.549	R\$ 3.624.392
7	0	34	33	32	32	R\$ 124.022	R\$ -	R\$ 4.160.318	R\$ 4.033.146	R\$ 3.916.745	R\$ 3.986.975
8	0	0	32	31	31	R\$ 136.869	R\$ -	R\$ -	R\$ 4.367.219	R\$ 4.222.858	R\$ 4.298.577
9	0	0	0	30	31	R\$ 156.139	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 4.726.507	R\$ 4.811.257
10	0	0	0	0	30	R\$ 165.033	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 4.995.738
11	0	0	0	0	0	R\$ 181.833	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 207.526	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 234.208	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 258.420	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 281.643	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 296.960	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	235	252	280	307	342		R\$ 18.650.844	R\$ 21.403.262	R\$ 25.322.226	R\$ 29.571.792	R\$ 35.097.777

						Profilaxia com EMI (com inibidor)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	7	7	7	7	8	R\$ 150.593	R\$ 1.056.032	R\$ 1.074.967	R\$ 1.094.242	R\$ 1.113.863	R\$ 1.133.836
1	8	15	16	16	16	R\$ 213.805	R\$ 1.727.762	R\$ 3.258.046	R\$ 3.316.466	R\$ 3.375.933	R\$ 3.436.466
2	8	17	20	20	20	R\$ 258.425	R\$ 2.143.577	R\$ 4.270.351	R\$ 5.111.310	R\$ 5.202.960	R\$ 5.296.254
3	9	17	21	24	24	R\$ 297.468	R\$ 2.550.331	R\$ 5.063.487	R\$ 6.168.223	R\$ 7.158.696	R\$ 7.287.057
4	9	18	21	25	26	R\$ 334.652	R\$ 2.968.690	R\$ 5.891.044	R\$ 7.167.533	R\$ 8.436.739	R\$ 8.588.016
5	9	19	22	26	27	R\$ 369.976	R\$ 3.509.007	R\$ 6.853.978	R\$ 8.314.817	R\$ 9.758.357	R\$ 9.933.333
6	10	19	23	27	28	R\$ 412.737	R\$ 3.938.794	R\$ 7.923.990	R\$ 9.610.449	R\$ 11.275.351	R\$ 11.477.527
7	0	19	23	28	28	R\$ 466.653	R\$ -	R\$ 8.906.643	R\$ 10.933.209	R\$ 12.875.368	R\$ 13.106.234
8	0	0	23	28	28	R\$ 514.992	R\$ -	R\$ -	R\$ 11.902.235	R\$ 14.175.895	R\$ 14.430.081
9	0	0	0	27	28	R\$ 587.500	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 15.942.858	R\$ 16.228.727
10	0	0	0	0	27	R\$ 620.965	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 16.850.996
11	0	0	0	0	0	R\$ 684.177	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 780.854	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 881.249	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 972.349	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 1.059.730	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 1.117.365	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	60	130	177	229	260		R\$ 17.894.192	R\$ 43.242.506	R\$ 63.618.484	R\$ 89.316.021	R\$ 107.768.527

						Manejo de sangramento - Profilaxia com FVIII (sem inibidor - sem adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	40	41	42	42	43	R\$ 12.466	R\$ 500.194	R\$ 509.162	R\$ 518.292	R\$ 527.586	R\$ 537.046
1	46	43	44	44	45	R\$ 17.699	R\$ 818.361	R\$ 759.396	R\$ 773.013	R\$ 786.873	R\$ 800.983
2	47	44	43	43	44	R\$ 21.392	R\$ 1.015.313	R\$ 930.949	R\$ 910.099	R\$ 926.418	R\$ 943.029
3	49	45	44	43	44	R\$ 24.624	R\$ 1.207.974	R\$ 1.108.446	R\$ 1.078.521	R\$ 1.054.645	R\$ 1.073.555
4	51	47	45	44	45	R\$ 27.702	R\$ 1.406.132	R\$ 1.290.427	R\$ 1.256.058	R\$ 1.222.555	R\$ 1.244.477
5	54	50	49	48	48	R\$ 30.626	R\$ 1.662.055	R\$ 1.530.658	R\$ 1.492.390	R\$ 1.455.573	R\$ 1.481.672
6	55	50	49	47	48	R\$ 34.166	R\$ 1.865.625	R\$ 1.706.812	R\$ 1.661.564	R\$ 1.618.049	R\$ 1.647.062
7	0	49	47	46	47	R\$ 38.629	R\$ -	R\$ 1.890.607	R\$ 1.832.815	R\$ 1.779.918	R\$ 1.811.834
8	0	0	47	45	46	R\$ 42.630	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.984.631	R\$ 1.919.027	R\$ 1.953.437
9	0	0	0	44	45	R\$ 48.632	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 2.147.905	R\$ 2.186.418
10	0	0	0	0	44	R\$ 51.403	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 2.270.254
11	0	0	0	0	0	R\$ 56.635	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 64.638	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 72.949	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 80.940	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 87.723	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 92.494	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	343	368	408	447	499		R\$ 8.475.654	R\$ 9.726.458	R\$ 11.507.384	R\$ 13.438.549	R\$ 15.949.767

Pacientes						Custo/pct	Custo total				
Manejo de sangramento - Profilaxia com FVIII (sem inibidor - com adesão)											
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	28	28	28	29	30	R\$ 2.216	R\$ 60.947	R\$ 62.040	R\$ 63.153	R\$ 64.285	R\$ 65.438
1	32	29	30	30	31	R\$ 3.146	R\$ 99.715	R\$ 92.531	R\$ 94.190	R\$ 95.879	R\$ 97.598
2	33	30	29	30	30	R\$ 3.803	R\$ 123.714	R\$ 113.434	R\$ 110.893	R\$ 112.882	R\$ 114.906
3	34	31	30	29	30	R\$ 4.378	R\$ 147.189	R\$ 135.062	R\$ 131.415	R\$ 128.506	R\$ 130.810
4	35	32	31	30	31	R\$ 4.925	R\$ 171.334	R\$ 157.236	R\$ 153.048	R\$ 148.966	R\$ 151.637
5	37	34	33	33	33	R\$ 5.445	R\$ 202.518	R\$ 186.507	R\$ 181.844	R\$ 177.358	R\$ 180.538
6	37	34	33	32	33	R\$ 6.074	R\$ 227.322	R\$ 207.971	R\$ 202.458	R\$ 197.156	R\$ 200.691
7	0	34	33	32	32	R\$ 6.867	R\$ -	R\$ 230.366	R\$ 223.324	R\$ 216.879	R\$ 220.768
8	0	0	32	31	31	R\$ 7.579	R\$ -	R\$ -	R\$ 241.823	R\$ 233.829	R\$ 238.022
9	0	0	0	30	31	R\$ 8.646	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 261.717	R\$ 266.410
10	0	0	0	0	30	R\$ 9.138	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 276.625
11	0	0	0	0	0	R\$ 10.068	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 11.491	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 12.969	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 14.309	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 15.595	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 16.443	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	235	252	280	307	342		R\$ 1.032.739	R\$ 1.185.146	R\$ 1.402.148	R\$ 1.637.456	R\$ 1.943.442

Manejo de sangramento - Profilaxia com EMI (com inibidor)											
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	7	7	7	7	8	R\$ 1.652	R\$ 11.587	R\$ 11.794	R\$ 12.006	R\$ 12.221	R\$ 12.440
1	8	15	16	16	16	R\$ 2.346	R\$ 18.957	R\$ 35.747	R\$ 36.388	R\$ 37.040	R\$ 37.704
2	8	17	20	20	20	R\$ 2.835	R\$ 23.519	R\$ 46.854	R\$ 56.081	R\$ 57.086	R\$ 58.110
3	9	17	21	24	24	R\$ 3.264	R\$ 27.982	R\$ 55.556	R\$ 67.677	R\$ 78.544	R\$ 79.953
4	9	18	21	25	26	R\$ 3.672	R\$ 32.572	R\$ 64.636	R\$ 78.641	R\$ 92.567	R\$ 94.227
5	9	19	22	26	27	R\$ 4.059	R\$ 38.500	R\$ 75.201	R\$ 91.229	R\$ 107.067	R\$ 108.987
6	10	19	23	27	28	R\$ 4.528	R\$ 43.216	R\$ 86.941	R\$ 105.445	R\$ 123.712	R\$ 125.930
7	0	19	23	28	28	R\$ 5.120	R\$ -	R\$ 97.723	R\$ 119.958	R\$ 141.267	R\$ 143.800
8	0	0	23	28	28	R\$ 5.650	R\$ -	R\$ -	R\$ 130.590	R\$ 155.536	R\$ 158.325
9	0	0	0	27	28	R\$ 6.446	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 174.923	R\$ 178.059
10	0	0	0	0	27	R\$ 6.813	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 184.887
11	0	0	0	0	0	R\$ 7.507	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 8.567	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 9.669	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 10.668	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 11.627	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 12.260	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	60	130	177	229	260		R\$ 196.333	R\$ 474.451	R\$ 698.014	R\$ 979.964	R\$ 1.182.422

Pacientes com inibidores no ano 0											
	2026	2027	2028	2029	2030	Valor*	2026	2027	2028	2029	2030
Total:	659	671	683	695	708	R\$ 18.592	R\$ 580.869.243	R\$ 652.409.079	R\$ 723.788.086	R\$ 776.835.947	R\$ 830.237.734

*peso médio é considerado nas células a direita

Resultado financeiro - Cenário proposto

Pacientes						Custo/pct	Custo total				
						Profilaxia com EMI (sem inibidor - naïve)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	52	54	57	60	63	R\$ 128.897	R\$ 6.653.663	R\$ 7.014.860	R\$ 7.386.872	R\$ 7.769.969	R\$ 8.164.429
1	59	12	12	13	13	R\$ 183.001	R\$ 10.885.982	R\$ 2.143.733	R\$ 2.245.719	R\$ 2.350.674	R\$ 2.458.670
2	61	6	5	5	6	R\$ 221.193	R\$ 13.505.877	R\$ 1.239.105	R\$ 1.153.148	R\$ 1.196.589	R\$ 1.241.216
3	63	6	6	6	6	R\$ 254.610	R\$ 16.068.687	R\$ 1.581.207	R\$ 1.466.238	R\$ 1.521.028	R\$ 1.579.147
4	65	6	6	6	7	R\$ 286.437	R\$ 18.704.609	R\$ 1.859.652	R\$ 1.728.525	R\$ 1.793.212	R\$ 1.862.016
5	70	9	9	9	9	R\$ 316.672	R\$ 22.108.944	R\$ 2.878.303	R\$ 2.768.385	R\$ 2.883.431	R\$ 3.004.381
6	70	5	4	5	5	R\$ 353.272	R\$ 24.816.874	R\$ 1.795.793	R\$ 1.586.973	R\$ 1.635.382	R\$ 1.688.093
7	0	3	3	3	3	R\$ 399.420	R\$ -	R\$ 1.338.802	R\$ 1.044.430	R\$ 1.059.887	R\$ 1.079.163
8	0	0	3	3	3	R\$ 440.794	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.123.630	R\$ 1.139.561	R\$ 1.159.951
9	0	0	0	3	3	R\$ 502.856	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.276.986	R\$ 1.299.826
10	0	0	0	0	3	R\$ 531.499	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.349.665
11	0	0	0	0	0	R\$ 585.604	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 668.352	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 754.283	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 832.258	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 907.050	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 956.380	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	441	102	105	112	120		R\$ 112.744.636	R\$ 19.851.455	R\$ 20.503.921	R\$ 22.626.718	R\$ 24.886.555

						Profilaxia com EMI (sem inibidor - manutenção)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	0	0	0	0	0	R\$ 119.719	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
1	0	51	54	57	60	R\$ 169.971	R\$ -	R\$ 8.667.383	R\$ 9.137.897	R\$ 9.622.496	R\$ 10.121.537
2	0	59	62	65	69	R\$ 205.444	R\$ -	R\$ 12.072.549	R\$ 12.724.822	R\$ 13.399.639	R\$ 14.094.565
3	0	60	64	67	70	R\$ 236.482	R\$ -	R\$ 14.264.034	R\$ 15.034.263	R\$ 15.831.511	R\$ 16.652.557
4	0	62	66	69	73	R\$ 266.042	R\$ -	R\$ 16.586.216	R\$ 17.481.871	R\$ 18.408.907	R\$ 19.363.620
5	0	65	68	72	75	R\$ 294.124	R\$ -	R\$ 18.973.331	R\$ 19.997.897	R\$ 21.058.353	R\$ 22.150.471
6	0	69	73	77	81	R\$ 328.118	R\$ -	R\$ 22.629.881	R\$ 23.852.110	R\$ 25.116.952	R\$ 26.419.555
7	0	69	73	77	81	R\$ 370.981	R\$ -	R\$ 25.744.367	R\$ 27.134.363	R\$ 28.573.255	R\$ 30.055.106
8	0	0	72	76	80	R\$ 409.409	R\$ -	R\$ -	R\$ 29.417.413	R\$ 30.977.363	R\$ 32.583.895
9	0	0	0	74	78	R\$ 467.051	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 34.716.302	R\$ 36.516.741
10	0	0	0	0	77	R\$ 493.656	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 37.916.927
11	0	0	0	0	0	R\$ 543.908	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 620.765	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 700.577	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 773.000	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 842.466	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 888.285	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	0	435	531	633	743		R\$ -	R\$ 118.937.760	R\$ 154.780.635	R\$ 197.704.780	R\$ 245.874.976

						Profilaxia com FVIII (sem inibidor - sem adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	12	12	11	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
1	14	13	12	11	10	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
2	15	13	11	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
3	15	13	11	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
4	16	14	12	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
5	17	15	13	11	10	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
6	17	15	13	11	10	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
7	0	14	12	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
8	0	0	12	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
9	0	0	0	10	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
10	0	0	0	0	9	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
11	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	106	107	106	102	101		R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

