

Brasília, DF | Abril de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº

Emicizumabe

para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NATS - IMS/UERJ

Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Ricardo Fernandes – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER

Ivan Zimmermann – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ...19	19
Tabela 2. Tabela exemplo extraída do dossiê que indica o relato do uso de emicizumabe em pacientes sem inibidores contrariando a demanda 39	39
Tabela 3. Cálculo das razões de custo-utilidades incrementais entre as estratégias comparadas para o caso-base, considerando o preço de emicizumabe com incidência de impostos.....41	41
Tabela 4. Parâmetros epidemiológicos adotados para a análise de impacto orçamentário do tratamento da Hemofilia A com inibidores no SUS para população brasileira masculina 44	44
Tabela 5. Descrição dos cenários para o caso-base da AIO sobre pacientes com Inibidores, casos moderados ou graves 45	45
Tabela 6. Evolução do custo anual para o cenário 1 com inibidores do FVIII45	45
Tabela 7. Evolução do custo anual para o cenário 2 com inibidores do FVIII 46	46
Tabela 8. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 1 versus o cenário 2 para pacientes com inibidores. 46	46
Tabela 9. Impacto orçamentário da incorporação do emicizumabe desconsiderando os custos relacionados aos desfechos de evitar custos diretos (sangramentos e cirurgias).....46	46
Tabela 10 - Frequência e custos dos eventos adversos utilizados no modelo 70	70
Tabela 11 - Definições de parâmetros aplicadas ao caso-base e variações aplicadas nas análises de sensibilidade 71	71

QUADROS

Quadro 1. Principais indicações e características das tecnologias disponíveis no SUS e da tecnologia demandada, para o tratamento de PCHA, sem inibidores.....15	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia..... 17	17
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. 18	18
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2019. 18	18
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. 21	21
Quadro 6. Julgamento do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0. 26	26
Quadro 7. Resumo da avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I..... 27	27
Quadro 8. Perfil de evidências sobre uso do emicizumabe para o tratamento profilático de pessoas com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII (FVIII), exceto pacientes em tratamento de indução à imunotolerância, sem restrição de faixa etária a partir do sistema GRADE. 32	32
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 36	36
Quadro 10. Preço dos medicamentos por unidade de tratamento 40	40
Quadro 11. Doses dos medicamentos usados no tratamento de pacientes com inibidores do FVIII.....40	40
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos (todas as faixas etárias) portadores de hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do Fator VIII..... 49	49

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de tratamento de pessoas com hemofilia A no SUS.	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante.....	20
Figura 3. Fluxograma de alocação de participantes no delineamento do estudo HAVEN 1. Fonte: Oldenburg, 2017(22) .	23
Figura 4. Fluxograma de alocação de participantes no delineamento do estudo HAVEN 2. Fonte: Young et al (2019)(33)	24
Figura 5. Fluxograma de alocação de participantes no delineamento do estudo STASEY. Fonte: ClinicalTrials.gov (NCT03191799).....	25
Figura 6. Comparação das taxas anualizadas de eventos com (Grupo A e C) e sem (Grupo B) uso profilático de emicizumabe. Fonte: Oldenburg, 2017(14).....	28
Figura 7. Estados de saúde do modelo de Markov.....	38
Figura 8. Gráfico de tornado com análises de sensibilidade univariadas para a comparação entre a estratégia 1 (emicizumabe para pacientes com inibidores) e a estratégia 2 (profilaxia com agentes de bypass para pacientes com inibidores do FVIII).....	42
Figura 9. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística	42
Figura 10. Prevalência de pacientes com e sem inibidores, e, entre os casos com inibidores, prevalência de pacientes em terapia IIT de imunotolerância no Brasil no ano de 2019.	44

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	8
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3	RESUMO EXECUTIVO	9
4	INTRODUÇÃO.....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2	Tratamento recomendado.....	13
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1	Preço proposto para incorporação.....	18
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.2	Estudos clínicos.....	22
6.2.1	Estudos observacionais.....	25
6.2.2	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	27
6.2.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	30
6.3	Certeza geral das evidências (GRADE).....	31
6.4	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	34
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1	Avaliação econômica	36
7.2	Impacto orçamentário	43
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	47
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	53
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
13	REFERÊNCIAS	56
14	APÊNDICES.....	62

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 31/08/2022 pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do emicizumabe para o tratamento profilático de pessoas com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII (FVIII), exceto pacientes em tratamento de indução à imunotolerância, sem restrição de faixa etária, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec) avaliou a proposta apresentada pela Produtos Roche Químicos e Farmaceuticos S. A. de inclusão do emicizumabe ao SUS para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores em setembro de 2019, recomendando a sua incorporação no tratamento do subgrupo de pacientes que não atingiram sucesso ao tratamento de indução de imunotolerância¹. Essa recomendação foi acatada pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria Conjunta Nº 15, de 26 de agosto de 2021 da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (SECTICS)².

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

¹ Relatório de Recomendação do Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. Nº 500, de novembro de 2019

² Brasil.Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Especializada à Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 26 DE AGOSTO DE 2021. Aprova o protocolo de uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refr [Internet]. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 26 DE AGOSTO DE 2021. 2019 p. 1. Disponível em www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjuntano-15-pu-emicizumabe_hemofilia.pdf

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: emicizumabe (Hemcibra®)

Indicação: Tratamento profilático de pessoas com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A hemofilia A é uma condição rara que afeta a habilidade de coagulação do sangue, caracterizada pela disfunção ou diminuição da produção do fator de coagulação VIII (FVIII), uma proteína chave na cascata de coagulação para uma hemostasia efetiva. Tal deficiência está associada com a ocorrência de sangramentos, sendo os principais sintomas da doença a presença de sangramentos prolongados. Os quadros podem ser classificados de acordo com a atividade coagulante endógena do fator seja 0,01 UI/ml ou < 1% (grave), 0,01 a 0,05 UI/mL ou 1% a 5% (moderada) e > 0,05 a < 0,40 IU/ml ou > 5% a < 40% (grave), respectivamente. O tratamento dos sangramentos na hemofilia requer a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente. A reposição deste fator pode ser feita sob demanda (tratamento do episódio hemorrágico) ou de forma profilática (manutenção dos níveis de FVIII suficientemente elevados para prevenir os episódios hemorrágicos). Entretanto, uma complicação grave na hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos da classe IgG, contra o FVIII infundido, inibindo assim a atividade coagulante dos concentrados de FVIII. A presença destes inibidores tem como consequência a ausência de resposta ao tratamento ou maior frequência ou gravidade das hemorragias. Atualmente, o SUS dispõe para pessoas com hemofilia A que desenvolvem inibidores, o acesso a agentes de *bypass* (CCPa ou rFVIIa), indução à imunotolerância (IIT) com altas doses de FVIII (pFVIII, FVIIIr de curta duração) ou emicizumabe para pessoas que falharam à IIT. O emicizumabe, um anticorpo monoclonal que atua na manutenção da atividade de coagulação na deficiência de FVIII possui uma estrutura diferente do FVIII, não sendo afetado por seus inibidores.

Pergunta: O uso de emicizumabe é eficaz e seguro em pacientes pediátricos e adultos (todas as faixas etárias) com Hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII quando comparado aos agentes de *bypass* em uso profilático ou sob demanda?

Evidências clínicas: As melhores evidências disponíveis de efetividade do uso profilático de emicizumabe em pacientes pediátricos e adultos com Hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII quando comparado aos agentes de *bypass* em uso profilático ou sob demanda são provenientes de 3 ensaios clínicos: HAVEN 1, HAVEN 2 e STACEY. Exceto pelo estudo HAVEN 1, que inclui uma comparação aleatória, trata-se de estudos clínicos abertos, não randomizados, de braço único, incluindo crianças com idades menores de 12 anos (HAVEN 2) e maiores de 12 anos (HAVEN 1 e STACEY). Os estudos incluíram ao todo 455 pessoas em uso e 18 sem uso de emicizumabe. A comparação aleatória disponível no estudo HAVEN 1, resultou em uma proporção de ausência de sangramentos em 6 meses de 62,9% (IC95%: 44,9 a 78,5; n = 22/35) com uso do emicizumabe contra 5,6% (IC95%: 0,1 a 27,3; n = 1/18) sem o uso de emicizumabe, refletindo Risco Relativo (RR) de 11,3 (IC95%: 1,7 a 77,3, n = 53) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 1,7 (IC95%: 1,2 a 3,0; n = 53). Tais valores foram consistentes na população com menos de 12 anos de idade, com 77% (IC95%: 65,5 a 85,9; n = 50/65) e com dados de maior tempo de seguimento, com 82,6 % (IC95%: 76,5 a 87,6; n = 161/195) em até 2 anos de tratamento. Em relação à taxa anualizada de sangramentos tratados, ao final de 6 meses, observou-se uma taxa de 2,9 eventos (IC95%: 1,7 a 5,0, n = 35) com profilaxia com emicizumabe contra 23,3 eventos (IC95%: 12,3 a 43,9, n = 18) sem profilaxia com emicizumabe, representando uma redução de 87% a favor da profilaxia. Tais valores também foram consistentes na população com menos de 12 anos de idade, com 0,3 eventos (IC95%: 0,17 a 0,50; n = 65) e com dados de maior tempo de seguimento, com 0,5 eventos (IC95%: 0,27 a 0,89; n = 195) em até 2 anos de tratamento. Todos os estudos demonstraram ganhos clinicamente relevantes em termos de qualidade de vida relacionada à saúde. Considerando o risco de viés à ausência de grupos comparadores (exceto no estudo HAVEN 1) e mascaramento, a potencial imprecisão dos efeitos relativos, contrabalanceados pela grande magnitude de efeito observada, considera-se a certeza da evidência como moderada nos desfechos críticos de efetividade. Quanto à segurança, a análise dos dados dos ensaios clínicos e de dois registros observacionais de paciente sem uso de emicizumabe não identificaram eventos adversos graves diferentes do esperado pela experiência nos estudos clínicos. Destaca-se o risco de eventos tromboembólicos, sobretudo quando associados ao uso de concentrado de complexo de protrombina ativado. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com idade menor de 12 anos, os quais foram representados em menor parcela nas evidências clínicas disponíveis. Após