						Profilaxia com FVIII (sem inibidor - com adesão)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	8	7	7	6	6	R\$ 40.023	R\$ 315.763	R\$ 294.640	R\$ 272.657	R\$ 249.791	R\$ 226.018
1	9	7	7	6	6	R\$ 56.823	R\$ 516.616	R\$ 418.698	R\$ 387.460	R\$ 354.967	R\$ 321.183
2	9	7	7	6	6	R\$ 68.681	R\$ 640.949	R\$ 509.821	R\$ 471.785	R\$ 432.220	R\$ 391.084
3	10	8	7	7	6	R\$ 79.058	R\$ 762.572	R\$ 607.289	R\$ 561.980	R\$ 514.851	R\$ 465.851
4	10	8	7	7	6	R\$ 88.940	R\$ 887.665	R\$ 707.039	R\$ 654.288	R\$ 599.418	R\$ 542.369
5	11	9	8	7	7	R\$ 98.328	R\$ 1.049.225	R\$ 840.341	R\$ 777.644	R\$ 712.429	R\$ 644.625
6	11	9	8	7	7	R\$ 109.693	R\$ 1.177.735	R\$ 933.525	R\$ 863.876	R\$ 791.429	R\$ 716.107
7	0	8	8	7	6	R\$ 124.022	R\$ -	R\$ 1.032.428	R\$ 955.400	R\$ 875.278	R\$ 791.975
8	0	0	8	7	6	R\$ 136.869	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.035.793	R\$ 948.929	R\$ 858.617
9	0	0	0	7	6	R\$ 156.139	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 1.063.464	R\$ 962.251
10	0	0	0	0	6	R\$ 165.033	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 999.148
11	0	0	0	0	0	R\$ 181.833	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 207.526	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 234.208	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 258.420	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 281.643	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 296.960	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	67	63	66	67	67		R\$ 5.350.526	R\$ 5.343.780	R\$ 5.980.882	R\$ 6.542.776	R\$ 6.919.231

						Profilaxia com EMI (com inibidor)					
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	3	3	3	2	2	R\$ 119.719	R\$ 326.918	R\$ 314.144	R\$ 300.807	R\$ 286.890	R\$ 272.378
1	3	5	5	4	4	R\$ 169.971	R\$ 534.866	R\$ 843.024	R\$ 796.818	R\$ 748.683	R\$ 698.567
2	3	5	6	6	6	R\$ 205.444	R\$ 663.591	R\$ 1.095.995	R\$ 1.315.701	R\$ 1.246.375	R\$ 1.174.139
3	3	5	7	7	7	R\$ 236.482	R\$ 789.510	R\$ 1.300.195	R\$ 1.600.253	R\$ 1.676.440	R\$ 1.575.092
4	3	6	7	7	7	R\$ 266.042	R\$ 919.022	R\$ 1.512.808	R\$ 1.858.681	R\$ 1.968.558	R\$ 1.848.767
5	4	6	7	8	7	R\$ 294.124	R\$ 1.086.289	R\$ 1.764.165	R\$ 2.157.865	R\$ 2.280.194	R\$ 2.141.799
6	4	6	8	8	8	R\$ 328.118	R\$ 1.219.339	R\$ 2.030.837	R\$ 2.484.640	R\$ 2.624.893	R\$ 2.464.486
7	0	6	8	8	8	R\$ 370.981	R\$ -	R\$ 2.278.802	R\$ 2.836.777	R\$ 3.005.608	R\$ 2.822.900
8	0	0	8	8	8	R\$ 409.409	R\$ -	R\$ -	R\$ 3.093.492	R\$ 3.306.405	R\$ 3.105.110
9	0	0	0	8	7	R\$ 467.051	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 3.715.605	R\$ 3.489.072
10	0	0	0	0	7	R\$ 493.656	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 3.622.857
11	0	0	0	0	0	R\$ 543.908	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 620.765	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 700.577	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 773.000	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 842.466	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 888.285	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	23	42	57	67	71		R\$ 5.539.535	R\$ 11.139.970	R\$ 16.445.033	R\$ 20.859.652	R\$ 23.215.167



Pacientes						Custo/pct	Custo total				
Manejo de sangramento - Profilaxia com EMI (sem inibidor)											
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	52	54	57	60	63	R\$ 693	R\$ 35.750	R\$ 37.690	R\$ 39.689	R\$ 41.747	R\$ 43.867
1	59	63	66	69	73	R\$ 983	R\$ 58.489	R\$ 61.657	R\$ 64.927	R\$ 68.294	R\$ 71.761
2	61	64	67	71	74	R\$ 1.188	R\$ 72.566	R\$ 76.495	R\$ 79.806	R\$ 83.943	R\$ 88.203
3	63	67	69	73	77	R\$ 1.368	R\$ 86.336	R\$ 91.010	R\$ 94.848	R\$ 99.754	R\$ 104.816
4	65	69	72	75	79	R\$ 1.539	R\$ 100.498	R\$ 105.940	R\$ 110.416	R\$ 116.127	R\$ 122.019
5	70	74	77	81	85	R\$ 1.701	R\$ 118.789	R\$ 125.222	R\$ 130.558	R\$ 137.311	R\$ 144.278
6	70	74	77	81	85	R\$ 1.898	R\$ 133.339	R\$ 140.558	R\$ 146.506	R\$ 154.083	R\$ 161.902
7	0	73	76	80	84	R\$ 2.146	R\$ -	R\$ 156.119	R\$ 162.579	R\$ 170.985	R\$ 179.661
8	0	0	74	78	82	R\$ 2.368	R\$ -	R\$ -	R\$ 176.211	R\$ 185.321	R\$ 194.724
9	0	0	0	77	81	R\$ 2.702	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 207.688	R\$ 218.226
10	0	0	0	0	79	R\$ 2.856	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 226.594
11	0	0	0	0	0	R\$ 3.146	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 3.591	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 4.053	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 4.472	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 4.874	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 5.139	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	441	537	636	745	863		R\$ 605.767	R\$ 794.691	R\$ 1.005.541	R\$ 1.265.254	R\$ 1.556.051

Manejo de sangramento - Profilaxia com FVIII (sem inibidor - sem adesão)											
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	12	12	11	10	9	R\$ 12.466	R\$ 154.557	R\$ 144.217	R\$ 133.457	R\$ 122.265	R\$ 110.629
1	14	13	12	11	10	R\$ 17.699	R\$ 252.868	R\$ 221.556	R\$ 205.026	R\$ 187.832	R\$ 169.956
2	15	13	11	10	9	R\$ 21.392	R\$ 313.725	R\$ 272.686	R\$ 236.522	R\$ 216.687	R\$ 196.065
3	15	13	11	10	9	R\$ 24.624	R\$ 373.256	R\$ 324.594	R\$ 279.394	R\$ 239.575	R\$ 216.774
4	16	14	12	10	9	R\$ 27.702	R\$ 434.485	R\$ 377.871	R\$ 325.448	R\$ 276.910	R\$ 250.555
5	17	15	13	11	10	R\$ 30.626	R\$ 513.564	R\$ 447.694	R\$ 386.604	R\$ 330.073	R\$ 298.659
6	17	15	13	11	10	R\$ 34.166	R\$ 576.466	R\$ 500.315	R\$ 431.027	R\$ 367.080	R\$ 332.144
7	0	14	12	10	9	R\$ 38.629	R\$ -	R\$ 554.695	R\$ 474.676	R\$ 402.347	R\$ 364.055
8	0	0	12	10	9	R\$ 42.630	R\$ -	R\$ -	R\$ 513.604	R\$ 432.159	R\$ 391.030
9	0	0	0	10	9	R\$ 48.632	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 483.279	R\$ 437.284
10	0	0	0	0	9	R\$ 51.403	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 454.051
11	0	0	0	0	0	R\$ 56.635	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 64.638	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 72.949	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 80.490	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 87.723	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 92.494	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	106	107	106	102	101		R\$ 2.618.921	R\$ 2.843.628	R\$ 2.985.759	R\$ 3.058.208	R\$ 3.221.201

Manejo de sangramento - Profilaxia com FVIII (sem inibidor - com adesão)											
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	8	7	7	6	6	R\$ 2.216	R\$ 17.485	R\$ 16.315	R\$ 15.098	R\$ 13.832	R\$ 12.515
1	9	7	7	6	6	R\$ 3.146	R\$ 28.606	R\$ 23.184	R\$ 21.455	R\$ 19.655	R\$ 17.785
2	9	7	7	6	6	R\$ 3.803	R\$ 35.491	R\$ 28.230	R\$ 26.124	R\$ 23.933	R\$ 21.655
3	10	8	7	7	6	R\$ 4.378	R\$ 42.225	R\$ 33.627	R\$ 31.118	R\$ 28.508	R\$ 25.795
4	10	8	7	7	6	R\$ 4.925	R\$ 49.152	R\$ 39.150	R\$ 36.229	R\$ 33.191	R\$ 30.032
5	11	9	8	7	7	R\$ 5.445	R\$ 58.098	R\$ 46.532	R\$ 43.060	R\$ 39.449	R\$ 35.694
6	11	9	8	7	7	R\$ 6.074	R\$ 65.214	R\$ 51.691	R\$ 47.835	R\$ 43.823	R\$ 39.652
7	0	8	8	7	6	R\$ 6.867	R\$ -	R\$ 57.168	R\$ 52.903	R\$ 48.466	R\$ 43.853
8	0	0	8	7	6	R\$ 7.579	R\$ -	R\$ -	R\$ 57.354	R\$ 52.544	R\$ 47.544
9	0	0	0	7	6	R\$ 8.646	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 58.886	R\$ 53.282
10	0	0	0	0	6	R\$ 9.138	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 55.325
11	0	0	0	0	0	R\$ 10.068	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 11.491	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 12.969	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 14.309	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 15.595	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 16.443	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	67	63	66	67	67		R\$ 296.271	R\$ 295.897	R\$ 331.175	R\$ 362.288	R\$ 383.133

Manejo de sangramento - Profilaxia com EMI (com inibidor)											
Faixa etária	2026	2027	2028	2029	2030	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
0	3	3	3	2	2	R\$ 1.652	R\$ 4.512	R\$ 4.336	R\$ 4.152	R\$ 3.959	R\$ 3.759
1	3	5	5	4	4	R\$ 2.346	R\$ 7.382	R\$ 11.635	R\$ 10.997	R\$ 10.333	R\$ 9.641
2	3	5	6	6	6	R\$ 2.835	R\$ 9.158	R\$ 15.126	R\$ 18.159	R\$ 17.202	R\$ 16.205
3	3	5	7	7	7	R\$ 3.264	R\$ 10.896	R\$ 17.945	R\$ 22.086	R\$ 23.137	R\$ 21.738
4	3	6	7	7	7	R\$ 3.672	R\$ 12.684	R\$ 20.879	R\$ 25.652	R\$ 27.169	R\$ 25.516
5	4	6	7	8	7	R\$ 4.059	R\$ 14.992	R\$ 24.348	R\$ 29.782	R\$ 31.470	R\$ 29.560
6	4	6	8	8	8	R\$ 4.528	R\$ 16.829	R\$ 28.028	R\$ 34.292	R\$ 36.227	R\$ 34.013
7	0	6	8	8	8	R\$ 5.120	R\$ -	R\$ 31.451	R\$ 39.152	R\$ 41.482	R\$ 38.960
8	0	0	8	8	8	R\$ 5.650	R\$ -	R\$ -	R\$ 42.695	R\$ 45.633	R\$ 42.855
9	0	0	0	8	7	R\$ 6.446	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 51.281	R\$ 48.154
10	0	0	0	0	7	R\$ 6.813	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 50.001
11	0	0	0	0	0	R\$ 7.507	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
12	0	0	0	0	0	R\$ 8.567	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
13	0	0	0	0	0	R\$ 9.669	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
14	0	0	0	0	0	R\$ 10.668	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
15	0	0	0	0	0	R\$ 11.627	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
16	0	0	0	0	0	R\$ 12.260	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total:	23	42	57	67	71		R\$ 76.453	R\$ 153.747	R\$ 226.965	R\$ 287.893	R\$ 320.402

Pacientes com inibidores no ano 0											
	2026	2027	2028	2029	2030	Valor*	2026	2027	2028	2029	2030
Total:	659	671	683	695	708	R\$ 14.780	R\$ 461.780.533	R\$ 518.653.407	R\$ 575.398.426	R\$ 617.570.515	R\$ 660.023.969

*peso médio é considerado nas células a direita

Apêndice 9. Análise de impacto orçamentário - Análise de sensibilidade determinística: detalhamento dos parâmetros.

Parâmetro	Caso Base	Análise de sensibilidade	Fonte
Taxa incidência inibidores FVIII	0,30	Mínimo: 0,24 Máximo: 0,36	Premissa de erro padrão (10%)
Profilaxia - Dose de FVIII (UI/kg)	40	Mínimo: 32,55 Máximo: 48,21	Premissa de erro padrão (10%)
Profilaxia - Doses por semana	3,12	Mínimo: 2,53 Máximo: 3,75	Premissa de erro padrão (10%)
Com adesão	0,36	Mínimo: 0,029 Máximo: 0,043	Premissa de erro padrão (10%)
Porcentagem de pacientes graves com FVIII entre 1 e 2%	76%	Mínimo: 0,59 Máximo: 0,89	Premissa de erro padrão (10%)
Manejo de sangramento - Dose de FVIII (UI/kg)	25	Mínimo: 20,34 Máximo: 30,13	Premissa de erro padrão (10%)
Manejo de sangramento - Dose por semana	3	Mínimo: 2,44 Máximo: 3,62	Premissa de erro padrão (10%)
Profilaxia - TSA - sem adesão	27	Mínimo: 21,97 Máximo: 32,54	Premissa de erro padrão (10%)
Profilaxia - TSA - com adesão	4,8	Mínimo: 3,91 Máximo: 5,79	Premissa de erro padrão (10%)
Profilaxia - TSA - sem inibidor	1,5	Mínimo: 1,22 Máximo: 1,81	Premissa de erro padrão (10%)

Fonte: Elaboração própria.