a análise do risco de viés e do nível de evidência dos eventos adversos graves, considerou-se também moderada a certeza na evidência de que o uso profilático de emicizumabe seja uma opção segura no tratamento da hemofilia A com inibidores do fator VIII.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade apresentou algumas incoerências com a indicação proposta pelo demandante para a incorporação do emicizumabe, com trechos que relatam o uso do emicizumabe pelos pacientes antes de eles desenvolverem inibidores. Apesar do relato incoerente com a demanda, a análise foi construída corretamente considerando o uso do emicizumabe apenas para pacientes com inibidores. Ao colocar como 0% a proporção de pacientes sem inibidores e 100% a proporção de pacientes com inibidores sem IIT prévia, os custos e efetividades foram alterados, porém não foi modificada as respostas do modelo e o emicizumabe continuou como uma alternativa dominante. Os resultados mostraram o emicizumabe como uma alternativa dominante, ou seja, mais barata e mais efetiva que os agentes *bypass*. O principal motivo foi a economia de custos diretos médicos produzida para o SUS, ao evitar sangramentos, idas de emergência ao hospital e a realização de cirurgias de alta complexidade. A variação dos parâmetros relevantes para o modelo na análise de sensibilidade não modificou as respostas do modelo e o emicizumabe continuou dominante diante do teste de todos os parâmetros.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário representou uma economia para o SUS próxima a R\$400 milhões ao final de 5 anos. A economia produzida nos custos diretos médicos ao evitar sangramentos foi a principal razão para esse resultado, apesar dos custos superiores do medicamento. Um cenário que desconsiderou a economia produzida pelos custos diretos médicos, resultou em um impacto próximo a R\$300 milhões ao final de 5 anos, que considerou apenas os custos dos tratamentos comparados.

Experiências internacionais: O medicamento foi recomendado em países como Inglaterra, Canadá, Portugal Nova Zelândia e outros.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas sete potenciais tecnologias para compor o esquema terapêutico da hemofilia A. Dentre elas, há um silenciador gênico direcionado ao RNA mensageiro (RNAm) codificador de antitrombina (fitusiran); dois anticorpos monoclonais inibidores do inibidor da via do fator tissular (marstacimab), dois fatores VIII de coagulação recombinantes (alfaefanesoctocogue e alfauroctocogue pegol); um antagonista de fatores IX e X da coagulação (mim-8) e um agonista do fator VII ativado de coagulação (betaeptacogue). Quanto aos registros, o alfaefanesoctocogue está registrado apenas no FDA, o alfauroctocogue pegol obteve registro recentemente na Anvisa e o betaeptacogue está registrado na EMA e FDA.

Considerações finais: O emicizumabe possui evidências de qualidade moderada de eficácia e segurança no uso profilático em pacientes pediátricos e adultos com hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII. As análises intra-individuais sugerem que sua efetividade seja superior aos agentes de *bypass* de maneira profilática ou sob demanda. A avaliação econômica teve um resultado *cost-saving* para o medicamento e o impacto orçamentário uma economia de recursos para o SUS.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 39 de 10/10/2022 a 20/10/2022 e 17 pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi determinada por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No relato, o participante informou que o filho de quatro anos e meio, com hemofilia A grave, acessa ao emicizumabe desde que tinha dois anos e cinco meses por via judicial. Avaliou que o fator VIII não estava mais respondendo ao tratamento do filho, que apesar de precisar da aplicação apenas uma vez por semana, às vezes ia ao hemocentro cinco vezes na semana para uma nova aplicação. Após o uso do emicizumabe, considerou que a administração do medicamento é mais confortável para o filho, além de cessar dos sintomas da doença, atualmente, ele realiza atividades normais, como pedalar de bicicleta, correr, jogar futebol, participar das atividades escolares, entre outras, sem apresentar sangramento contínuo e hematomas.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 14ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 26 de abril de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do fator XVIII sem restrição de faixa etária. Os membros do Comitê entenderam que a tecnologia traz vantagens em relação a comodidade posológica e eficiência econômica para o SUS, apresentando dominância na avaliação econômica em relação aos comparadores, e

resultando em economia em função dos custos médicos diretos evitados, de acordo com a análise de impacto orçamentário.

Versão preliminar

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hemofilia é uma condição rara que afeta a habilidade de coagulação do sangue. É uma doença congênita ligada ao cromossomo X, caracterizada pela disfunção ou diminuição da produção do fator de coagulação VIII (FVIII), uma proteína chave na cascata de coagulação para uma hemostasia efetiva (1). Os principais sintomas da doença são os sangramentos prolongados, que podem ser externos ou sob a pele (equimoses), nos músculos (hematomas musculares) ou nas articulações (hemartroses). Inchaço e dores articulares ou musculares, seguidos de perda da mobilidade do membro acometido (2–4). Até 90% destes acontecem no sistema musculoesquelético, 80% nas articulações e 20% nos músculos. Apenas 10% são em outras regiões como Sistema Nervoso Central (SNC) ou outros órgãos. As articulações mais afetadas são tornozelos, joelhos e cotovelos. Como as pessoas com hemofilia possuem uma coagulação lenta, o tratamento rápido evita o derramamento do sangue intra-articular, que provoca dor e inchaço no local (5).

A doença pode ser classificada em grave, moderada e leve, caso a atividade coagulante endógena do fator seja 0,01 UI/ml ou < 1% (grave), 0,01 a 0,05 UI/mL ou 1% a 5% (moderada) e > 0,05 a < 0,40 IU/ml ou > 5% a < 40% (grave), respectivamente (6,7). Sua gravidade determina a magnitude e periodicidade dos episódios hemorrágicos. Na HA leve, os sangramentos ocorrem após uma cirurgia ou um grande trauma (8). Na HA moderada, eles acontecem de forma prolongada como consequência de ferimentos ou traumas de pequena intensidade e podem desenvolver artropatia hemofílica. Também existe a possibilidade de sangramentos espontâneos. Na HA grave, há propensão a episódios espontâneos são mais frequentes, afetando as articulações, em especial, joelhos e tornozelos. Pode haver sangramentos em tecidos moles, músculos, trato gastrointestinal e no sistema nervoso central (SNC).

Existem necessidades não atendidas dentre os PCHA pediátricos. Um tratamento adequado pode ajudar a prevenir complicações na infância, evitando problemas com o acesso venoso (ou facilitando-o) e permitindo o tratamento precoce, antes do primeiro sangramento. Seu diagnóstico é fundamental, sobretudo quando há histórico de sangramentos espontâneos após pequenos traumas, como hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida ou muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos. A história familiar é importante, mas em até 30% dos casos pode não haver antecedente de hemofilia na família (9).

A incidência global é de 1,5 pacientes por 1 milhão de habitantes ao ano. A incidência de HA é de cerca de 1 em 5.000 recém-nascidos (homens). Nos Estados Unidos, quase 400 bebês nascem com hemofilia a cada ano e as estimativas do *Center of Disease Control* (CDC) para 2012-2108 é de 33.000 homens com esta doença (10). Na Europa, em 2015, houve 510 nascimentos com esta enfermidade, distribuídos de forma distinta entre os países. A prevalência Comunidade Europeia tem um intervalo de 5,4-14,5 casos por 100.000 homens (8). Para o Brasil, estima-se uma taxa de 1,8 pacientes por milhão ao ano e a HA pode ocorrer em de ambos os sexos, principalmente em idosos (5). Segundo a Universidade Aberta do SUS (Unasus) e a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, o Brasil tem a quarta maior população de pacientes com hemofilia do mundo, cerca de 13 mil pessoas. Até 2020, havia 10.984 PCHA, a mais comum (98,5% no sexo

masculino), e 2.165 com hemofilia B, a mais rara, cadastrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias (11,12). A prevalência é maior na região sudeste (45,31%), seguida das regiões sul (18,35%), nordeste (22,46%), norte (7%) e centro-oeste (6,88%). A HA está mais presente em indivíduos com mais de 20 anos de idade (7.604 – 69,22%) do que entre menores de 19 anos (3.380 – 30,77%). A forma grave compreende 39,20% dos pacientes, enquanto 19,7% têm a moderada e 23,2%, a leve e que esteja ausente para 17,8% dos indivíduos (12).

No Brasil, o tratamento da HA é realizado quase exclusivamente pelo SUS, que disponibiliza linhas de cuidado para o tratamento e prevenção de complicações.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da HA consiste na reposição intravenosa do FVIII, através dos concentrados de fator plasmático (FVIIIp) ou recombinante (FVIIIr), uso de medicamentos adjuvantes e profilaxia dos sangramentos. Os produtos contendo FVIII podem ser obtidos de duas maneiras: a) a partir de um derivado de plasma com diversos graus de pureza (FVIIIp), e b) FVIII recombinante (FVIIIr), obtido por meio de técnicas de biologia molecular. Estes últimos são mais potentes e menos imunogênicos (1). A periodicidade da reposição dos fatores de coagulação pode ser sob demanda (episódico) ou profilático (1,9). Nessa última, faz-se o uso regular de concentrados de fator de coagulação para que seus níveis permaneçam elevados, evitando episódios de sangramento. A reposição regular contínua do FVIII ocorre por 52 semanas ao ano e se considera tratado quando se faz por pelo menos 45 semanas ao ano. A profilaxia pode ser classificada como contínua - primária, secundária e terciária; e intermitente (periódica ou de curta duração (1,9).

Na profilaxia contínua, considera-se primária a reposição regular, com início antes de evidências de alteração osteocondral e instituída antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos. O objetivo é garantir a integridade física, psíquica e social e prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com HA grave (1). Na secundária, a reposição tem início após 2 ou mais episódios de hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral. A terciária acontece após evidência de alteração osteocondral.

Na profilaxia intermitente, busca-se prevenir sangramentos, amenizar ou interromper complicações hemorrágicas e é realizada em período inferior a 45 semanas/ano. No tratamento sob demanda, o concentrado de coagulação do FVIII é administrado após a evidência clínica de episódios hemorrágicos (1). A dosagem desses medicamentos varia de acordo com as abordagens terapêuticas: sob demanda ou profilaxia. Os pacientes são tratados com a meta de alcançar e manter o limiar de atividade acima de uma certa concentração de FVIII.

Dentre os PCHA, 10 a 30% podem desenvolver inibidores (a maioria com HA grave), anticorpos da classe IgG, contra o FVIII infundido (aloanticorpo), da atividade coagulante (13). A sua presença promove uma ausência de resposta ao tratamento ou relaciona-se com a frequência e/ou gravidade das hemorragias. A pesquisa laboratorial dos inibidores deve acontecer quando o paciente apresentar hemorragias que não respondam ao tratamento (1,9). PCHA portadores de inibidores do FVIII superiores a 5 UB/mL, necessitam tratar as hemorragias com Concentrado de Complexo

Protrombínico Parcialmente Ativado (CCPA) ou Concentrado do FVII ativado recombinante (CFVIIar), pois deixam de ser responsivos às infusões de FVIII (14). Todas essas modalidades de terapia de HA demandam alto consumo de concentrados de fator de coagulação, pois se relacionam ao peso do paciente (14).

Nos PCHA sem inibidores prioriza-se o uso de FVIIIr, embora o FVIIIp também esteja autorizado no SUS. Existem diferentes FVIIIr disponíveis para uso profilático, que requerem infusões intravenosas administradas pelos próprios pacientes ou cuidadores, no ambiente doméstico. O FVIIIr de meia-vida estendida - *Extended Half-Life* (EHL FVIII) alfadamoctocog pegol foi recomendado recentemente pela Conitec, para PCHA, maiores de 12 anos, sem inibidores, para profilaxia secundária, pois proporciona um intervalo maior entre as infusões e melhor proteção contra sangramentos (1,9,15). A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) da maior parte dos concentrados de FVIII varia de 12 a 20 horas, necessitando de monitoramento laboratorial para a garantia da eficácia do tratamento. São administrados por via intravenosa 2 a 4 vezes por semana, determina a qualidade de vida e dificulta a adesão (1,8,16). A figura abaixo mostra o fluxo de tratamento utilizado no SUS.

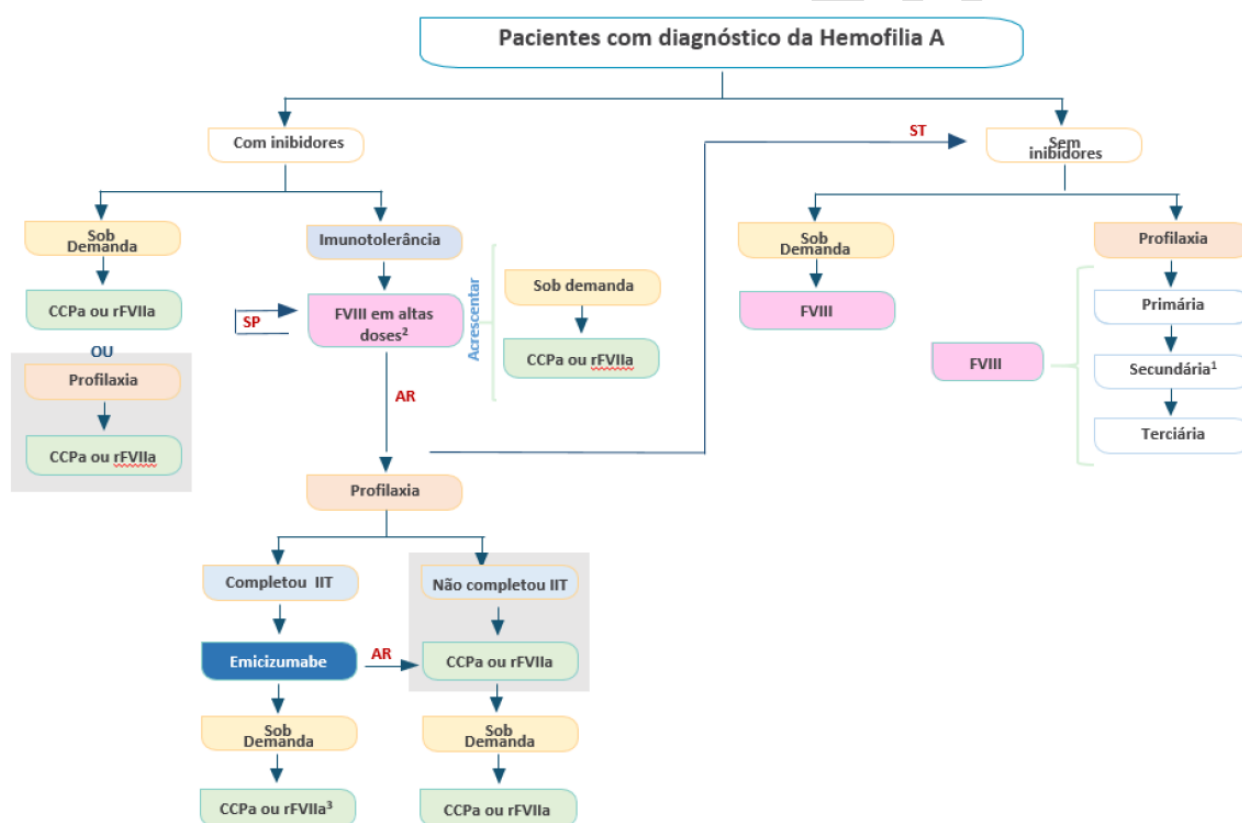


Figura 1. Fluxograma de tratamento de pessoas com hemofilia A no SUS.

Legenda: AR: ausência de resposta; SP: sucesso parcial; ST: sucesso total. De acordo com os critérios estabelecidos no protocolo de uso de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor. ¹ População atendida parcialmente com Alfadamoctocog pegol para pacientes a partir de 12 anos e até 30 anos de idade; ² Utilizando o mesmo FVIII com o qual desenvolveu o inibidor; ³ Uso preferencial rFVIIa. Fonte: Roche (17)

O emicizumabe é um anticorpo monoclonal projetado para substituir o FVIII, reunindo dois fatores de coagulação, FIXa e FX, como parte de uma cadeia de reações necessárias para a coagulação sanguínea. Como o emicizumabe tem uma

estrutura diferente do FVIII, ele não é afetado por seus inibidores (18–20). PchA que necessitam de FVIII têm a vantagem da via de administração subcutânea, duração prolongada de seu efeito (até 27 dias), havendo maior espaçamento das doses (17,18,21,22). A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas, seguida por uma dose de manutenção de: 1,5 mg/kg uma vez por semana (17,21). Os efeitos secundários mais frequentes associados ao emicizumabe são vermelhidão, comichão ou dor no local onde é injetado, dor de cabeça e dores nas articulações. O efeito colateral mais grave é a microangiopatia trombótica. Coagulação anormal também pode ocorrer e inclui trombose do seio cavernoso (coagulação na base do cérebro) e trombose venosa superficial (coagulação nas veias sob a pele, geralmente nos braços ou pernas) com danos na pele (17,18,21). Este medicamento foi incorporado ao SUS em 2019 para tratamento em profilaxia de rotina de indivíduos com HA e inibidores que não atingiram sucesso ao tratamento de indução de imunotolerância (9).

Quadro 1. Principais indicações e características das tecnologias disponíveis no SUS e da tecnologia demandada, para o tratamento de PchA, sem inibidores.

Tecnologia	FVIIIp	Alfaoctocogue (ADVATE®)	Alfadamococogue pegol (JIVI®)	Alfauroctocogue pegol (ADYNOVATE®)	Emicizumabe (HEMCIBRA®)
Indicação atual	Tratamento e profilaxia de sangramentos	Prevenção e controle de sangramentos	Tratamento sob-demanda e profilaxia de sangramento em pacientes tratados previamente \geq 12 anos de idade	Profilaxia, tratamento e controle sob-demanda de sangramentos	Tratamento sob-demanda e profilaxia de sangramento em pacientes tratados previamente \leq 12 anos de idade
Indicação aprovada no SUS	Pacientes com e sem inibidores, sem limite de faixa etária	Pacientes com e sem inibidores, sem limite de faixa etária	Profilaxia secundária em pacientes > 12 anos, previamente tratados e sem inibidor	Pacientes com e sem inibidores, sem limite de faixa etária	Pacientes com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância (9)
Aplicações semana/mês/ano	2-7/sem 8-28/mês 104-364/ano	2-7/sem 8-28/mês 104-364/ano	1/sem 4/mês 52/ano	1-2/sem 4-8/mês 104/ano	1/sem - 1 a cd 4 sem 4/mês - 1/mês 52/ano - 12/ano
Via de administração	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa	Subcutânea
Pode levar ao desenvolvimento de inibidores do FVIII?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não

Tecnologia	FVIIIp	Alfaoctocogúe (ADVATE®)	Alfadamoctocogúe pegol (JIVI®)	Alfaúriococogúe pegol (ADYNOVATE®)	Emicizumabe (HEMCIBRA®)
Meia-vida¹	Horas	Horas	Horas	Horas	~30 dias
< 2 anos	8,7±1,4				
Até 12 anos	10,2±2,7	12,4±1,7		12,4 ± 1,67	
12 a 16 anos	12,7±3,2	12,0±2,9			
> 16 anos	13,0±4,0 29				
< 18 anos	16,8b	13,4±4,1	16,8*	13,43 ± 4,05	
> 18 anos	17,4b	14,7±3,8	17,4*	14,69 ± 3,79	

1- Meia-vida: tempo para que um medicamento reduzir sua atividade em 50%.