Anexo 1. Bula do medicamento

Hemcibra[®]

(emicizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável

30 mg/mL

150 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 mL).

Solução injetável de 150 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL) ou 150 mg (1 mL).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Hemcibra® solução injetável de 30 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
30 mg (30 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

Hemcibra® solução injetável de 60 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
60 mg (150 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

Hemcibra® solução injetável de 105 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
105 mg (150 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

Hemcibra® solução injetável de 150 mg

Princípio ativo: emicizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado)
150 mg (150 mg/mL)

Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemcibra® é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII).

Hemcibra® pode ser utilizado por todas as faixas etárias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do **Hemcibra®** para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A, foi avaliada em cinco estudos clínicos (três estudos com adultos e adolescentes em pacientes com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII) [HAVEN 1, HAVEN 3 E HAVEN 4], um estudo pediátrico em pacientes com hemofilia A com inibidores do fator VIII [HAVEN 2] e um estudo com pacientes de todas as idades com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII [HAVEN 6]).

Estudos clínicos em pacientes adultos e adolescentes com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII)

HAVEN 3¹

Pacientes (idade ≥12 anos) com hemofilia A sem inibidores do fator VIII

O HAVEN 3 foi um estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico e randomizado com 152 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos e ≥ 40 kg) do sexo masculino com hemofilia A, sem inibidores do FVIII, que receberam tratamento episódico (“sob demanda”) ou profilático com FVIII. Os pacientes receberam 3 mg/kg de **Hemcibra**[®] por via subcutânea, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas e, em seguida, receberam 1,5 mg/kg uma vez por semana (braços A e D) ou 3 mg/kg a cada duas semanas (braço B) ou não receberam profilaxia (braço C). Os pacientes do braço C podiam passar a receber **Hemcibra**[®] (3 mg/kg a cada duas semanas) após completarem pelo menos 24 semanas sem profilaxia. Nos braços A e B, o aumento da dose para 3 mg/kg por semana foi permitido após 24 semanas para pacientes que apresentavam dois ou mais sangramentos qualificados (ou seja, sangramentos espontâneos e clinicamente significativos que ocorriam no estado de equilíbrio). Os pacientes no braço D podiam aumentar a dose após o segundo sangramento qualificado. Na ocasião da análise, cinco pacientes haviam aumentado sua dose de manutenção.

Oitenta e nove pacientes tratados previamente com FVIII episódico (“sob demanda”) foram randomizados em uma razão de 2:2:1 para receber **Hemcibra**[®] uma vez por semana (braço A; N = 36) ou a cada duas semanas (braço B; N = 35) ou sem profilaxia (braço C; N = 18), com estratificação por taxa prévia de sangramento de 24 semanas (< 9 ou ≥ 9). Sessenta e três pacientes tratados previamente com FVIII profilático foram incluídos no braço D para receber **Hemcibra**[®] (1,5 mg/kg uma vez por semana).

O objetivo primário do estudo foi avaliar, em pacientes tratados previamente com FVIII episódico, a eficácia da profilaxia com **Hemcibra**[®] uma vez por semana (braço A) ou a cada duas semanas (braço B) em comparação a pacientes sem profilaxia (braço C) com base no número de sangramentos que demandaram tratamento com fatores de coagulação. Outros objetivos do estudo incluíram a avaliação da comparação randomizada dos braços A ou B e do braço C em termos de eficácia da profilaxia com **Hemcibra**[®] na diminuição do número de sangramentos em geral, sangramentos espontâneos, sangramentos articulares e sangramentos em articulações alvo (vide Tabela 1). O tratamento preferido dos pacientes também foi avaliado através de uma pesquisa de preferência.

A eficácia da profilaxia com **Hemcibra**[®] também foi comparada ao tratamento profilático anterior com FVIII (braço D) em pacientes que haviam participado em um estudo não intervencional (ENI) antes do recrutamento (vide Tabela 2). Somente os pacientes do ENI foram incluídos nessa comparação porque os dados sobre sangramento e tratamento foram coletados com o mesmo nível de granularidade usado no estudo HAVEN 3.

HAVEN 1²

Pacientes (idade ≥ 12 anos) com hemofilia A com inibidores do fator VIII

O estudo HAVEN 1, estudo clínico randomizado, multicêntrico, aberto que incluiu 109 adolescentes e adultos do sexo masculino (idade ≥ 12 anos e ≥ 40 kg) com hemofilia A com inibidores do fator VIII que tinham recebido previamente tratamento episódico ou profilático com agentes de *bypass*. No estudo, os pacientes receberam profilaxia semanal com **Hemcibra**[®] (braços A, C e D) – doses de 3 mg/kg, uma vez por semana durante quatro semanas, seguido por doses de 1,5 mg/kg, uma vez por semana subsequentemente – ou sem profilaxia (braço B). Os pacientes randomizados para o braço B puderam trocar para profilaxia com **Hemcibra**[®] após completarem pelo menos 24 semanas sem profilaxia.

Foi permitido aumento de dosagem para 3 mg/kg, uma vez por semana, depois de 24 semanas sob profilaxia com **Hemcibra**[®] para pacientes que apresentaram dois ou mais sangramentos qualificados, em caso de eficácia abaixo da ideal (isto é, $\geq$ dois sangramentos espontâneos e clinicamente significativos que ocorreram no estado de equilíbrio). Durante o estudo, cinco pacientes foram submetidos ao aumento de sua dose de manutenção para 3 mg/kg, uma vez por semana.

Cinquenta e três pacientes previamente tratados com agentes de *bypass* de forma episódica foram randomizados em uma razão de 2:1 para receberem profilaxia com **Hemcibra**[®] (braço A) ou sem profilaxia, (braço B), com estratificação pela taxa de sangramento nas últimas 24 semanas (< 9 ou ≥ 9).

Quarenta e nove pacientes previamente tratados com agentes de *bypass* profiláticos foram incluídos no braço C para receberem profilaxia com **Hemcibra**[®]. Sete pacientes previamente tratados de forma episódica com agentes de *bypass* que tinham participado de estudo não intervencional (ENI) antes do recrutamento, mas não puderam ser incluídos no estudo HAVEN 1 antes do fechamento dos braços A e B, foram incluídos no braço D, para receberem profilaxia com **Hemcibra**[®].

O objetivo primário do estudo foi avaliar, entre pacientes previamente tratados de forma episódica com agentes de *bypass*, o efeito do tratamento profilático semanal com **Hemcibra**[®], em comparação com pacientes sem profilaxia (braço A *versus* braço B) sobre o número de sangramentos com necessidade de tratamento com fatores de coagulação ao longo do tempo (mínimo de 24 semanas ou data de descontinuação). Os objetivos secundários da comparação randomizada dos braços A e B foram a eficácia da profilaxia com **Hemcibra**[®] semanal na redução do número de todos os sangramentos, dos sangramentos espontâneos, sangramentos articulares e sangramentos em articulações alvo (vide Tabela 3), bem como avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelos pacientes (QVRS) e seu estado de saúde (vide Tabelas 10 e 12).

A eficácia da profilaxia com **Hemcibra**[®] semanal, em comparação com agentes de *bypass* profiláticos prévios também foi avaliado em pacientes que tinham participado do ENI antes da inclusão (braço C) (vide Tabela 4). Apenas pacientes do ENI foram incluídos nessa comparação, porque os dados de sangramento e tratamento foram coletados com o mesmo grau de granularidade que o usado no estudo HAVEN 1.

HAVEN 4⁶

Pacientes (idade ≥12 anos) com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII

O **Hemcibra**[®] foi investigado em um estudo clínico de fase III, multicêntrico e de braço único em 41 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos e ≤ 40 kg) do sexo masculino com hemofilia A, com ou sem inibidores do FVIII, que receberam tratamento episódico (“sob demanda”) ou profilático com FVIII ou agentes de *bypass*.^{5,6} Os pacientes receberam profilaxia com **Hemcibra**[®] - 3 mg/kg uma vez por semana, durante quatro semanas, seguida por 6 mg/kg a cada quatro semanas desse ponto em diante.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia com **Hemcibra**[®] na manutenção do controle adequado de sangramentos administrada a cada quatro semanas com base nos sangramentos tratados. Outros objetivos eram avaliar a eficácia clínica da profilaxia com **Hemcibra**[®] nos sangramentos em geral, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos tratados em articulações alvo (vide Tabela 6).^{5,6} O tratamento preferido dos pacientes também foi avaliado através de uma pesquisa de preferência.^{5,6}

HAVEN 6⁷

Pacientes (todas as idades) com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII

O estudo HAVEN 6 foi um estudo multicêntrico, aberto, braço único com 71 pacientes (de todas as idades) com hemofilia A leve (n= 20 [28.2%]) ou moderada (n=51 [71.8%]) sem inibidores do fator VIII, tratados com emicizumabe, os quais a profilaxia era indicada conforme avaliado pelo investigador. A maioria dos pacientes eram homens (69 pacientes [97.2%]), e duas mulheres (2.8 %). No início do estudo, 34 pacientes (47.9%) estavam em tratamento episódico e 37 pacientes (52.1%) em tratamento profilático com FVIII. Os pacientes receberam **Hemcibra**[®] subcutâneo, 3 mg/kg uma vez na semana nas primeiras quatro semanas, seguido por um dos regimes de manutenção conforme preferência do paciente, a partir da semana cinco: 1.5 mg/kg uma vez na semana (n=24 [33.8%]), 3 mg/kg a cada duas semanas (n=39 [54.9%]) ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (n=8 [11.3%]),

A titulação da dose foi permitida após 24 semanas para pacientes que apresentaram dois ou mais sangramentos qualificados (ou seja, sangramentos espontâneos e significantes ocorrendo no estado estacionário). No momento da análise intermediária, nenhum paciente foi submetido à titulação de sua dose de manutenção.

O objetivo de eficácia inicial do estudo foi avaliar a eficácia da profilaxia de **Hemcibra**[®] baseado no número de sangramentos que necessitaram de tratamento com fatores de coagulação ao longo do tempo (ou seja, taxa de sangramento de sangramentos tratados). O objetivo secundário foi avaliar a eficácia da profilaxia de **Hemcibra**[®] com base no número de todos os sangramentos, sangramentos espontâneos, sangramento nas articulações e sangramento em articulações alvo ao longo do tempo, bem como avaliar a QVRS relatada pelo paciente no Questionário da Ferramenta de Avaliação Abrangente dos Desafios da Hemofilia (CATCH) ao longo do tempo.

Resultados de Eficácia

HAVEN 3

Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** em comparação a nenhuma profilaxia em relação à taxa de sangramentos tratados, sangramentos em geral, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos tratados em articulações alvo são apresentados a seguir, na Tabela 1.¹

Tabela 1 - HAVEN 3: Taxa de sangramento anualizada do braço de profilaxia com Hemcibra® vs. braço sem profilaxia em pacientes a partir de 12 anos com ou sem inibidores do fator VIII

<i>Endpoint</i>	Braço C: Sem Profilaxia (N = 18)	Braço A: 1,5 mg/kg de Hemcibra® uma vez por semana (N = 36)	Braço B: 3 mg/kg de Hemcibra® a cada 2 semanas (N = 35)
Sangramentos Tratados			
TSA (IC de 95%) ^a	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% de redução (IC de 95%), valor p	NA	96% (92,5%; 98,0%), <0,0001	97% (93,4%; 98,3%), <0,0001
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana de TSA (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Sangramentos em Geral			
TSA (IC de 95%) ^a	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% de redução (IC de 95%), valor p	NA	95% (90,1%; 97%), <0,0001	94% (89,7%; 97%), <0,0001
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Mediana de TSA (IQR)	46,9 (26,1; 73,9)	0,6 (0; 3,9)	1,6 (0; 4,0)
Sangramentos Espontâneos Tratados			
TSA (IC de 95%) ^a	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% de redução (IC de 95%), valor p	NA	94% (84,9%; 97,5%), <0,0001	98% (94,4%; 99,4%), <0,0001
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Mediana de TSA (IQR)	10,8 (2,1; 26,0)	0 (0; 1,3)	0 (0; 0)
Sangramentos Articulares Tratados			
TSA (IC de 95%) ^a	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% de redução (IC de 95%), valor p	NA	96% (91,5%; 98,1%), <0,0001	97% (93%; 98,5%), <0,0001
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Mediana de TSA (IQR)	21,3 (14,5; 41,3)	0 (0; 1,9)	0 (0; 1,3)
Sangramentos Tratados em Articulações Alvo			
TSA (IC de 95%) ^a	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% de redução (IC de 95%), valor p	NA	95% (85,7%; 98,4%), <0,0001	95% (85,3%; 98,2%), <0,0001
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Mediana de TSA (IQR)	12,8 (0; 39,1)	0 (0; 1,4)	0 (0; 0)
TSA = taxa de sangramento anual; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25° até percentil 75°; NA = não aplicável			
^a Com base em um modelo de regressão binominal negativa.			

Na análise intrapaciente do estudo clínico HAVEN 3, a profilaxia com **Hemcibra®** resultou em uma redução (68%) estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) na taxa de sangramentos tratados em comparação à profilaxia prévia com FVIII registrada no ENI antes da inclusão (vide Tabela 2).

Tabela 2 - HAVEN 3: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) da profilaxia com Hemcibra® vs. profilaxia prévia com FVIII

<i>Endpoint</i>	Braço D_{ENI}: Profilaxia Prévia com FVIII (N = 48)	Braço D: 1,5 mg/kg de Hemcibra® por semana (N = 48)
Mediana do período de eficácia (semanas)	30,1	33,7
Sangramentos Tratados		
TSA (IC de 95%) ^a	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% de redução (IC de 95%), valor p	68% (48,6%; 80,5%), <0,0001	
% de pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediana de TSA (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
TSA = taxa de sangramento anual; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25° até percentil 75°;		
^a Com base em um modelo de regressão binominal negativa.		

HAVEN 1

Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra®** comparados com nenhuma terapia profilática, relacionados à taxa de sangramentos tratados, todos os sangramentos, sangramentos espontâneos tratados, sangramento articular tratado e sangramento das articulações alvo tratadas são mostrados na tabela 3.

Tabela 3 – HAVEN 1: Taxa de sangramento anualizada do braço de profilaxia com Hemcibra® versus braço sem profilaxia em pacientes ≥ 12 anos de idade com inibidores ao fator VIII

<i>Endpoint</i>	Braço B: Sem profilaxia	Braço A: Hemcibra® 1,5 mg/kg semanal
	n = 18	n = 35
Sangramentos tratados		
TSA (IC de 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% de redução (IC de 95%), valor de p	87% (72,3%, 94,3%), < 0,0001	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
TSA mediana (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Todos os sangramentos		
TSA (IC de 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% de redução (IC de 95%), valor de p	80% (62,5%, 89,9%), < 0,0001	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Mediana de TSA (IQR)	30,2 (18,3; 39,4)	2 (0; 9,9)
Sangramentos espontâneos tratados		
TSA (IC de 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% de redução (IC de 95%), valor de p	92% (84,6%; 96,3%), < 0,0001	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Mediana de TSA (IQR)	15,2 (6,6; 30,4)	0 (0; 3,3)
Sangramentos articulares tratados		

TSA (IC de 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% de redução (IC de 95%), valor de p	89% (48%; 97,5%), 0,0050	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Mediana de TSA (IQR)	1 (0; 14,4)	0 (0;0)
Sangramentos de articulações alvo tratados		
TSA (IC de 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% de redução (IC de 95%), valor de p	95% (77,3%; 99,1%), 0,0002	
% de pacientes com 0 sangramento (IC de 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Mediana de TSA (IQR)	1 (0;6,5)	0 (0;0)
Intervalos de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor de p do teste estratificado de Wald, comparando a taxa de sangramento entre os braços especificados. Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios ISTH. Sangramentos tratados = sangramentos tratados com agentes de <i>bypass</i> . Todos os sangramentos = sangramentos tratados e não tratados com agentes de <i>bypass</i> . Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º.		

Análises adicionais foram realizadas para o estudo HAVEN 1 a fim de avaliar o controle a longo prazo dos sangramentos em pacientes tratados profilaticamente com o **Hemcibra®** usando o intervalo de tratamento de 12 semanas até a semana 72. Quando a TSA para hemorragias tratadas foi avaliada em intervalos de 12 semanas, as TSAs médias diminuíram ao longo do tempo e a melhoria durou até a semana 72, enquanto a mediana permaneceu consistentemente em zero (ver Tabela 4). Estes dados demonstram a eficácia a longo prazo da profilaxia com o **Hemcibra®**. As médias e medianas de TSA foram calculadas para hemorragias tratadas, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 – HAVEN 1: Taxa de sangramento anualizada com profilaxia Hemcibra® por intervalo de 12 semanas em pacientes ≥ 12 anos de idade com inibidores ao fator VIII

	Intervalo de tempo do início do tratamento com Hemcibra® (semanas)					
	1 - 12 (n = 109)	13 - 24 (n = 108)	25 - 36 (n = 93)	37 - 48 (n = 93)	49 - 60 (n = 57)	61 - 72 (n = 42)
Sangramentos tratados						
Mediana de TSA (IC de 95%)	3,9 (1,1, 10,2)	2,2 (0, 7,6)	0,9 (0, 5,5)	0,4 (0, 4,4)	0,5 (0, 4,7)	0,6 (0, 4,9)
Mediana de TSA (IQR)	0 (0; 4,4)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Na análise intrapaciente do estudo clínico HAVEN 1, a profilaxia **Hemcibra®** resultou em uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,0003$) (79%) na taxa de sangramento para sangramentos tratados em comparação com a profilaxia do agente de *bypass* anteriormente coletada no ENI antes do recrutamento (Tabela 5)

Tabela 5 – HAVEN 1: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) para profilaxia com Hemcibra®, versus profilaxia prévia com agente de by-pass

Endpoint	Braço C_{ENI}: Profilaxia prévia com agente de <i>bypass</i>	Braço C: Hemcibra® 1,5 mg/kg semanal
	n = 24	n = 24
Mediana do período de eficácia (semanas)	32,1	30,1
Sangramentos Tratados		
TSA (IC de 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)

% redução (IC de 95%), valor de p	79% (51,4%; 91,1%), 0,0003	
% pacientes com zero sangramento (95% IC)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediana de TSA (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
Intervalos de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) e o valor de p do teste estratificado de Wald, comparando a taxa de sangramento entre os braços especificados. Dados comparativos intrapaciente a partir do estudo não intervencional (ENI) BH29768. Apenas pacientes que participaram do ENI BH29768 e do estudo BH29884 foram incluídos. Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada. Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de <i>bypass</i>. Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios ISTH. TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º		

HAVEN 4 ^{5,6}

Os resultados de eficácia do estudo clínico HAVEN 4 são resumidos a seguir. Quarenta e um pacientes a partir de 12 anos de idade foram avaliados quanto à eficácia com um período de observação mediano de 25,6 semanas (faixa: 24,1 – 29,4 semanas). Os resultados de eficácia da profilaxia com **Hemcibra**® a cada quatro semanas em relação à taxa de sangramentos tratados, sangramentos em geral, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos tratados em articulações alvo são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - HAVEN 4: Taxa de sangramento anualizada de profilaxia com Hemcibra® em pacientes ≥ 12 anos com ou sem Inibidores do Fator VIII

<i>Endpoint</i>	6 mg/kg de Hemcibra ® 1x/4sem		
	^a TSA (IC de 95%)	^b Mediana de TSA (IQR)	% de Pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)
N =	41	41	41
Sangramentos tratados	2,4 (1,4; 4,3)	0 (0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Sangramentos em geral	4,5 (3,1; 6,6)	(0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Sangramentos espontâneos tratados	0,6 (0,3; 1,5)	0 (0; 0)	82,9 (67,9; 92,8)
Sangramentos articulares tratados	1,7 (0,8; 3,7)	0 (0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Sangramentos em articulações alvo tratados	1,0 (0,3; 3,3)	0 (0; 0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Calculado com um modelo de regressão binominal negativa (NBR). ^b TSA calculada. Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios de ISTH. Sangramentos tratados: sangramentos tratados com FVIII ou rFVIIa. Sangramentos em geral: sangramentos tratados e não tratados com FVIII ou rFVIIa. Os pacientes expostos ao Hemcibra® começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. TSA = Taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º; 1x/4sem = profilaxia uma vez a cada quatro semanas			

HAVEN 6 (análise interina)⁷

A seguir estão resumidos os dados das análises de eficácia interina do estudo clínico HAVEN 6. No estudo, 71 pacientes com idades entre 2 e 71 anos foram avaliados quanto à eficácia, em um tempo médio de observação de 27,6 semanas (faixa: 6,7 – 61,7 semanas). Os resultados da eficácia de **Hemcibra**® na profilaxia de pacientes com casos leves e moderados de hemofilia A sem inibidores do fator VIII, com respeito a taxa de sangramentos tratados, todos os sangramentos, sangramentos espontâneos tratados, sangramentos articulares tratados e sangramentos em articulações alvo são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7- HAVEN 6: Taxa de sangramento anual de Hemcibra® na profilaxia de pacientes com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores de fator VIII

	1,5 mg/kg 1x/1sem, 3 mg/kg 1x/2sem ou 6 mg/kg 1x/4sem de Hemcibra®		
Endpoint	^a TSA (IC de 95%)	^b Mediana de TSA (IQR)	% de Pacientes sem nenhum sangramento (IC de 95%)
N =	71	71	71
Sangramentos tratados	0,8 [0,41; 1,46]	0,0 [0,00; 0,00]	80,3 [69,1; 88,8]
Sangramentos em geral	2,7 [1,87; 3,83]	1,7 [0,00; 3,80]	45,1 [33,2; 57,3]
Sangramentos espontâneos tratados	0,1 [0,02; 0,23]	0,0 [0,00; 0,00]	95,8 [88,1; 99,1]
Sangramentos articulares tratados	0,3 [0,12; 0,65]	0,0 [0,00; 0,00]	90,1 [80,7; 95,9]
Sangramentos em articulações alvo tratados	*Não convergiu	0,0 [0,00; 0,00]	94,4 [86,2; 98,4]
^a Calculado com um modelo de regressão binominal negativa (NBR). ^b TSA calculada. Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios de ISTH. Sangramentos tratados: sangramentos tratados com FVIII. Sangramentos em geral: sangramentos tratados e não tratados com FVIII. Os pacientes expostos ao Hemcibra® começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana durante 4 semanas. TSA = Taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartis, percentil 25º até percentil 75º; 1x/1sem = profilaxia uma vez a cada uma semana; 1x/2sem = profilaxia uma vez a cada duas semanas; 1x/4sem = profilaxia uma vez a cada quatro semanas. ^c 1,5 mg/kg 1x/1sem (n= 24)/ 3 mg/kg 1x/2sem (n = 39); 6 mg/kg 1x/4sem (n = 8). *Modelo pode não convergir devido a tempos de acompanhamento muito curtos combinados com um baixo número de sangramentos,			

Medidas de Resultados Relacionados à Saúde

Os estudos clínicos HAVEN avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), o estado de saúde e preferência de tratamento do paciente usando diversas medidas de avaliação de resultados clínicos. Os estudos HAVEN 1 e 2 usaram o questionário de qualidade de vida específico para hemofilia (*Haemophilia-Specific Quality of Life – Haem-A-QoL*) para adultos (≥ 18 anos) e sua versão para adolescentes (*Haemo-QoL-SF*, 8 a < 18 anos), respectivamente, para os quais a pontuação de saúde física (ou seja, inchaços dolorosos, presença de dor articular, dor ao se mover, dificuldade para caminhar longas distâncias e necessidade de mais tempo para se preparar) e a pontuação total (resumo de todas as pontuações) foram definidas no protocolo como *endpoint* de interesse. O estudo HAVEN 2 também usou o questionário *Inhib-QoL* adaptado com os aspectos das impressões do cuidador, para obter o relatório do cuidador sobre QVRS, em pacientes pediátricos (< 12 anos). O estudo HAVEN 6 acessou o QVRS em pacientes adultos e pediátricos, e também de cuidadores de pacientes pediátricos, por meio do questionário *CATCH*. OS domínios de percepção de risco e impacto da hemofilia em atividades diárias, atividades sociais, atividades recreativas e trabalho/escola, assim como preocupação e carga de tratamento foram avaliados. Para medir a mudança no estado de saúde, a pontuação de utilidade do índice (*Index Utility Score – IUS*) e a escala visual analógica (EVA) do questionário EuroQoL de cinco dimensões e cinco níveis (EQ-5D-5L) foram examinadas no HAVEN 1.

Nos estudos HAVEN 3 e 4, para a avaliação referente ao tratamento preferido dos pacientes foi usada a pesquisa da preferência por emicizumabe (EmiPref).

Resultados relacionados à saúde

Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 1²

No estudo HAVEN 1, QVRS em pacientes com 18 anos de idade ou mais foi avaliada na semana 25, com base no questionário para adultos *Haemophilia-specific Quality of Life (Haem-A-QoL)* (vide Tabela 8)). O *Haem-A-QoL* é uma medida válida e confiável de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Tabela 8 – HAVEN 1: Mudança nos escores *Haem-A-QoL* para profilaxia com Hemcibra® versus pacientes (≥ 18 anos) com inibidores ao Fator VIII e sem profilaxia na semana 25

Escore <i>Haem-A-QoL</i> na semana 25	Braço B: Sem profilaxia	Braço A: Hemcibra® 1,5 mg/kg semanal
	(n = 16)	(n = 31)
Pontuação total (faixa 0 – 100)		
N	14 ^a	25 ^a
Média ajustada	43,21	29,2
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	14,01 (5,56; 22,45)	
Valor de p	0,0019	
Pontuação de saúde física (faixa 0 – 100)		
N	14 ^a	25 ^a
Média ajustada	54,17	32,61
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	21,55 (7,89; 35,22)	
Valor de p	0,0029	
Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada. Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas. Os escores menores refletem melhor QVRS. Diferença clinicamente significativa: pontuação total: 7 pontos; saúde física: 10 pontos. ^a Apenas pacientes ≤ 18 anos completaram o questionário <i>Haem-A-QoL</i> .		

Resultados sobre estado de saúde do estudo HAVEN 1²

No estudo HAVEN 1, o estado de saúde dos pacientes foi avaliado de acordo com o *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L)*, que é uma medida válida e confiável de estado de saúde (vide Tabela 9).

Tabela 9 – HAVEN 1: escores EQ-5D-5L na semana 25

Escore EQ-5D-5L na semana 5	Braço B: Sem profilaxia	Braço A: Hemcibra® 1,5 mg/kg semanal
	(n = 18)	(n = 35)
Escala de analogia visual (EAV)		
N	16	29
Média ajustada	74,36	84,08
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	-9,72 (-17,62; -1,82)	
Valor de p	0,0171	
Pontuação de utilidade do índice		
N	16	29
Média ajustada	0,65	0,81
Diferença nas médias ajustadas (IC de 95%)	-0,16 (-0,25; -0,07)	
Valor de p	0,0014	
Braço B: inclui apenas período sem profilaxia. Inclui apenas dados antes do aumento da dose para os pacientes cuja dose foi aumentada. Pacientes expostos a emicizumabe começaram com uma dose de ataque de 3 mg/kg/semana, durante quatro semanas. As pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. Diferença clinicamente significativa: EAV: 7 pontos; pontuação de utilidade do índice: 0,07 ponto.		

Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 6⁷

No estudo HAVEN 6, a QVRS para pacientes de todas as idades com hemofilia A leve ou moderada, foi avaliada na semana 25 com base no questionário *CATCH* (versão 1.0). O questionário *CATCH* é um instrumento validado que avalia o efeito da hemofilia e seu tratamento. Existem diferentes versões do questionário para pacientes adultos, pacientes pediátricos e cuidadores de pacientes pediátricos. O QVRS na profilaxia com **Hemcibra**[®] permaneceu geralmente estável, com melhora no domínio da carga de tratamento no questionário *CATCH*, observada consistentemente em todo o grupo de respondentes.