2- Estimativa farmacocinética populacional.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O emicizumabe (quadro 1) é um anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado. Liga o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função faltante do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia efetiva. Não possui 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 (21).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	emicizumabe
Nome comercial	Hemcibra®
Apresentação	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).
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão.
Indicação aprovada na Anvisa	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).
Indicação proposta	Tratamento profilático de pessoas com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância
Posologia e Forma de Administração	A administração é pela via subcutânea. A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas, seguida por uma dose de manutenção de: 1,5 mg/kg uma vez por semana, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg/kg a cada quatro semanas. As diferentes concentrações de emicizumabe (30 mg/mL e 150 mg/mL) não devem ser combinadas para atingir o volume total a ser administrado. A quantidade de solução de emicizumabe administrada em cada injeção não deve ser superior a 2 ml
Patente	O produto possui no Brasil a patente Nº BR112013012213-7, validade 17/11/2031

Fonte: Bula do fabricante (21).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade conhecida a emicizumabe ou qualquer um de seus excipientes.

Cuidados e Precauções: Deve-se ter cautela ao tratar pacientes que correm alto risco de microangiopatia trombótica (por exemplo, ter um histórico médico prévio ou história familiar de microangiopatia trombótica), ou aqueles que estão recebendo medicações concomitantes conhecidas como um fator de risco para o desenvolvimento de microangiopatia trombótica (por exemplo, ciclosporina, quinina, tacrolimus). Pacientes que recebem a profilaxia com emicizumabe devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de tromboembolismo quando aplicam o Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado (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

Eventos adversos: Os eventos adversos relatados sobre o medicamento até agora refletem os eventos ocorridos nos ensaios clínicos em pacientes com e sem inibidores, em condições controladas. As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de Hemicibra® foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia.

5.1 Preço proposto para incorporação

De acordo com o dossiê do fabricante, o preço proposto para incorporação é de R\$174,05 por mg (sem impostos) e R\$ 245,14 (com impostos), sendo equivalente ao valor praticado no contrato de 2022 para a aquisição de emicizumabe para PchA e inibidores do FVIII que falharam à indução de tolerância imunológica (IIT).

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
emicizumabe 30 mg (frasco-ampola)	R\$ 5.221,50	R\$ 12.466,93	R\$ 7.354,20
emicizumabe 60 mg (frasco-ampola)	R\$ 10.443,00	R\$ 24.933,89	R\$ 14.708,40
emicizumabe 105 mg (frasco-ampola)	R\$ 18.275,25	R\$ 43.634,30	R\$ 25.739,70
emicizumabe 150 mg (frasco-ampola)	R\$ 26.107,50	R\$ 62.334,71	R\$ 36.771,00

¹ Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, sem impostos (R\$174,05/mg). Incluído no convênio nº 97, em 8 de julho de 2021, e conta com aprovação de desoneração de ICMS e aguarda atualização da lista positiva para desoneração de PIS/COFINS);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Compras realizadas em maio de 2022 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

Em um comparativo de cenários, quando incorporado ao SUS em 2019, o preço solicitado para incorporação do emicizumabe foi de R\$ 162,99 (sem impostos). A proposta atual propõe um aumento de R\$ 11,06 por mg (sem impostos). O quadro 4, abaixo, representa os preços disponíveis para a tecnologia naquele ano (9).

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2019.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²
emicizumabe 30 mg (frasco-ampola)	R\$ 4.889,70	R\$ 8.280,53
emicizumabe 60 mg (frasco-ampola)	R\$ 9.779,40	R\$ 16.561,08
emicizumabe 105 mg (frasco-ampola)	R\$ 17.113,95	R\$ 28.981,88
emicizumabe 150 mg (frasco-ampola)	R\$ 24.448,50	R\$ 41.402,68

¹ Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

² *LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS – PREÇO DE FÁBRICA 18% ICMS, Secretaria Executiva CMED, [10/08/2019] - data da planilha consultada].

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia e segurança do uso do emicizumabe quanto à eficácia e à segurança no tratamento de pacientes pediátricos e adultos com hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII, exceto aqueles em tratamento de indução de tolerância imunológica (IIT) ou sob demanda, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

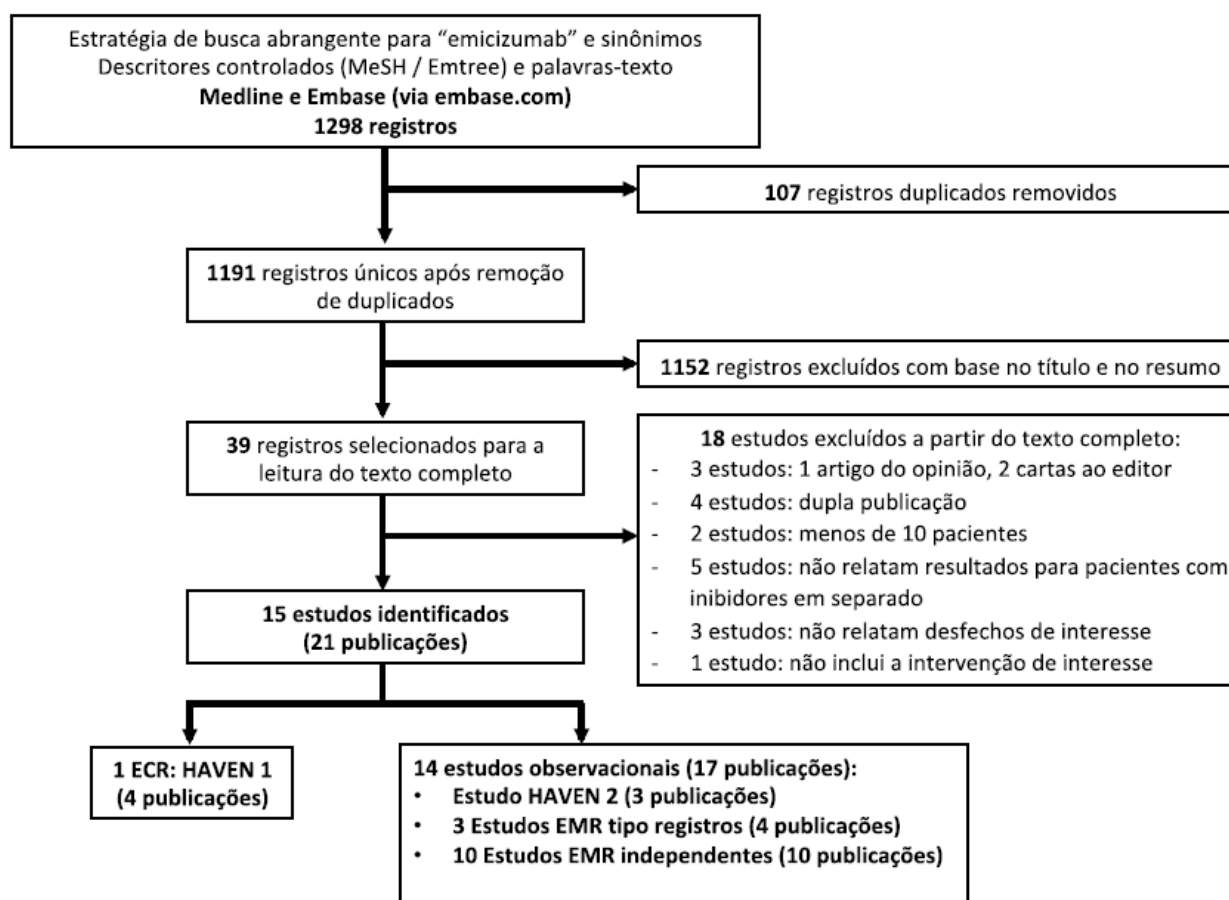
Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes pediátricos e adultos (todas as faixas etárias) portadores de hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do Fator VIII.
Intervenção (tecnologia)	emicizumabe
Comparador	Agentes de <i>bypass</i> em uso profilático ou sob demanda.
Desfechos (Outcomes)	Taxas anualizadas de sangramentos (gerais, articulares, graves ou do sistema nervoso central); frequências observadas de sangramentos durante o seguimento e eventos adversos.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais.

Pergunta: O uso de emicizumabe é eficaz e seguro em pacientes pediátricos e adultos (todas as faixas etárias) com Hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII quando comparado aos agentes de *bypass* em uso profilático ou sob demanda?

A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática com buscas nas bases eletrônicas MEDLINE (PubMed) e EMBASE, realizadas até a data de 02/04/2022. Não foram citadas buscas complementares em agências de avaliação de tecnologias em saúde e registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov). Sua estratégia de busca foi sensibilizada com a variação de sinônimos do emicizumabe, sem a inclusão de filtros ou restrições de datas (hemcibra OR emicizumabe OR 'emicizumab'/exp OR 'emicizumab-kxwh' OR 'emicizumab kxwh' OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262' OR 'ch5534262' OR 'ch 5534262'). Apesar de citada a consulta em anais de congressos, não foram citadas as fontes. Além dos critérios de inclusão citados na Tabela 1, relata-se que os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: relatos de caso, séries de caso (definidas como estudos com tamanho amostral ≤ 10 participantes), estudos limitados a desfechos qualitativos, protocolos de estudos sem resultados publicados, estudos de farmacocinética, estudos sobre métodos de aferição do emicizumabe na circulação, artigos de revisão, estudos relatando risco cirúrgico entre pacientes com hemofilia A, estudos relatando características bioquímicas da molécula do emicizumabe, estudos de custeio, modelos econômicos, artigos de opinião ou de perspectiva,

estudos em animais, estudos. Ao final, relata ter identificado 21 publicações referentes a 15 estudos que preencheram seus critérios de inclusão e exclusão (Figura 2).



ECR: ensaio clínico randomizado; EMR: estudo de mundo real.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante³

Apesar de não ser indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática, o demandante relata ter aderido às diretrizes de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), e assim, relata-se a estratégia de busca adotada, os critérios de seleção dos estudos acompanhados da indicação dos estudos excluídos e os motivos de exclusão, e, por fim, é afirmado que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente. No dossiê do demandante, observa-se que das 21 referências incluídas, quatro eram referentes ao estudo HAVEN 1, três eram referentes ao estudo clínico HAVEN 2 e as demais eram referentes a 13 estudos de mundo real. Após a análise dos achados, as referências descritas no Quadro 5 foram consideradas na discussão de evidências do presente relatório de recomendação.

³ Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Emicizumabe (Hemcibra®) indicado para o tratamento da Hemofilia A moderada ou grave e inibidores do fator VIII. Proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). 2022.

Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Autor, ano		
Oldenburg, 2017(22)	X	
Callaghan, 2018(23)	X	
Kenet, 2021(24)	X	
Poo, 2021(25)	X	
Jiménez-Yuste, 2021(26)	X	
Oldenburg, 2019 (27)		Publicação com dados do estudo HAVEN 1 sem informações adicionais à publicação original
Mancuso, 2017(28)		Resumo com dados do estudo HAVEN 1 sem informações adicionais à publicação original
Wall, 2022(29)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Kenet, 2020(30)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Levy-Mendelovich, 2021(31)		Publicação com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Windyga, 2021(32)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Vagrecha, 2020(33)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Ebbert, 2020(34)		Publicação com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Zharkov, 2022(35)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Shima, 2017(36)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Catarino, 2019(37)		Resumo com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
Barg, 2019(38)		Publicação com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos
McCary, 2020(39)		Publicação com registro de pacientes, sem informações complementares aos estudos clínicos

A reprodução pelos pareceristas da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou resultados semelhantes aos apresentados. Contudo, foi possível identificar o relato completo dos resultados do estudo STACEY na plataforma Clinicaltrials.gov. Tais dados completos foram considerados no presente relatório. Assim, o conjunto de evidências considera apenas dados dos estudos clínicos HAVEN 1, HAVEN 2, STACEY e de forma complementar os dados de segurança disponíveis em publicações dos registros de pacientes PedNet e do *Canadian Bleeding Disorders Registry*

(CBDR). Os demais estudos foram considerados para leitura e incluídos apenas se apresentassem evidências incrementais às já encaminhadas ou fonte complementar para a discussão de desfechos de segurança neste relatório.

Por fim, na ausência de intervalos de confiança para as estimativas de desfechos obtidos nos estudos originais ou no dossiê encaminhado, foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) adotando o método exato de Fisher com aproximação binomial (*mid-P*) (40).

6.2 Estudos clínicos

Estudo clínico HAVEN 1 (NCT02476942)

A publicação de Oldenburg (2017)(22), traz os principais resultados do estudo HAVEN 1 (NCT02122952). Trata-se de ensaio clínico randomizado, fase 3, aberto, multicêntrico (43 centros em 14 países), que avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética da profilaxia subcutânea com emicizumabe, uma vez por semana em pacientes com hemofilia A com presença de inibidores do FVIII e que estava recebendo tratamento sob demanda ou profilático com agentes de *bypass*. O estudo incluiu 109 pacientes com idade mediana de 28 anos (amplitude de 12 a 75 anos), 29% com idade menor de 18 anos, todos do sexo masculino, tendo a maioria (94%) um quadro grave de hemofilia. Com encerramento em 2017 e um seguimento de 6 meses (24 semanas), o estudo teve como desfecho primário a taxa anualizada de sangramentos.

Coorte aleatorizadas

Em sua coorte de intervenção, o estudo alocou os indivíduos com tratamento prévio sob demanda com agentes *bypass* (n = 53) de forma aleatória, em uma proporção de 2:1, em um grupo com tratamento profilático com emicizumabe na dose semanal de 3,0 mg/Kg durante 4 semanas, seguido de 1,5 mg/Kg semanalmente (Grupo A, n = 35), comparado a um grupo sem tratamento profilático com emicizumabe (Grupo B, n = 18).

Coorte não aleatorizadas

Adicionalmente, os participantes que haviam recebido tratamento profilático com agentes de *bypass* (Grupo C, n = 49) foram alocados de forma não aleatória em uma coorte em tratamento profilático com emicizumabe na mesma dose do Grupo A. Um quarto grupo (Grupo D, n = 11), também recebeu a profilaxia com emicizumabe, sendo composto por participantes que não puderam ser incluídos nos grupos A, B ou C antes do encerramento das alocações (Figura 3).

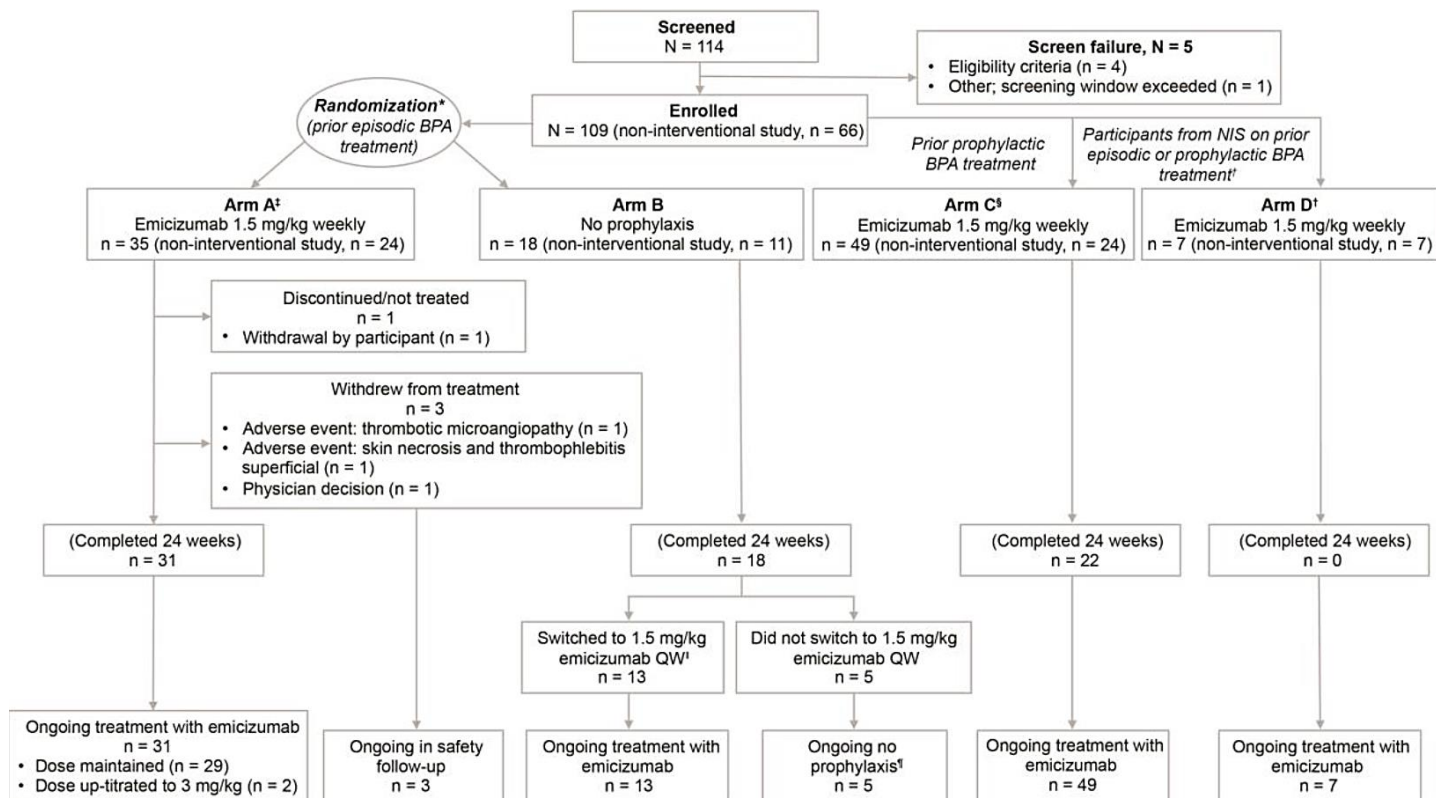


Figura 3. Fluxograma de alocação de participantes no delineamento do estudo HAVEN 1. Fonte: Oldenburg, 2017(22)

Além dos desfechos relacionados à redução do número sangramentos, foi avaliada a qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelos pacientes (QVRS) com o instrumento EQ-5D-5L entre pacientes adultos e adolescentes e Haem-A-QoL entre adultos, adotando como diferenças minimamente significativas os valores de 0,07 e 7 respectivamente. Como desfechos de segurança, foram considerados os eventos adversos, reações no local da injeção, eventos adversos graves, eventos tromboembólicos, valores laboratoriais anormais e anticorpos antidrogas.

Estudo clínico HAVEN 2 (NCT02795767)

A publicação de Young et al (2019)(41), relata os dados do estudo HAVEN 2, um estudo clínico multicêntrico (27 centros em 10 países), fase 3, não randomizado, aberto que avaliou a profilaxia com emicizumabe em crianças com hemofilia A e inibidores do FVIII. O estudo incluiu 88 participantes do sexo masculino foram inscritos com idade média de 7 anos (amplitude: 1 a 15 anos), sendo que 85 participantes tinham idade <12 anos e 3 tinham idade ≥12 anos. A maioria dos pacientes tinha um quadro grave (97%), já havia sido submetida a IIT (72%) e estava recebendo tratamento profilático com agentes *bypass* (75%).

Os pacientes foram alocados em três grupos, onde o Grupo A (n=68) recebeu emicizumabe na dose de 1,5 mg/kg semanal e foi acompanhado durante 57,6 semanas; o Grupo B (n=10) recebeu emicizumabe na dose de 3 mg/kg a cada 2

semanas, durante 21,3 semanas de acompanhamento e o Grupo C (n=10) recebeu doses de emicizumabe de 6mg/kg a cada 4 semanas durante 19,9 semanas (Figura 4). De maneira semelhante ao estudo HAVEN 1, foram analisadas as taxas anualizadas de sangramento como seu desfecho primário, além de qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos.