Preferência dos pacientes nos estudos HAVEN 3 e 4

No estudo HAVEN 3 e 4, os pacientes que receberam **Hemcibra**[®] (uma vez por semana, a cada duas semanas e a cada 4 semanas) relataram se preferiam **Hemcibra**[®] subcutâneo, seu tratamento IV anterior ou se não tinham nenhuma preferência na semana 17. Dos pacientes no estudo HAVEN 3 que responderam o questionário de preferência, 89 de 95 (93,7%) relataram preferir **Hemcibra**[®] ao tratamento IV anterior, e especificamente 45 de 46 pacientes (97,8%) preferiam **Hemcibra**[®] ao seu tratamento profilático anterior com FVIII. No estudo HAVEN 4, todos os 41 pacientes (100%) responderam o questionário de preferência e relataram preferir **Hemcibra**[®] ao tratamento IV anterior. Nos estudos HAVEN 3 e 4, os dois motivos mencionados mais frequentemente pelos pacientes para justificar sua preferência pelo **Hemcibra**[®] foram a via de administração mais fácil e a menor frequência do tratamento.

Pacientes Pediátricos

HAVEN 2³

A profilaxia semanal com **Hemcibra**[®] foi avaliada em um estudo clínico aberto, de braço único, multicêntrico que incluía pacientes pediátricos (idade < 12 anos ou de 12 a 17 anos com peso < 40 kg) com hemofilia A com inibidores do FVIII. Os pacientes receberam profilaxia com **Hemcibra**[®] na dose de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas, seguidos por 1,5 mg/kg, uma vez por semana subsequentemente.

O estudo avaliou a farmacocinética, a segurança e a eficácia, que incluía a eficácia da profilaxia semanal com **Hemcibra**[®], em comparação com o tratamento episódico e o tratamento profilático com agentes de *bypass* em pacientes que tinham participado do ENI antes do recrutamento (comparação intrapaciente).

Resultados de Eficácia³

HAVEN 2 (análise interina)³

No momento da análise interina, a eficácia foi avaliada em 59 pacientes pediátricos com idade <12 anos e recebendo profilaxia semanal com o **Hemcibra**[®] por pelo menos 12 semanas, incluindo 38 pacientes com idade entre 6 e <12 anos; 17 pacientes com idade entre 2 e <6 anos e quatro pacientes <2 anos de idade.

A taxa de sangramento anualizada e a porcentagem de pacientes sem sangramentos foram calculadas para 59 pacientes (vide Tabela 10). A mediana do período de observação para estes pacientes foi de 29,6 semanas (intervalo: 18,4 - 63).

Tabela 10 – HAVEN 2: Taxa de sangramento anualizada de profilaxia com Hemcibra[®] em pacientes pediátricos <12 anos de idade (análise interina)

Endpoint	Hemcibra [®] 1,5 mg/kg semanal		
	^a TSA* (95% IC)	^c Mediana TSA (IQR)	% Zero sangramentos (95% IC)
^b n=	59	59	59
Sangramentos tratados	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0,0; 0,0)	86,4 (75; 94)
Todos os sangramentos	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Sangramentos espontâneos tratados	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Sangramentos articulares tratados	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Sangramentos em articulações alvo tratados	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

^a Calculado com modelo de regressão binomial negativa (NBR).
^b Resultados de eficácia de pacientes tratados com < 12 anos, que estiveram no estudo HAVEN 2 por pelo menos 12 semanas (n = 59), considerando que o estudo visou investigar primariamente o efeito do tratamento com base na idade.
^c TSA calculada.

Definições de sangramento adaptadas com baseadas nos critérios ISTH.
 Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de *bypass*.
 Todos os sangramentos: sangramentos tratados e não tratados com agentes de *bypass*.
 Pacientes expostos a emicizumabe iniciaram com dose de ataque de 3 mg/kg/semana por 4 semanas.
 TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IQR = intervalo interquartil, percentil 25º até percentil 75º.

Na análise interina intrapaciente, a profilaxia semanal com **Hemcibra®** resultou em redução clinicamente significativa (98%) na taxa de sangramentos tratados em dezoito pacientes pediátricos que tiveram, pelo menos, 12 semanas de tratamento profilático com **Hemcibra®**, em comparação com sua taxa de sangramento coletada no ENI antes do recrutamento (vide Tabela 11).

Tabela 11 – HAVEN 2: Comparação intrapaciente da taxa de sangramento anualizada (sangramentos tratados) para profilaxia com Hemcibra® versus profilaxia prévia com agente de *bypass*

<i>Endpoint</i>	Tratamento prévio com agente de <i>bypass</i>	Hemcibra® 1,5 mg/kg semanal
	n = 18	n = 18
Sangramentos Tratados		
TSA (IC de 95%)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% redução (IC de 95%)	98% (95,7%; 99,2%)	
% pacientes com zero sangramento (IC de 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana de TSA (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0,0 (0,00; 0,00)
Intervalos de confiança derivam do modelo de regressão binomial negativa (NBR) Dados comparativos intrapaciente a partir do estudo não intervencional (ENI) Apenas pacientes < 12 anos que participaram do ENI e do estudo HAVEN por pelo menos 12 semanas são incluídos. Sangramentos tratados: sangramentos tratados com agentes de <i>bypass</i> . Definições de sangramento adaptadas com base nos critérios ISTH. TSA = taxa de sangramento anualizada; IC = intervalo de confiança; IR = índice de redução. Nota: 15 dos 18 pacientes receberam profilaticamente o agente de <i>bypass</i> profilático previamente; 3 pacientes receberam o agente de <i>bypass</i> antes dos episódios..		

Resultados relacionados à saúde em pacientes pediátricos

Resultados relacionados à saúde no estudo HAVEN 2³

No HAVEN 2, o QVRS para pacientes entre ≥ 8 a < 12 anos foi avaliado na semana 25, com base no *Haemo-QoL-SF questionnaire* para crianças. O *Haemo-QoL-SF* é uma medida confiável e válida do QVRS (vide Tabela 12).

Tabela 12 – HAVEN 2: Mudança da linha basal do escore de saúde física *Haemo-QoL-SF* de pacientes (≥ 8 a < 12 anos) após o tratamento de profilaxia com Hemcibra®

	<i>Haemo-QoL-SF</i>
Escore de saúde física (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (IC de 95%) (n=18)	29,51 (16,38-42,65)
Mudança média da linha basal (IC de 95%) (n= 15)	-21,67 (- 37,08 - -6,25)
^a Escores baixos (escore com mudança negativa) refletem o melhor do funcionamento	

No HAVEN 2, o QVRS para pacientes < 12 anos também foi avaliado na semana 25, com base no questionário *Adapted InhibQoL*, completados pelos cuidadores, com aspectos relacionados a carga do cuidador. O *Adapted InhibQoL* é uma medida confiável e válida para avaliação da QVRS (vide Tabela 13).

Tabela 13 - HAVEN 2: Mudança da linha basal no escore de saúde física relatada pelo cuidador dos pacientes (<12 anos de idade) após o tratamento de profilaxia com Hemcibra®:

	<i>Adapted InhibQoL</i> com aspectos de carga do cuidador
Escore de saúde física (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (IC de 95%) (n=54)	37,2 (31,5 - 42,8)
Mudança média da linha basal (IC de 95%) (n= 43)	-32,4 (- 38,6 - -26,2)
Escore lidando com inibidores (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (95% IC) (n=54)	57,7 (53,3 -62,1)
Mudança média da linha basal (n= 43)	- 24,6 (-30,1 - -19,1)
Escore de persistência de tratamento (intervalo: 0 a 100)^a	
Escore médio da linha basal (95% IC) (n=54)	44,5 (40,4 - 48,6)
Mudança média da linha basal (n= 43)	- 16,9 (-23,1 - -10,6)
^a Escores baixos (escore com mudança negativa) refletem o melhor do funcionamento	

Cirurgias e procedimentos nos estudos clínicos HAVEN

A experiência com o uso de agentes *bypass* ou FVIII durante cirurgias e procedimentos em pacientes que recebem profilaxia com **Hemcibra®** é limitada (para maiores informações consultar o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hemcibra® e Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado [CCPa]).

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report - HAVEN 3. Report No. 1082237. March 2018. (CDS version 3.0).
2. Clinical Study Report - BH29884 (HAVEN 1) – A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab *versus* no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors to factor VIII. Report No. 1070071. May 2017.
3. Interim Clinical Study Report – BH29992 (HAVEN 2) – A single arm, multicenter, open-label, phase III study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors to factor VIII. Report No.1074617. May 2017.
4. Supplemental Results Report (BH29992) (CDS version 2.0).
5. Interim Clinical Study Report - BO39182 (HAVEN 4). A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A. Report No. 1079217. March 2018. (CDS version 3.0).
6. Clinical Study Report – BO39182 (HAVEN 4) - A multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A. Report No. 1085099. May 2018. (CDS version 4.0).
7. Interim Clinical Study Report – BO41423 (HAVEN 6). A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors. Report No. 1107300. August 2021 (CDS version 8.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico), que liga o fator IXa ao fator X, produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de *hamster* chinês (CHO).

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O emicizumabe liga o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função faltante do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia efetiva.

O emicizumabe não tem relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII e, como tal, não induz nem reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII.

Farmacodinâmica

A hemofilia A é um distúrbio hereditário da coagulação sanguínea ligado ao cromossomo X, decorrente de uma deficiência da função do fator VIII, que resulta em sangramento nas articulações, músculos ou órgãos internos, espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. A terapia profilática com **Hemcibra®** encurta o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e aumenta a atividade de fator VIII avaliada (usando um ensaio cromogênico com fatores de coagulação humanos). Esses dois marcadores farmacodinâmicos não refletem o verdadeiro efeito hemostático de emicizumabe *in vivo* (o TTPA é excessivamente encurtado, e a atividade de fator VIII pode ser superestimada), mas fornecem uma indicação relativa do efeito pró-coagulante de emicizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

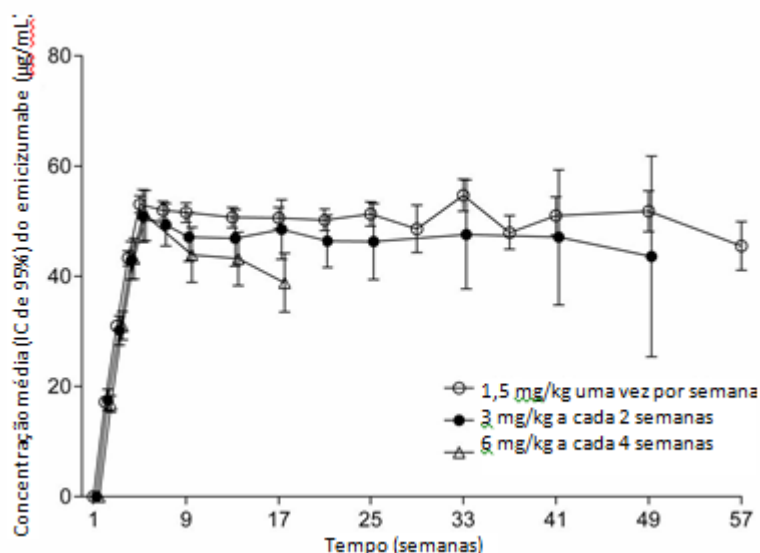
A farmacocinética do emicizumabe foi determinada através de uma análise não compartimental em indivíduos saudáveis e usando uma análise farmacocinética populacional em um banco de dados composto de 389 pacientes com hemofilia A

Absorção

Depois da administração subcutânea em pacientes com hemofilia A, a meia-vida de absorção foi de 1,6 dias.

Depois de múltiplas administrações subcutâneas de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas, em pacientes com hemofilia A, a média ($\pm$ DP) de concentrações plasmáticas mínimas de emicizumabe aumentou até atingir $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/mL}$ na semana 5. As concentrações plasmáticas mínimas médias sustentadas do emicizumabe em estado de equilíbrio foram de 51,1 $\mu\text{g/mL}$, 46,7 $\mu\text{g/mL}$ e 38,3 $\mu\text{g/mL}$ com as doses de manutenção recomendadas de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas, respectivamente (vide Figura 1, Tabela 14).

Figura 1 – HAVEN 1 (Estudo em adultos e adolescentes) e HAVEN 2 (Estudo pediátrico): média das concentrações plasmáticas mínimas de emicizumabe ($\mu\text{g/mL}$)



A $C_{\text{mínima}}$, a $C_{\text{máx}}$ e as razões de $C_{\text{máx}}/C_{\text{mínima}}$ médias ($\pm$ DP) em estado de equilíbrio para as doses de manutenção recomendadas de 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas são apresentadas na Tabela 14.

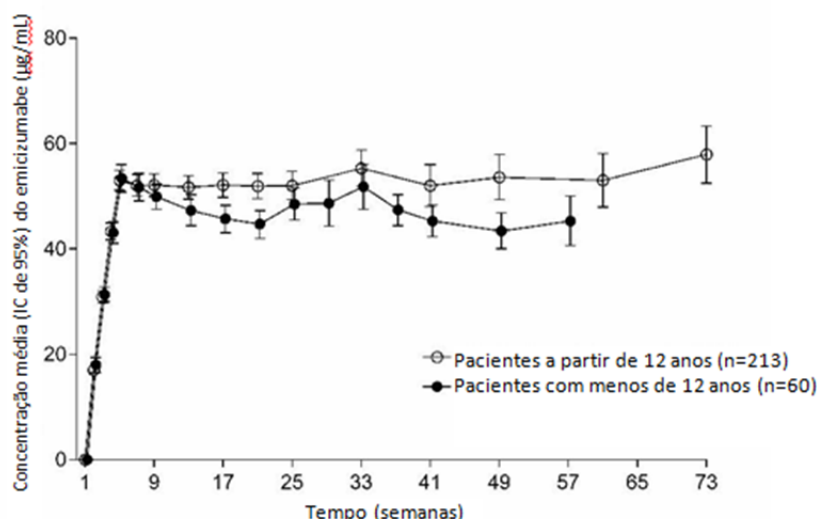
Tabela 14: Concentrações Médias ($\pm$ DP) do emicizumabe no estado de equilíbrio

Parâmetros	Dose de Manutenção		
	1,5 mg/kg 1x/sem	3 mg/kg 1x/2sem	6 mg/kg 1x/4sem
$C_{\text{máx, SS}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$

$C_{\text{média, SS}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{mínima, SS}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
Proporção $C_{\text{máx}}/C_{\text{mínima}}$	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$
$C_{\text{média, SS}}$ = concentração média em estado de equilíbrio; $C_{\text{máx, SS}}$ = concentração plasmática máxima em estado de equilíbrio; $C_{\text{mínima, SS}}$ = concentração mínima em estado de equilíbrio; 1x/sem = uma vez por semana; 1x/2sem = a cada duas semanas; 1x/4sem = a cada quatro semanas. Parâmetros farmacocinéticos obtidos do modelo PK da população.			