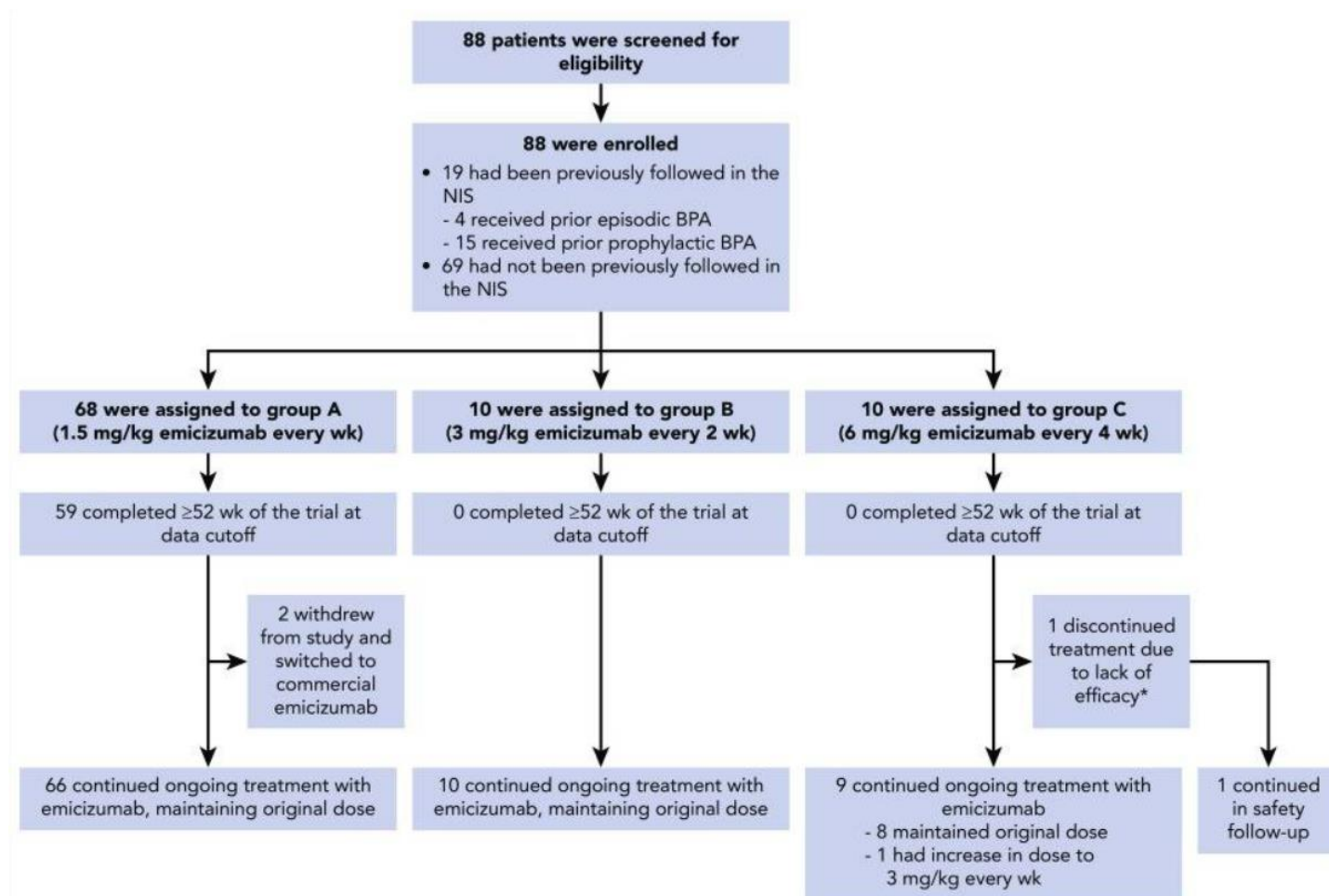


Figura 4. Fluxograma de alocação de participantes no delineamento do estudo HAVEN 2. Fonte: Young et al (2019)(41).

Estudo clínico STACEY (NCT03191799)

Com dados publicados por Jiménez-Yuste, 2021(26) e na base Clinicaltrials.gov (NCT03191799), o estudo STACEY é um ensaio clínico de Fase III, braço único, multicêntrico e aberto com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade da profilaxia com emicizumabe em pessoas com Hemofilia A e inibidores do fator VIII. Na data da última visita do último participante (19 de novembro de 2020), 193 participantes, com idade mediana de 28,0 anos (IQR: 12 a 80) receberam ≥ 1

dose de emicizumabe, formando assim a população avaliável pela segurança (Figura 5). A duração mediana do tratamento foi de 103,1 semanas (IQR: 1,1 a 108,3).

Arm/Group Title	1.5 mg/kg Emicizumab QW
▼ Arm/Group Description	Participants were enrolled to receive initial weekly doses of prophylactic 3.0 mg/kg emicizumab subcutaneously (SC) for 4 weeks, followed by prophylactic maintenance doses consisting of 1.5 mg/kg emicizumab once a week (QW), administered SC for the remainder of the 2-year treatment period.
Period Title: Overall Study	
Started ^[1]	195
Received at Least One Dose of Emicizumab ^[2]	193
Dose Up-Titrated to 3 mg/kg QW	2
Completed	186
Not Completed	9
<u>Reason Not Completed</u>	
Withdrawal by Subject	4
Physician Decision	2
Lost to Follow-up	1
Death	2
^[1] Intent-to-Treat (ITT) Population ^[2] Safety Population	

Figura 5. Fluxograma de alocação de participantes no delineamento do estudo STASEY. Fonte: ClinicalTrials.gov (NCT03191799)

6.2.1 Estudos observacionais

Além dos estudos clínicos, foram encaminhados pelo demandante 13 referências de estudos observacionais. Dada a existência de evidências provenientes de estudos clínicos randomizados, foram aqui considerados apenas os dados de estudos observacionais com tamanho de amostra e tempo de seguimento minimamente semelhante ou maior que os estudos clínicos disponíveis, com o intuito de complementar a informação em relação aos dados de segurança.

Registro PedNet (NCT02979119)

Os resumos publicados por Kenet, 2021(24), apresentam dados de seguimento por um período acima de 1 ano das coortes de pacientes incluídos no registro de pacientes PedNet. O Registro PedNet inclui todas as crianças com hemofilia nascidas desde 01/01/2000 (NCT02979119), diagnosticadas e tratadas em um dos 33 centros participantes na

Europa, Canadá e Israel. As publicações disponíveis retratam os dados de um total de 141 pacientes com hemofilia A (134 graves, 6 moderados e 1 leve), dos quais 79 (56%) tinham inibidores. O período mediano de tratamento com emicizumabe foi de 17,9 meses (IQR: 7,9 a 28,1) nas crianças com inibidores.

Canadian Hemophilia Bleeding Disorders (CBDR)

O resumo publicado por Poo, 2021(25), apresenta os dados do *Canadian Hemophilia Bleeding Disorders Registry* (CBDR). Trata-se de banco de dados clínicos que inclui dados de todos os Centros Canadenses de Tratamento de Hemofilia. O CBDR foi lançado em 01/07/2015 e integra dados de tratamentos, eventos hemorrágicos e outros desfechos relacionados aos pacientes. O relato cita dados de 73 paciente com hemofilia A que receberam emicizumabe pelo menos uma vez até 31/12/2020, com idade mediana de 19,7 anos (IQR: 10,0 a 40,6) com 45,2% ≤ 18 anos. Havia 64 pessoas com doença grave, 7 com doença moderada e 2 com doença leve e 49 pacientes tinham inibidores de FVIII atuais, 12 tinham histórico de inibidores de FVIII e 12 não tinham inibidores de FVIII.

Avaliação do risco de viés

Considerando o relato das coortes randomizadas do estudo HAVEN 1, foi adotada a ferramenta RoB 2.0 para avaliação do risco de viés. Para os dados do estudo HAVEN 2 e STACEY foi considerada a ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não-randomizados ROBINS-I (42).

Nos desfechos relacionados à ocorrência de sangramentos, o risco de viés do estudo HAVEN 1 foi julgado como “algumas preocupações”, não tendo alto risco para nenhum domínio. O estudo possui algumas preocupações devido à ausência do mascaramento das intervenções, contudo, possui elementos que fortalecem a confiança em seu rigor metodológico. Em relação aos desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde, o estudo foi julgado com alto risco de viés devido à ausência de mascaramento (Quadro 6). A avaliação completa pela ferramenta RoB 2.0 encontra-se nos apêndices deste relatório.

Quadro 6. Julgamento do risco de viés com a ferramenta RoB 2.0.

Desfechos	Julgamento do risco de viés	Critérios	Comentário
Eventos hemorrágicos	Algumas preocupações	O estudo é julgado como “algumas preocupações” para ao menos um domínio para esse desfecho, mas não é julgado como alto risco para nenhum domínio	<i>O estudo HAVEN 1 foi conduzido de forma aberta (sem mascaramento), podendo ter influência em desfechos subjetivos (ex: qualidade de vida, eventos adversos gerais). Contudo, é pouco provável que tenha influência sobre algum viés de informação na coleta de dados sobre a ocorrência de eventos de sangramentos</i>
Eventos adversos graves	Algumas preocupações	O estudo é julgado como alto risco de viés para pelo menos um domínio para esse desfecho	
Qualidade de vida relacionada à saúde	Alto risco	O estudo é julgado como alto risco de viés para pelo menos um domínio para esse desfecho	

Fonte: Elaboração própria

Na análise do risco de viés do estudo HAVEN 2 e STACEY, foi também considerado que a ausência de mascaramento não necessariamente influenciaria a avaliação dos desfechos relacionados à ocorrência de sangramentos, contudo, poderia influenciar desfechos subjetivos como a qualidade de vida. Outra importante limitação seria a ausência de um grupo de comparação (braço único) e, conseqüentemente, da randomização, limitação que dificulta o afastamento da influência de potencial confundimento nas estimativas obtidas. O Quadro 7 apresenta o resumo da análise do risco de viés das evidências disponíveis seguindo os critérios da ferramenta ROBINS-I para os principais desfechos de eficácia e segurança estudados e aqui considerados como críticos ou importantes. Considerando a avaliação geral dos desfechos críticos e importantes identificados, considera-se o risco de viés como grave pelo fato dos estudos apresentarem problemas importantes em pelo menos um domínio preconizado pela ferramenta ROBINS-I.