Foram observados perfis semelhantes de farmacocinética após a administração uma vez por semana (3 mg/kg/semana durante 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg/semana) em adultos/adolescentes (a partir de 12 anos) e crianças (com menos de 12 anos) (vide Figura 2).

Figura 2: Concentração plasmática média do emicizumabe vs. perfis de tempo em pacientes ≥ 12 anos (estudos HAVEN 1 e HAVEN 3) em comparação a pacientes < 12 anos (estudo HAVEN 2)



Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta depois de administração subcutânea de 1 mg/kg foi entre 80,4% e 93,1%, dependendo do local da injeção. Perfis farmacocinéticos semelhantes foram observados depois da administração subcutânea no abdome, parte superior do braço e coxa. Emicizumabe pode ser administrado de forma intercambiável nessas regiões anatômicas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

Depois de dose intravenosa única de 0,25 mg/kg de emicizumabe em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi 106 mL/kg (isto é, 7,4 L para um adulto de 70 kg). Emicizumabe não se destina a uso intravenoso (vide item 8. Posologia e modo de usar).

O volume de distribuição aparente (V/F), estimado a partir da análise de farmacocinética populacional, em pacientes com hemofilia A, depois de múltiplas doses subcutâneas de emicizumabe, foi de 10,4 L.

Metabolismo

O metabolismo de emicizumabe não foi estudado. Os anticorpos IgG são catabolizados principalmente por proteólise lisossomal e depois eliminados ou reutilizados pelo organismo.

Eliminação

Depois da administração intravenosa de 0,25 mg/kg em indivíduos saudáveis, a depuração total de emicizumabe foi de 3,26 mL/kg/dia (isto é, 0,228 L/dia para um adulto de 70 kg), e a meia-vida terminal média foi de 26,7 dias.

Depois de injeção subcutânea única em indivíduos saudáveis, a meia-vida de eliminação foi de, aproximadamente, quatro a cinco semanas.

Depois de múltiplas injeções subcutâneas em pacientes com hemofilia A, a depuração aparente foi de 0,272 L/dia, e a meia-vida aparente de eliminação foi de 26,8 dias.

Linearidade da dose

Emicizumabe apresentou farmacocinética proporcional à dose em pacientes com hemofilia A em um intervalo de dose de 0,3 a 6 mg/kg, uma vez por semana, depois de administração subcutânea.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

Nenhum estudo dedicado ao efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de emicizumabe foi conduzido.

A maioria dos pacientes com hemofilia A na análise farmacocinética da população apresentou função renal normal (N = 332; depuração de creatinina ≥ 90 mL/min) ou insuficiência renal leve (N = 27; depuração de creatinina de 60-89 mL/min). Apenas 2 pacientes apresentaram insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30-59 mL/min). Nenhum paciente apresentava insuficiência renal grave. A insuficiência renal leve ou moderada pareceu não ter impacto na farmacocinética do emicizumabe (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagens especiais).

Insuficiência hepática

Nenhum estudo dedicado ao efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de emicizumabe foi conduzido. A maioria dos pacientes com hemofilia A na análise de farmacocinética populacional tinha função hepática normal (bilirrubina e AST $\leq$ LSN, N=300) ou insuficiência hepática leve (bilirrubina $\leq$ LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $< 1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST, N= 51). Apenas 6 pacientes apresentaram insuficiência hepática moderada ($1,5 \times$ LSN $<$ bilirrubina $\leq 3 \times$ LSN e qualquer AST). Insuficiência hepática leve ou moderada não afetou a farmacocinética de emicizumabe (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais). O comprometimento hepático foi definido pelos critérios do Instituto Nacional do Câncer (NCI) de disfunção hepática.

Pediatria

O efeito da idade sobre a farmacocinética de emicizumabe foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional que incluiu 5 lactentes (≥ 1 mês a < 2 anos), 55 crianças (≥ 2 anos a < 12 anos) e 50 adolescentes (12 a < 18 anos) com hemofilia A. A idade não afetou a farmacocinética de emicizumabe em pacientes pediátricos (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais).

Geriatria

O efeito da idade sobre a farmacocinética de emicizumabe foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional que incluiu 13 pacientes com 65 anos ou mais (nenhum dos pacientes tinha mais que 77 anos de idade). A biodisponibilidade relativa diminuiu com o aumento da idade, mas não foram observadas diferenças clinicamente importantes na farmacocinética de emicizumabe entre pacientes < 65 anos e pacientes ≥ 65 anos.

Raça

As análises de farmacocinética populacional em pacientes com hemofilia A mostraram que a raça não afetou a farmacocinética de emicizumabe.

Genêro

Dados limitados em pacientes femininos sugerem que o gênero não afeta a farmacocinética de **Hemcibra®**.

Segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial para humanos com base nos estudos de toxicidade com dose aguda e doses repetidas, que incluíam desfechos de segurança farmacológica e desfechos de toxicidade reprodutiva.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial de carcinogenicidade de emicizumabe.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial de mutagenicidade de emicizumabe.

Comprometimento da fertilidade

Emicizumabe não causou nenhuma alteração toxicológica nos órgãos reprodutivos de macacos *cynomolgus* machos ou fêmeas em doses de até 30 mg/kg/semana nos estudos de toxicidade geral subcutânea de até 26 semanas de duração e em doses de até 100 mg/kg/semana em um estudo de toxicidade geral intravenosa de quatro semanas.

Toxicidade reprodutiva

Não há dados disponíveis em relação aos possíveis efeitos colaterais de emicizumabe no desenvolvimento embrionário.

Outros

Em um estudo *in vitro* de liberação de citocinas que utilizou sangue total de adultos saudáveis, os níveis de citocinas induzidos por emicizumabe foram comparáveis aos induzidos por anticorpos de referência de baixo risco.

Imunogenicidade

Os dados refletem o número de pacientes cujos resultados de exames foram considerados positivos para anticorpos anti-emicizumabe ao ser utilizado o ensaio enzimático por imunoabsorção (ELISA) e/ou para anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe utilizando o ensaio cromogênico do fator VIII. Os resultados de ensaios de imunogenicidade podem ser influenciados por diversos fatores, e isso inclui sensibilidade e especificidade do ensaio, manipulação da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente.

Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos anti-emicizumabe com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode induzir a equívocos. A imunogenicidade do **Hemcibra®** foi avaliada utilizando um ensaio imunoenzimático (ELISA) ou um ensaio de eletroquimioluminescência (ECL) para anticorpos anti-emicizumabe. Nos sete ensaios clínicos de fase III, as amostras positivas para anticorpos foram ainda avaliadas quanto à atividade neutralizante de anticorpos anti-emicizumabe, usando um ensaio cromogênico de FVIII modificado. Um total de 668 pacientes foram testados para anticorpos anti-emicizumabe. Nos ensaios clínicos agrupados Fase III, 5,1% (34/668) dos pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-emicizumabe e 2,7% (18/668) dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-emicizumabe que foram neutralizados *in-vitro*. A taxa positiva do anticorpo anti-emicizumabe pode ser subnotificada devido à limitação do ensaio. Destes dezoito pacientes, os anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe não tiveram um impacto clinicamente significativo na farmacocinética ou eficácia do **Hemcibra®** em catorze pacientes, enquanto a diminuição das concentrações plasmáticas de emicizumabe foi observada em quatro pacientes (0,6%). Um paciente (0,2%) do estudo HAVEN 2 que desenvolveu um anticorpo neutralizante anti-emicizumabe e diminuição do emicizumabe, apresentou perda de eficácia (manifestada como sangramento) após 5 semanas de tratamento e descontinuou o tratamento com **Hemcibra®**. Em geral, o perfil de segurança de **Hemcibra®** foi semelhantes entre os pacientes com anticorpos anti-emicizumabe (incluindo anticorpos neutralizantes) e aqueles sem (veja itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas)..

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hemcibra® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a emicizumabe ou qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, a marca e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no arquivo do paciente.

Orientar os pacientes / cuidadores a registrar o número do lote do produto sempre que **Hemcibra®** for aplicado fora do ambiente hospitalar.

Hemcibra® e Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado (CCPa)

Microangiopatia trombótica associada à Hemcibra® e ao CCPa

Foram relatados casos de microangiopatia trombótica (MAT) em um estudo clínico que incluiu pacientes que recebiam a profilaxia com **Hemcibra®**, quando foram aplicadas doses cumulativas de concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) superiores a 100 U/kg/24 horas (vide item 2. Resultados de eficácia). O tratamento para os eventos de MAT incluiu tratamento de suporte com ou sem plasmaferese e hemodiálise. Observou-se evidência de melhora da MAT dentro de uma semana após a descontinuação do CCPa e interrupção do tratamento com **Hemcibra®**. Essa

melhora clínica rápida é diferente da evolução clínica habitual observada na síndrome hemolítico-urêmica atípica e MATs clássicas, como púrpura trombocitopênica trombótica (vide item 2. Resultados de eficácia).

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes que correm alto risco de MAT (por exemplo, ter um histórico médico prévio ou história familiar de MAT), ou aqueles que estão recebendo medicações concomitantes conhecidas como um fator de risco para o desenvolvimento de MAT (por exemplo, ciclosporina, quinina, tacrolimus).

Pacientes que recebem profilaxia com **Hemcibra®** devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de MAT quando recebem CCPa. O médico deve descontinuar imediatamente o CCPa e interromper a terapia com **Hemcibra®** se ocorrerem sintomas clínicos e/ou achados laboratoriais compatíveis com MAT e tratar conforme indicação clínica. Os médicos e pacientes / cuidadores devem ponderar sobre os benefícios e riscos de reiniciar a profilaxia com **Hemcibra®** depois da completa resolução de MAT, caso a caso. Se houver indicação de um agente de *bypass* em um paciente que está fazendo uso de profilaxia com **Hemcibra®**, consulte a seguir as recomendações de dose para uso dos agentes de *bypass*.

Tromboembolismo associado à Hemcibra® e ao CCPa

Foram relatados eventos trombóticos em um estudo clínico com pacientes que recebiam profilaxia com **Hemcibra®** quando doses cumulativas superiores a 100 U/kg / 24 horas de CCPa foram aplicadas (vide item 2. Resultados de eficácia). Nenhum dos casos precisou de terapia de anticoagulação, diferentemente dos tratamentos habituais de eventos trombóticos. Foi observada evidência de melhora ou resolução após a descontinuação do CCPa (vide item 2. Resultados de eficácia).

Pacientes que recebem a profilaxia com **Hemcibra®** devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de tromboembolismo quando aplicam o CCPa. O médico deve descontinuar imediatamente o CCPa e interromper a terapia com **Hemcibra®** se ocorrerem sintomas clínicos, resultados de exames de imagem e/ou achados laboratoriais compatíveis com eventos trombóticos e tratar conforme indicação clínica. Os médicos e pacientes / cuidadores devem ponderar sobre os benefícios e riscos de reiniciar a profilaxia com **Hemcibra®** depois da completa resolução dos eventos trombóticos, caso a caso. Se houver indicação de um agente de *bypass* em um paciente em uso da profilaxia com **Hemcibra®**, consulte a seguir as recomendações de dose para uso dos agentes de *bypass*.

Orientação sobre o uso de agentes de bypass em pacientes em uso de profilaxia com Hemcibra®

O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com **Hemcibra®**.

Os médicos devem discutir com todos os pacientes e/ou cuidadores a dose exata e o esquema dos agentes de *bypass* a serem utilizados, se necessário, enquanto fazem uso da profilaxia com **Hemcibra®**.

Hemcibra® aumenta o potencial de coagulação dos pacientes. A dose necessária do agente de *bypass* pode, portanto, ser menor que a utilizada sem a profilaxia com **Hemcibra®**. A dose e a duração do tratamento com agentes de *bypass* vai depender da localização e extensão do sangramento e da condição clínica do paciente. Evite o uso de CCPa, a menos que não existam outras opções / alternativas de tratamento disponíveis. Se houver indicação do CCPa a paciente em uso de profilaxia com **Hemcibra®**, a dose inicial não deve exceder 50 U/kg e o monitoramento laboratorial é recomendado (incluindo, mas não restringindo ao monitoramento da função renal, avaliações plaquetárias, e avaliação para trombose). Se a hemorragia não for controlada com a dose inicial de CCPa até 50 U/kg, devem ser administradas doses adicionais de CCPa sob orientação ou supervisão médica, tendo em consideração a monitorização laboratorial para o diagnóstico de MAT ou tromboembolismo e verificação de hemorragias antes da administração repetida. A dose total de CCPa não deve exceder 100 U/kg nas primeiras 24 horas de tratamento. Os médicos assistentes precisam ponderar cuidadosamente sobre o risco de MAT e tromboembolismo (TE) frente o risco de sangramento ao considerar um tratamento com CCPa acima da dose máxima de 100 U/kg nas primeiras 24 horas.

Nos estudos clínicos, não foram observados casos de microangiopatia trombótica ou eventos trombóticos com o uso de FVII humano recombinante ativado (rFVIIa) isoladamente em pacientes em uso de profilaxia com **Hemcibra®**.