Quadro 7. Resumo da avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I.

Desfecho	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Não recebimento da intervenção atribuída	Perdas	Aferição dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos
Eventos hemorrágicos	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Qualidade de vida relacionada à saúde	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico ²	Baixo
Eventos adversos graves	Crítico ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Notas: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão ² Ausência de mascaramento dos avaliadores e participantes, podendo influenciar desfechos subjetivos							

Em relação ao estudo de revisão sistemática conduzido pelo demandante, identificou-se como principal limitação a ausência de protocolo registrado ou publicado. Dado o contexto de serem tratamentos recentes em uma doença rara, é pouco provável que existem evidências de estudos clínicos adicionais àquelas identificadas pelo próprio demandante e pela atualização da estratégia conduzida pelos pareceristas da Conitec. A análise completa da qualidade da revisão pelos dos critérios AMSTAR 2 está disponível nos apêndices deste relatório (Quadro S2).

6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Ausência de sangramentos

De acordo com os resultados disponíveis do estudo HAVEN 1 (NCT02476942), dos 35 participantes que foram aleatoriamente designados para profilaxia com emicizumabe, 62,9% (IC95%: 44,9 a 78,5; n = 22/35) contra 5,6% (IC95%: 0,1 a 27,3; n = 1/18) participantes que não receberam profilaxia tiveram zero eventos hemorrágicos. Tais dados refletem uma estimativa de Risco Relativo (RR) de 11,3 (IC95%: 1,7 a 77,3, n = 53) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de

1,7 (IC95%: 1,2 a 3,0; n = 53). No Grupo C, foram observadas estimativas semelhantes ao Grupo A em relação a ausência de eventos de sangramento: 69,4% (IC95%: 54,6 a 81,7, n = 34/49).

No estudo HAVEN 2, com população < 12 anos de idade, 77% (IC95%: 65,5 a 85,9; n = 50/65) dos pacientes em uso da dose semanal de 1,5 mg/kg de emicizumabe não tiveram eventos hemorrágicos tratados. Nos grupos B e C, 90% e 60% dos participantes relataram zero eventos hemorrágicos tratados, respectivamente.

Os resultados foram consistentes com seguimentos maiores, onde no estudo STACEY, com população > 12 anos de idade, 82,6 % (IC95%: 76,5 a 87,6; n = 161/195) dos pacientes em uso do emicizumabe não tiveram eventos hemorrágicos tratados durante o período mediano de aproximadamente 2 anos (103 semanas).

Taxa anualizada de sangramentos

A taxa anualizada de sangramentos tratados foi de 2,9 eventos (IC95%: 1,7 a 5,0, n = 35) com profilaxia com emicizumabe (Grupo A) contra 23,3 eventos (IC95%: 12,3 a 43,9, n = 18) sem profilaxia (Grupo B), representando uma redução de 87% a favor da profilaxia com emicizumabe (P <0,001). Semelhante ao Grupo A, no Grupo C (n = 49), foram registrados 5,1 eventos (IC95%: 2,28 a 11,22, n = 49). As reduções nas taxas totais de sangramentos foram também consistentes com reduções em sangramentos específicos, com diferenças significativas em eventos de sangramento espontâneo, sangramentos articulares (Figura 6).

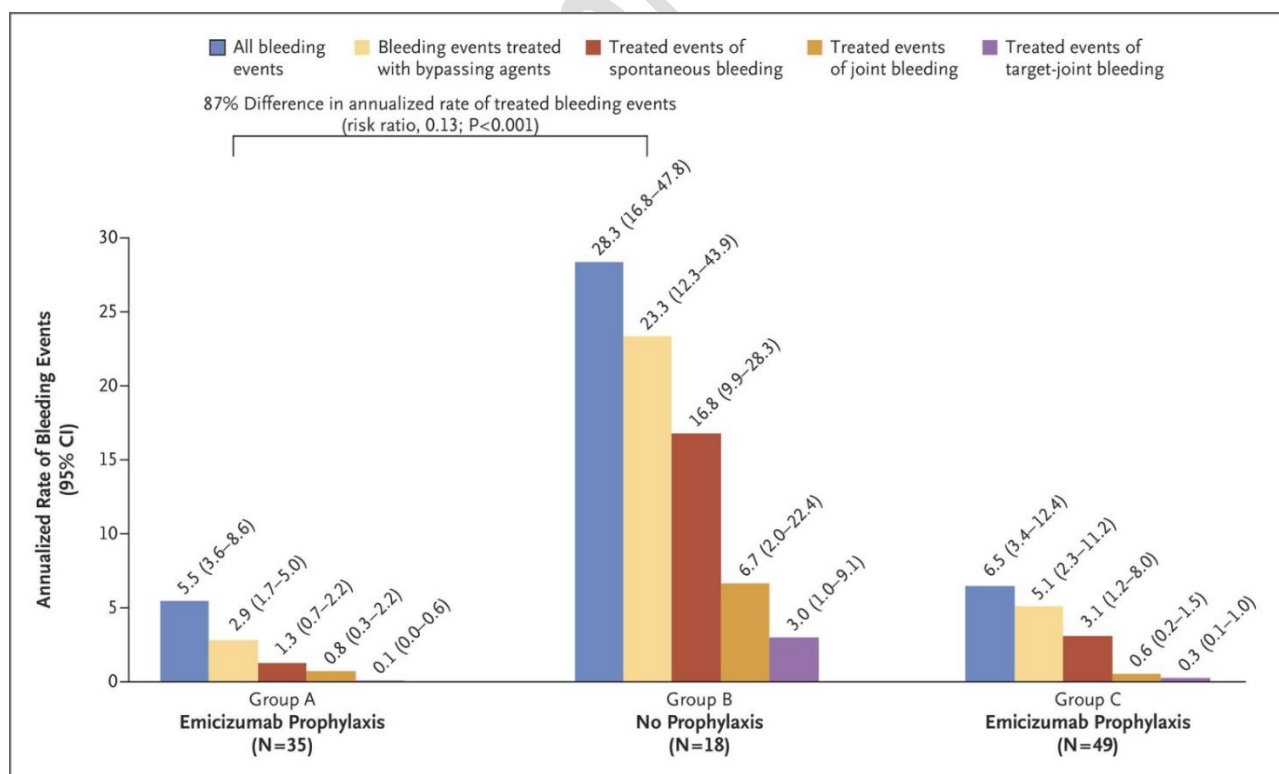


Figura 6. Comparação das taxas anualizadas de eventos com (Grupo A e C) e sem (Grupo B) uso profilático de emicizumabe. Fonte: Oldenburg, 2017(22)

Adicionalmente, foram realizadas comparações intraindividuais em relação ao tratamento prévio com agentes *bypass* com parte dos participantes dos grupos que receberam o emicizumabe. Na comparação individual de participantes do Grupo A, a taxa de sangramento foi significativamente menor com a profilaxia com emicizumabe do que com o tratamento anterior sob demanda com agentes de *bypass*, com 1,7 eventos (IC95%: 0,7 a 4,1; n = 24) contra 21,6 eventos (IC95%: 15,4 a 30,2; n = 24), representando uma redução de 92% (P <0,001). Em participantes do Grupo C, as comparações intraindividuais mostraram uma taxa de sangramento significativamente menor com a profilaxia com emicizumabe do que com a profilaxia com agentes *bypass* anterior, com uma taxa anual de sangramento de 3,3 eventos (IC95%: 1,3 a 8,1; n = 24) comparado a 15,7 eventos (IC95%: 11,1 a 22,3; n =24), representando uma redução de 79% (P <0,001). Por fim, em análises *post-hoc* a partir dos dados do estudo HAVEN 1, Callaghan, 2018(23), observaram que as taxas anualizadas de tratamento foram inferiores em todos os grupos que utilizaram emicizumabe, independentemente da história prévia de IIT.

No estudo HAVEN 2, o Grupo A, teve uma taxa anualizada de eventos hemorrágicos tratados de 0,3 eventos (IC95%: 0,17 a 0,50; n = 65). Nos grupos B e C, as taxas foram de 0,2 eventos (IC95%: 0,03 a 1,72, n = 10) e 2,2 eventos (IC95%: 0,69 a 6,81, n = 10), respectivamente. Em comparações intraindividuais do Grupo A, a taxa foi de 0,3 eventos (IC95%: 0,12 a 0,56; n = 15) contra 21,1 eventos (IC95%: 15,99 a 27,82; n = 15) com o uso prévio de agentes *bypass*, representando uma redução de 99%.

No estudo STACEY, ao final de aproximadamente 2 anos de seguimento (mediana de 103 semanas), obteve-se uma taxa anualizada de eventos hemorrágicos tratados de 0,5 eventos (IC95%: 0,27 a 0,89; n = 195).

Qualidade de vida relacionada à saúde

Na comparação entre as coortes aleatorizadas (Grupo A vs. Grupo B), as utilidades médias observadas em 6 meses de tratamento com o questionário do EQ5D foram de 0,81 (n = 29) no grupo com emicizumabe e de 0,65 (n = 16) no grupo sem a profilaxia. Tais estimativas proporcionam uma diferença média significativa de -0,16 pontos (IC95%: -0,25 a -0,07; P = 0,001). Adicionalmente, houve também uma diferença de 14,0 pontos (IC95%: 5,6 a 22,4; P=0.002) na escala específica Haem-A-QoL.

No estudo HAVEN 2, ao final de 6 meses de tratamento, houve uma alteração da linha de base de -11,3 (IC95%: -18,2 a -4,37; n = 20) na escala específica Haemo-QoL-SF.