A orientação para administração de agentes de *bypass* deve ser seguida durante, pelo menos, seis meses depois da descontinuação da profilaxia com **Hemcibra®** (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação).

Imunogenicidade

O tratamento com **Hemcibra®** pode induzir anticorpos anti-emicizumabe. Anticorpos anti-emicizumabe foram reportados em 5,1% (34/668) de pacientes tratados com **Hemcibra®** em ensaios clínicos. A maioria dos pacientes com

anticorpos anti-emicizumabe não apresentou alteração nas concentrações plasmáticas de emicizumabe ou aumento nos eventos hemorrágicos; no entanto, em casos incomuns (incidência <1%), a presença de anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe com diminuição da concentração de **Hemcibra®** pode estar associada à perda de eficácia (vide itens 2. Resultados de Eficácia e 3. Características Farmacológicas – Imunogenicidade e 9. Reações Adversas). Sinais clínicos de perda de eficácia devem ser monitorados (por exemplo, aumento nos eventos de sangramento), e, se observados, a avaliação da etiologia e uma possível mudança no tratamento deve ser consideradas, caso haja suspeitas de anticorpos neutralizantes anti-emicizumabe.

Informe o paciente e/ou cuidador sobre a ocorrência incomum (incidência < 1%) de perda de eficácia ao receber profilaxia **Hemcibra®** devido à imunogenicidade (anticorpos anti-emicizumabe neutralizantes). Instrua o paciente e/ou cuidador a relatar imediatamente sinais clínicos de perda de eficácia (por exemplo, aumento de eventos de sangramento de escape).

Interferência em exame laboratorial de coagulação

Hemcibra® restaura a atividade perdida do cofator tenase do fator VIII ativado (FVIIIa). Exames laboratoriais de coagulação baseados em coagulação intrínseca (por exemplo, TTPA) medem o tempo total de coagulação, e isso inclui o tempo necessário para ativação de FVIII para FVIIIa pela trombina. Esses testes baseados na via intrínseca fornecerão tempos de coagulação evidentemente encurtados com **Hemcibra®**, que não precisa de ativação pela trombina. O tempo de coagulação intrínseca excessivamente encurtado vai então afetar todos os ensaios de fator único baseados em TTPA, como o ensaio de atividade de FVIII em um estágio (vide Tabela 15). No entanto, ensaios de fator único que utilizam métodos cromogênicos ou de base imunológica não são afetados por **Hemcibra®** e podem ser usados para monitorar parâmetros de coagulação durante o tratamento, com considerações específicas para ensaios de atividade cromogênica de FVIII, como descrito a seguir. Testes cromogênicos de atividade de fator VIII podem ser produzidos com proteínas de coagulação humanas ou bovinas. Ensaios que contêm fatores de coagulação humanos são responsivos a **Hemcibra®**, mas podem superestimar o potencial hemostático clínico de **Hemcibra®**. De forma inversa, os ensaios que contêm fatores de coagulação bovinos são insensíveis a **Hemcibra®** (sem atividade medida) e podem ser usados para monitorar a atividade de fator VIII endógeno ou infundido ou para medir inibidores anti-FVIII. **Hemcibra®** permanece ativo na presença de inibidores do fator VIII e assim produzirá um resultado falso negativo em ensaios Bethesda baseados em coagulação para inibição funcional de fator VIII. Entretanto, um ensaio Bethesda cromogênico que aplica um teste cromogênico de fator VIII de base bovina, que é insensível a **Hemcibra®**, pode ser utilizado. Em resumo, os resultados dos testes laboratoriais baseados em coagulação intrínseca em pacientes tratados com **Hemcibra®** não devem ser usados para monitorar sua atividade, determinar a dosagem para a reposição de fator ou anticoagulação, ou medir os títulos dos inibidores do fator VIII. Recomenda-se precaução na utilização de testes laboratoriais com base na coagulação intrínseca, uma vez que a interpretação errônea dos resultados pode levar a um tratamento insuficiente de doentes com episódios de hemorragia, que podem resultar em hemorragias potencialmente graves ou fatais. Por causa da extensa meia-vida de **Hemcibra®**, efeitos sobre ensaios de coagulação podem persistir por até seis meses após a última dose (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação). Testes laboratoriais afetados ou não pelo tratamento com **Hemcibra®** são mostrados na Tabela 15 abaixo.

Tabela 15– Resultados de coagulograma afetados e não afetados por Hemcibra®

Resultados afetados por Hemcibra®	Resultados não afetados por Hemcibra®
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) Ensaios Bethesda (baseados em coagulação) para títulos de inibidor de FVIII Ensaios de fator único de um estágio baseados em TTPA (por exemplo, atividade de fator VIII) Resistência de proteína C ativada baseada em TTPA (RPCA) Tempo de coagulação ativada (TCA)	Ensaios Bethesda (cromogênicos bovinos) para títulos de inibidor FVIII Tempo de trombina (TT) Ensaios de fator único de um estágio baseados em Tempo de protrombina (TP) Ensaios de fator único de base cromogênica exceto FVIII* Ensaios de base imunológica (por exemplo, ELISA, métodos turbidimétricos) Testes genéticos de fatores de coagulação (por exemplo, Fator V de <i>Leiden</i> , Protrombina 20210)
* Para considerações importantes relativas aos ensaios de atividade cromogênica de FVIII, vide item 6. Interações medicamentosas – Outras formas de interação.	

População pediátrica

Não há dados em crianças <1 ano de idade. O desenvolvimento do sistema hemostático em neonatos e lactentes é dinâmico e evolutivo, e as concentrações relativas de proteínas pró e anticoagulantes nesses pacientes devem ser levadas em consideração ao se fazer uma avaliação risco-benefício, incluindo risco potencial de trombose (por exemplo, trombose relacionada a cateter venoso central).

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Não há estudos clínicos sobre o uso de **Hemcibra**[®] em gestantes. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com **Hemcibra**[®]. Não se sabe se **Hemcibra**[®] pode provocar danos ao feto quando administrado à gestante ou se afeta a capacidade reprodutiva. **Hemcibra**[®] deve ser utilizado durante a gravidez somente se o potencial benefício para a mãe exceder o potencial risco ao feto.

O uso seguro de **Hemcibra**[®] durante o parto e trabalho de parto não foi estabelecido. Deve-se levar em conta que durante a gravidez e após o parto, o risco de trombose é aumentado e que várias complicações da gravidez estão associadas a um aumento do risco de coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Não se sabe se emicizumabe é excretado no leite humano. Não foi conduzido nenhum estudo para avaliar o impacto de emicizumabe sobre a produção de leite ou sua presença no leite materno. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite materno. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde do lactente devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica de **Hemcibra**[®] pela mãe, além de qualquer potencial efeito adverso sobre o lactente decorrente de **Hemcibra**[®] D ou da condição subjacente materna.

Mulheres férteis em uso de **Hemcibra**[®] devem usar contracepção efetiva durante e por, pelo menos, seis meses depois da interrupção do tratamento com **Hemcibra**[®] (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, eliminação).

Populações especiais

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do **Hemcibra**[®] foram estabelecidas em pacientes pediátricos. O uso de **Hemcibra**[®] em pacientes pediátricos com hemofilia A (com ou sem inibidores do FVIII) é suportado por dois estudos randomizados (HAVEN 3 e HAVEN 1) e três estudos de braço único (HAVEN 6, HAVEN 4 e HAVEN 2).

Esses cinco estudos clínicos incluíram, ao todo, 137 pacientes pediátricos nas seguintes faixas etárias: 61 adolescentes (12 a < 18 anos), 71 crianças (2 a < 12 anos) e 5 lactentes (1 mês a < 2 anos). Os resultados de segurança e eficácia foram compatíveis com os observados em adultos.

As concentrações plasmáticas mínimas no estado de equilíbrio do emicizumabe foram semelhantes entre pacientes adultos e pediátricos com doses equivalentes baseadas no peso (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Uso geriátrico

A segurança e a eficácia de **Hemcibra**[®] não foram testadas especificamente em uma população geriátrica. Estudos clínicos de **Hemcibra**[®] incluíram 15 pacientes com 65 anos ou mais. A biodisponibilidade relativa diminuiu em pacientes com a idade mais avançada, mas não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do emicizumabe entre pacientes < 65 anos e pacientes ≥ 65 anos (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Hemcibra**[®] não foram testadas especificamente em pacientes com insuficiência renal. Os dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra**[®] em pacientes com insuficiência renal leve a moderada são limitados. Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra**[®] em pacientes com insuficiência renal grave. Como **Hemcibra**[®] é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo e não por excreção renal, não se espera que seja necessária alteração da dose para pacientes com insuficiência renal (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais e item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Hemcibra**[®] não foram testadas especificamente em pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com insuficiência hepática leve e moderada foram incluídos em estudos clínicos. Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Hemcibra**[®] em pacientes com insuficiência hepática grave. Como **Hemcibra**[®] é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo e não por metabolismo hepático, não se espera que seja necessária alteração da dose para pacientes com insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e modo de usar – Instruções de dosagem especiais e item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Abuso de drogas e dependência

Hemcibra[®] não tem potencial para abuso e dependência.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não há evidências de que o tratamento com **Hemcibra**[®] resulte em aumento das reações adversas que possam levar à diminuição da capacidade de conduzir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de interação medicamentosa com **Hemcibra**[®]. A experiência clínica sugere a existência de interação medicamentosa entre **Hemcibra**[®] e CCPa (vide item 5. Advertências e precauções e item 2. Resultados de eficácia). Existe uma possibilidade de hipercoagulabilidade com o uso concomitante de rFVIIa ou FVIII com **Hemcibra**[®], com base em experimentos pré-clínicos, embora a relevância clínica desses dados não seja conhecida. Como o **Hemcibra**[®] aumenta o potencial de coagulação, a dose necessária para atingir a hemostasia durante o tratamento com o FVIIa ou FVIII pode ser mais baixa, se comparada ao uso na ausência do tratamento profilático com **Hemcibra**[®].

Em caso de complicação trombótica, o médico deve considerar interromper o tratamento com rFVIIa ou FVIII e interromper a profilaxia com **Hemcibra**[®] conforme clinicamente indicado. O ajuste deve ser adaptado às circunstâncias clínicas individuais.

- A decisão sobre as modificações de dose deve levar em consideração a meia-vida dos medicamentos; especificamente, a interrupção do emicizumabe pode não ter um efeito imediato.
- O monitoramento usando um ensaio cromogênico FVIII pode orientar a administração de fatores de coagulação, e testes para características trombofílicas podem ser considerados.

A experiência com a administração concomitante de antifibrinolíticos com CCPa ou rFVIIa em pacientes recebendo profilaxia com **Hemcibra**[®] é limitada. No entanto, a possibilidade de eventos trombóticos deve ser considerada quando os antifibrinolíticos sistêmicos são usados em combinação com um CCPa ou rFVIIa em pacientes recebendo **Hemcibra**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar os frascos-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2 a 8 °C).

Não congelar. Não agitar. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Após retirados da refrigeração, os frascos que não forem abertos podem ser mantidos em temperatura ambiente (abaixo de 30 °C) por até sete dias.

Depois de armazenados em temperatura ambiente, os frascos não abertos podem voltar à refrigeração. O tempo de armazenamento cumulativo em temperatura ambiente não deve exceder sete dias.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Hemcibra[®] apresenta-se em um frasco-ampola de vidro incolor, que contém solução estéril incolor ou de coloração levemente amarelada.

A solução de **Hemcibra®** deve ser inspecionada visualmente para garantir que não exista matéria particulada nem alteração da cor antes da administração. A solução de **Hemcibra®** deve ser descartada se existir matéria particulada visível ou se o produto tiver alteração de cor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para uso

Hemcibra® é uma solução estéril, sem conservantes e pronta para uso em injeção subcutânea.

A solução de **Hemcibra®** não precisa ser diluída.

Os frascos de **Hemcibra®** solução para injeção destinam-se exclusivamente a uso único.

São necessários uma seringa (ou um adaptador de frasco), uma agulha para transferência e uma agulha para injeção para retirar a solução de **Hemcibra®** do frasco-ampola e injetá-la por via subcutânea.

Para injeção de até 1 mL de solução de **Hemcibra®** deve ser utilizada uma seringa de 1 mL. Para a administração de doses maiores de 1 mL e até 2 mL de **Hemcibra®**, utilizar uma seringa de 2 a 3 mL.

O critério de recomendação para seringas, agulhas e adaptadores de frasco é definido para garantir a administração correta e segura de **Hemcibra®**. Esses critérios são baseados em considerações de manipulação (por exemplo: precisão na administração, injeção subcutânea), características de **Hemcibra®** (por exemplo: viscosidade) e compatibilidade entre **Hemcibra®** e materiais do dispositivo.

Seringa de 1 mL

Critérios: seringa de polipropileno ou policarbonato transparente com ponta Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com ponta Luer Slip poderão ser utilizadas), graduação 0,01 mL, estéril, exclusivamente para injeção, uso único, isenta de látex e não pirogênica. Quando utilizado em conjunto com o adaptador de frasco, uma seringa de 1 ml com êmbolo de espaço morto baixo que cumpra os requisitos descritos acima deverá ser utilizada.

Seringa de 2 a 3 mL

Critérios: seringa de polipropileno ou policarbonato transparente com ponta Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com ponta Luer Slip poderão ser utilizadas), graduação 0,1 mL, estéril, exclusivamente para injeção, uso único, isenta de látex e não pirogênica. Quando utilizado em conjunto com o adaptador de frasco, uma seringa de 3 ml com êmbolo com pouco espaço morto que cumpra os requisitos descritos acima deverá ser utilizada.

Agulha de transferência ou adaptador de frasco:

Critérios para agulha de transferência: agulha de aço inoxidável com conexão Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com conexão Luer Slip poderão ser utilizadas), estéril, calibre 18 G, comprimento 1 a 1½", ponta ocluída (biselada) ou semiocluída, uso único, isenta de látex e não pirogênica.

Critérios para o adaptador de frasco: conexão de policarbonato com Luer-Lok™, estéril, com diâmetro apropriado ao gargalo do frasco de 15 mm externo, uso único, isento de látex e não pirogênico.

Agulha de injeção:

Critérios: agulha de aço inoxidável com conexão Luer-Lok™ (em casos de indisponibilidade local, seringas com conexão Luer Slip poderão ser utilizadas), estéril, calibre 26 G (intervalo aceitável: 25-27 G), comprimento preferivelmente 3/8" ou no máximo ½", uso único, isenta de látex e não pirogênica, preferencialmente incluindo característica de agulha de segurança.

Depois de transferido do frasco para a seringa, o medicamento deve ser usado imediatamente, porque não contém conservante antimicrobiano.

Incompatibilidades

Não existe nenhuma incompatibilidade entre **Hemcibra®** e as seringas, agulhas e adaptadores de frasco recomendadas.

Orientações gerais

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de hemofilia e/ou outros distúrbios hemorrágicos.

O tratamento com agentes de *bypass* deve ser descontinuado no dia anterior ao início da terapia com **Hemcibra®** (vide item 5. Advertências e precauções). A profilaxia com o FVIII pode ser continuada durante os primeiros 7 dias de tratamento com o **Hemcibra®**.

Dose recomendada (todos os pacientes)

A dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por uma dose de manutenção, a partir da quinta semana, de:

- 1,5 mg/kg uma vez por semana, ou
- 3 mg/kg a cada duas semanas, ou
- 6 mg/kg a cada quatro semanas

A dose de manutenção deve ser escolhida com base no regime de dosagem preferido do médico e do paciente/cuidador de modo a colaborar com a aderência do tratamento.

Modo de administração

Hemcibra® destina-se exclusivamente a uso subcutâneo.

Hemcibra® deve ser administrado usando técnica de assepsia apropriada.

A injeção deve ser restrita aos locais de injeção recomendados: o abdome, parte superior externa dos braços e coxas (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas, absorção). Não há dados disponíveis sobre injeção em outros locais do corpo.

A administração da injeção subcutânea **Hemcibra®** na parte superior externa do braço deve ser realizada por um cuidador ou profissional da saúde.

Alternar o local da injeção pode ajudar a evitar ou reduzir as reações no local da injeção (vide item 2. Resultados de eficácia). A injeção subcutânea de **Hemcibra®** não deve ser feita em áreas nas quais a pele esteja eritematosa, com hematoma, sensível ou endurecida ou em áreas nas quais existam manchas ou cicatrizes.

Durante o tratamento com **Hemcibra®**, outros medicamentos para administração subcutânea devem, preferivelmente, ser injetados em regiões anatômicas diferentes das utilizadas para a aplicação de **Hemcibra®**.

Administração pelo paciente e/ou cuidador

Hemcibra® destina-se ao uso sob orientação de um profissional da saúde. Depois de um treinamento adequado na técnica de injeção subcutânea, o paciente pode autoaplicar **Hemcibra®** ou seu cuidador pode aplicar **Hemcibra®**, desde que seu médico considere adequado.

O médico e o cuidador devem determinar se uma criança consegue fazer a autoaplicação de **Hemcibra®** adequadamente. No entanto, a autoaplicação não é recomendada para crianças menores de 7 anos de idade.

Duração do tratamento

Hemcibra® destina-se ao tratamento profilático de longa duração.

Ajustes de dose durante tratamento

Não são recomendados ajustes da dose de **Hemcibra®**.

Doses atrasadas ou perdidas

Se um paciente deixar de receber uma injeção subcutânea programada de **Hemcibra®**, ele deve ser orientado a fazer a injeção o mais rapidamente possível, antes do dia da próxima dose agendada. O paciente deve então aplicar a próxima dose no dia usualmente programado para a próxima administração. O paciente não deve tomar duas doses no mesmo dia para compensar uma dose perdida.

Instruções de dosagem especiais

Uso em crianças

Não são recomendados ajustes de dose em pacientes pediátricos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais e 2. Resultados de eficácia.

Uso em idosos

Não são recomendados ajustes da dose em pacientes com ≥ 65 anos de idade (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência renal

Não são recomendados ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

Insuficiência hepática

Não são recomendados ajustes da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reação adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e também podem não refletir as taxas observadas na prática.

As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) são baseadas em dados agrupados de dois estudos clínicos randomizados em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 1 e HAVEN 3), um estudo clínico de braço único em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 4), um estudo pediátrico de braço único (HAVEN 2), e um estudo com pacientes de todas as idades (HAVEN 6), nos quais um total de 444 pacientes com hemofilia A receberam pelo menos uma dose de **Hemcibra**[®] como profilaxia de rotina. Trezentos e sete pacientes (69.1%) eram adultos (destes os quais dois eram mulheres) (≥ 18 anos de idade), 61 (13.7 %) eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade), 71 (16 %) eram crianças (≥ 2 a < 12 anos de idade) e 5 (1.1%) eram lactentes (1 mês a ≤ 2 anos). A duração mediana de exposição entre os estudos foi de 32 semanas (intervalo: 0,1 a 224,4 semanas).

As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de **Hemcibra**[®] foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia.

No total, 4 pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com **Hemcibra**[®] foram retirados do tratamento por causa das RAMs, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da injeção.

Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver anticorpo anti-emicizumabe neutralizante associado à perda de eficácia (vide item 3. Características Farmacológicas).

As reações adversas ao medicamento provenientes dos estudos clínicos em pacientes que receberam **Hemcibra**[®] são listadas pelo Grupo Sistêmico MedDRA (Tabela 16). As categorias de frequência correspondentes para cada RAM são baseadas na seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/10$ a $< 1/100$) e incomuns ($\geq 1/1.00$ a $< 1/1000$).

Tabela 16 – Resumo de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos agrupados com Hemcibra[®]

Grupo sistêmico	Número de pacientes (n = 444)	Porcentagem de pacientes	Frequência
RAM (MedDRA)			
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Reações no local da injeção	86	19.4%	Muito comum
Febre	23	5.2%	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	62	14%	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	21	4.7%	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo			
Artralgia	63	14.2%	Muito comum
Mialgia	13	2.94%	Comum

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Microangiopatia trombótica	3	<1%	Incomum
Infecções e infestações			
Trombose do seio cavernoso	1	< 1%	Incomum
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo			
Necrose cutânea	1	< 1%	Incomum
Distúrbios vasculares			
Tromboflebite superficial	1	< 1%	Incomum

Descrição das RAMs selecionadas

A maioria das reações adversas graves reportadas nos estudos clínicos agrupados com **Hemcibra**[®] foi microangiopatia trombótica (MAT) e eventos trombóticos, que incluíram trombose do seio cavernoso (TSC) e tromboflebite superficial concomitante com necrose cutânea (vide item 5. Advertências e precauções).

Microangiopatia trombótica

Nos estudos clínicos agrupados de fase III, eventos de microangiopatia trombótica foram reportados em <1% dos pacientes (3/444) e em 9,7% dos pacientes (3/31) que receberam pelo menos uma dose de CCPa. Relatou-se que cada paciente havia recebido doses cumulativas superiores a 100 U/kg/24 horas de CCPa, por 24 horas ou mais, enquanto fazia uso da profilaxia com **Hemcibra**[®] antes do desenvolvimento de eventos MAT. Os pacientes apresentaram trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda, sem deficiências graves de atividade ADAMTS13 (vide item 5. Advertências e precauções). O tratamento dos eventos de MAT incluiu cuidado de suporte com ou sem plasmaferese e hemodiálise. A evidência de melhora foi observada dentro de uma semana após a descontinuação do CCPa. Um paciente continuou o tratamento com **Hemcibra**[®] depois da resolução da MAT sem recidiva (vide item 5. Advertências e precauções).

Eventos trombóticos

Nos estudos clínicos agrupados de fase III, foram relatados eventos trombóticos sérios em <1% dos pacientes (2/373) e em 6,5% dos pacientes (2/444) que receberam pelo menos uma dose de CCPa. Relatou-se que cada paciente havia recebido doses cumulativas superiores a 100 U/kg/24 horas de CCPa enquanto fazia uso da profilaxia com **Hemcibra**[®] antes do desenvolvimento de eventos trombóticos (vide item 5. Advertências e precauções). Nenhum dos casos necessitou terapia anticoagulação, diferentemente do tratamento usual de eventos trombóticos. Evidência de melhora ou resolução foi observada após a descontinuação do CCPa. Um paciente continuou o tratamento com **Hemcibra**[®] depois da resolução do evento trombótico sem recidiva (vide item 5. Advertências e precauções).

Imunogenicidade

Vide item 5. Advertências e precauções.

Caracterização do Tratamento com CCPa (nos estudos clínicos agrupados de fase III)

Houve 82 casos de tratamento com CCPa, dos quais 8 (10%) consistiam em uma quantidade cumulativa média de mais de 100 U/kg/24 horas de CCPa durante pelo menos 24 horas; dois dos 8 casos estavam associados a eventos trombóticos e três dos 8 casos estavam associados a MAT (vide Tabela 17). Nenhum evento trombótico ou de MAT estava associado aos casos restantes de tratamento com CCPa. De todos os casos de tratamento com CCPa 68% consistiam em uma infusão única de ≤ 100 U/kg.

Tabela 17 - Caracterização do Tratamento com CCPa nos Estudos Clínicos agrupados de Fase III

Duração do tratamento com CCPa	Quantidade cumulativa média de aPCC por mais de 24 horas (U/kg/24 horas)		
	< 50	50 – 100	> 100
Menos de 24 horas	9	47	13
24 a 48 horas	0	3	1 ^a
Mais de 48 horas	1	1	7 ^{a, b, b, b}
* Um caso de tratamento com CCPa é definido como todas as doses de CCPa recebidas pelo paciente, por qualquer motivo, até haver um período de 36 horas sem tratamento. Isso inclui todos os casos de tratamento com CCPa exceto aqueles ocorridos nos primeiros 7 dias e aqueles que ocorreram 30 dias			

após a descontinuação do **Hemcibra®**.
a Evento trombótico
b Microangiopatia trombótica

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção (RLIs) foram reportadas muito comumente (19.4%) em estudos clínicos. Todas as RLIs observadas em estudos clínicos **Hemcibra®** foram reportadas como não graves e geralmente de intensidade leve a moderada e 94.9% das RLIs foi resolvida sem tratamento. Os sintomas comumente descritos de RLIs foram eritema no local da injeção (10.6%), dor no local da injeção (4.1%), prurido no local da injeção (2.9%) e inchaço no local da injeção (2.7%).

Pacientes com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII (FVIII)

O perfil de segurança de **Hemcibra®** em pacientes com hemofilia A leve ou moderada sem inibidores do fator VIII (HAVEN 6), apresentou-se consistente com o perfil de segurança identificado nos estudos clínicos HAVEN conduzidos anteriormente, primariamente em pacientes com hemofilia A severa com ou sem inibidores do fator VIII. Não foram reportadas novas reações adversas.

Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas no acompanhamento pós-comercialização de **Hemcibra®**. As reações adversas do medicamento provenientes do acompanhamento pós-comercialização em pacientes que receberam **Hemcibra®** são listadas pelo Grupo Sistêmico MedDRA (Tabela 18).

Tabela 18 - Caracterização do Tratamento com CCPa nos Estudos Clínicos agrupados de Fase III

Grupo sistêmico	Frequência
RAM (MedDRA)	
Distúrbios do sistema imunológico	
Hipersensibilidade ^b	Incomum
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo	
Angioedema ^a	Incomum
Urticária ^b	Comum
Rash ^b	Comum
^a Frequência estimada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a população de segurança do estudo clínico.	
^b Frequência derivada de dados do estudo clínico.	

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de **Hemcibra®** é limitada. A superdosagem acidental pode resultar em hipercoagulabilidade.

Os pacientes que recebem superdosagem acidental devem entrar em contato com seu médico imediatamente e devem ser monitorados atentamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0667

Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira – CRF-SP nº 32.252

Fabricado por: Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão ou Samsung Biologics Co. Ltd., Incheon, Coreia do Sul.

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/12/2024.



CDS 13.0_Prof

Histórico de Alteração para Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição / Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bula		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens da Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações Relacionadas
10/12/2018	1162012/18-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL
02/04/2019	0296475/19-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2018	0859896/18-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	06/03/2019	Bula Profissional: - Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Interações medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL
24/07/2019	0798990/19-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1 – 31/08/2018 2 – 14/01/2019	1 – 0892723/18-5 2 – 0036533/19-5	1 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia 2 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	24/06/2019	Bula Profissional: - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula Paciente: - Como devo usar este medicamento?	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL

28/08/2019	2064310/19-1	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2019	1 - 0389132/19-1 2 - 0389094/19-5	1 - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel 2 - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária Ofício nº 1982309196 - GPBIO	29/07/2019	Bula Profissional: - Posologia e Modo de usar - Dizeres Legais Bula paciente: - Como devo usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL
22/01/2021	0289879/21-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2020	4549583/20-1	PRODUTO BIOLÓGICO – Redução do prazo de validade do produto terminado	23/12/2020	Bula Profissional: - Cuidados de Conservação do Medicamento	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL
08/10/2021	3977891/21-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/10/2021	3977891/21-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/10/2021	Bula Profissional: - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Posologia e Modo de Usar - Reação Adversas Bula Paciente: - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Como devo usar esse medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL

31/05/2022	4231299/22-6	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	1 – 29/10/2020 2 – 31/05/2022	1 – 3846116/20-1 2 – 4231299/22-6	1 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos 2 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	1 – 10/05/2022 2 – 31/05/2022	Bula Profissional: - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Posologia e Modo de Usar - Dizeres Legais Bula Paciente: - Como devo usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL
24/07/2024	0764908/23-5	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/01/2022	0308727/22-1	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	03/07/2023	Bula Profissional: - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL
05/12/2024	Não disponível	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não disponível	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Bula Profissional: - Reações Adversas Bula Paciente: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP / VPS	30 mg/mL 150 mg/mL