No estudo STACEY, ao final de 6 meses de tratamento, houve uma alteração da linha de base de 0,11 (IC95%: -0,08 a 0,14; n = 178) nos valores de utilidade mensurados pelo questionário EQ-5D-5L e ao final de 24 meses de 0,10 (IC95%: 0,05 a 0,15; n = 89). Houve também uma alteração da linha de base de -16,4 (IC95%: -18,8 a -13,9; n = 141) na escala específica Haemo-QoL e ao final de 18 meses de -16,3 (IC95%: -18,9 a -13,6; n = 132).

6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Ao todo, 198 eventos adversos foram relatados em 103 participantes do estudo HAVEN 1 que receberam a profilaxia com emicizumabe. Os eventos adversos mais frequentes foram reações no local da injeção (15%), cefaleia (12%), fadiga (6%), infecção do trato respiratório superior (9%) e artralgia (6%). A maioria dos eventos, exceto por 1 evento moderado de hematoma no local da injeção, foi de intensidade leve e resolvido com intervenções breves.

No estudo HAVEN 2, 712 eventos adversos foram relatados em 82 dos 88 participantes. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite (37,5%) e reações no local da injeção (30,7%), sendo todos não graves e resolvidos sem intervenções.

No estudo STACEY, os eventos adversos mais comuns foram artralgia (17,1%), nasofaringite (15,5%) e cefaleia (15,0%).

O perfil de eventos adversos comuns dos estudos clínicos foi consistente com os eventos observados nos dados dos registros PedNet e CBDR.

Evento adversos graves

Ao todo, 12 eventos adversos graves foram relatados em 9 participantes do estudo HAVEN 1. Microangiopatia trombótica (n = 2), trombose do seio cavernoso (n = 1) e necrose da pele (n = 1) foram relatadas em participantes que receberam múltiplas infusões de concentrado de complexo de protrombina ativado enquanto recebiam profilaxia com emicizumabe. Ambos os eventos de microangiopatia trombótica foram resolvidos após a interrupção do tratamento com concentrado de complexo de protrombina ativado, e nenhum evento trombótico exigiu anticoagulantes. No Grupo A do estudo HAVEN 1, 11,4% (n = 4/35) dos pacientes descontinuaram o estudo, sendo 2 descontinuações do tratamento relacionadas aos eventos adversos.

No estudo HAVEN 2, 21 eventos ocorreram em 17 participantes (19,3%). Dois dos 88 participantes desenvolveram anticorpos antidrogas (ADAs) com potencial neutralizante (associados à diminuição das concentrações plasmáticas de emicizumabe): 1 vicenciou uma perda de eficácia e, no outro, os ADAs desapareceram ao longo do tempo sem intervenção. Nenhum evento trombótico ocorreu, porém, um evento adverso levou à descontinuação do tratamento.

No estudo STACEY, 31 (16,1%) pacientes apresentaram eventos adversos graves, tendo sido relatados dois (1,0%) eventos tromboembólicos. O estudo relata também a ocorrência de dois (1,0%) óbitos, sendo um relacionado a evento politraumático (sem associação com emicizumabe) e outro relacionado a síndrome compartimental abdominal (sem associação com emicizumabe). Dez (5,2%) participantes desenvolveram ADAs, sendo cinco (2,6%) neutralizantes *in vitro*.

No acompanhamento de pacientes do estudo PedNet, foram relatados três eventos adversos: um paciente teve reação cutânea local, outro paciente desenvolveu anticorpos contra emicizumabe, e outra criança foi a óbito por problemas não relacionados a uso de emicizumabe. Nenhum evento de tromboembolismo ou microangiopatia trombótica foi observado. No estudo CDR, dois casos de erupção cutânea (reações alérgicas ou agudas) foram relatados (2/73, 2,7%), dos quais um (relatado 6 dias após a administração) foi possivelmente relacionado ao emicizumabe. Não foram observados tromboembolismos ou microangiopatias trombóticas.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como MODERADA no quesito de efetividade e segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento o risco de viés pela ausência de randomização e mascaramento, assim como a imprecisão das estimativas relativas, sobretudo na baixa representação de pacientes com idade menor de 12 anos de idade. Quando presente, foi considerado como fator favorável à certeza nas evidências de efetividade a grande magnitude de efeito comparada ao controle ou história prévia de uso de outros agentes (Quadro 8).

Quadro 8. Perfil de evidências sobre uso do emicizumabe para o tratamento profilático de pessoas com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII (FVIII), exceto pacientes em tratamento de indução à imunotolerância, sem restrição de faixa etária a partir do sistema GRADE.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	emicizumabe	controle			
Ausência de sangramentos (seguimento: 6 meses a 2 anos; avaliado com: proporção de eventos)											
3	ensaio clínico randomizado ¹	grave ²	não grave ⁴	não grave	não grave ⁵	Grande magnitude de efeito ⁶	455	18	Em 6 meses: Na população > 12 anos de idade, 62,9% (IC95%: 44,9 a 78,5; n = 22/35) contra 5,6% (IC95%: 0,1 a 27,3; n = 1/18), refletindo um RR de 11,3 (IC95%: 1,7 a 77,3, n = 53) e um NNT de 1,7 (IC95%: 1,2 a 3,0; n = 53). Na população < 12 anos de idade: 77% (IC95%: 65,5 a 85,9; n = 50/65). Em 2 anos: Na população > 12 anos de idade, 82,6 % (IC95%: 76,5 a 87,6; n = 161/195)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
Taxa anualizada de sangramentos (seguimento: 6 meses a 2 anos; avaliado com: contagem de eventos)											
3	ensaio clínico randomizado ¹	grave ²	não grave ⁴	não grave	não grave ⁵	Grande magnitude de efeito ⁶	455	18	Em 6 meses: Na população > 12 anos de idade: 2,9 eventos (IC95%: 1,7 a 5,0, n = 35) contra 23,3 eventos (IC95%: 12,3 a 43,9, n = 18), representando uma redução de 87% a favor da profilaxia com emicizumabe. Na população < 12 anos de idade: 0,3 eventos (IC95%: 0,17 a 0,50; n = 65) Em 2 anos: Na população > 12 anos de idade, 0,5 eventos (IC95%: 0,27 a 0,89; n = 195)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	emicizumabe	controle			

Qualidade de vida relacionada à saúde (seguimento: 6 meses a 2 anos; avaliado com: EQ-5D-5L)

3	ensaio clínico randomizado ¹	grave ³	não grave ⁴	não grave	não grave ⁵	Grande magnitude de efeito ⁶	207	16	Em 6 meses: EQ-5D: 0,81 (n = 29) no grupo com emicizumabe e 0,65 (n = 16) no grupo sem. Diferença média significativa de 0,16 pontos (IC95%: 0,07 a 0,25; P = 0,001). Diferença média significativa de 0,11 (IC95%: - 0,08 a 0,14; n = 178) Em 2 anos: diferença média de 0,10 (IC95%: 0,05 a 0,15; n = 89).	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE
---	---	--------------------	------------------------	-----------	------------------------	---	-----	----	---	---------------	------------

Eventos adversos graves (seguimento: 6 meses; avaliado com: proporção de eventos)

3	ensaio clínico randomizado ¹	não grave	não grave ⁴	não grave	grave ⁷	nenhum	455	18	Microangiopatia trombótica (n = 2), trombose do seio cavernoso (n = 1) e necrose da pele (n = 1) em participantes que receberam múltiplas infusões de concentrado de complexo de protrombina ativado enquanto recebiam profilaxia com emicizumabe.	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
---	---	-----------	------------------------	-----------	--------------------	--------	-----	----	--	------------------	---------

NOTA: ¹ Considerado o delineamento principal do estudo HAVEN 1 (controlado e randomizado, n = 53). ² Estudo HAVEN 2 (não randomizado e de braço único, n = 88) e STACEY (não randomizado e de braço único, n = 195) com risco de viés de confundimento pela ausência de grupos de comparação; ³ Impacto potencial da ausência de mascaramento na avaliação dos desfechos subjetivos; ⁴ Apesar de não mensurada a inconsistência estatística, há potencial sobreposição das estimativas pontuais e seus intervalos de confiança entre os estudos incluídos; ⁵ Grandes amplitudes de intervalos de confiança nos efeitos relativos, porém, consistentes com dados mais precisos dos estudos de braço único; ⁶ Grande magnitude de efeito quando comparado ao grupo controle e história prévia de uso de agentes *by-pass*; ⁷ A maior parte da evidência de segurança disponível diz respeito a pessoas > 12 anos de idade.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados em todos os 3 estudos clínicos disponíveis do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII sem restrição de idade (HAVEN 1, HAVEN 2 e STACEY). Tais resultados foram observados em horizontes de 6 meses até 2 anos. Apesar da ausência de um grupo controle (exceto em 2 braços aleatórios do estudo HAVEN 1) e mascaramento, os níveis de resposta observados nos desfechos de ausência de sangramentos e taxa anualizada de sangramentos, tomados aqui como desfechos mais críticos, foram de grande magnitude. Como ilustração, a comparação aleatória disponível no estudo HAVEN 1, resultou em uma proporção de ausência de sangramentos em 6 meses de 62,9% (IC95%: 44,9 a 78,5; n = 22/35) com uso do emicizumabe contra 5,6% (IC95%: 0,1 a 27,3; n = 1/18) sem o uso de emicizumabe, refletindo Risco Relativo (RR) de 11,3 (IC95%: 1,7 a 77,3, n = 53) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 1,7 (IC95%: 1,2 a 3,0; n = 53). Tais valores foram consistentes na população com menos de 12 anos de idade, com uma estimativa de 77% (IC95%: 65,5 a 85,9; n = 50/65) e com dados de maior tempo de seguimento, com uma estimativa de 82,6 % (IC95%: 76,5 a 87,6; n = 161/195) em até 2 anos de tratamento. Em relação à taxa anualizada de sangramentos tratados, ao final de 6 meses, observou-se uma taxa de 2,9 eventos (IC95%: 1,7 a 5,0, n = 35) com profilaxia com emicizumabe contra 23,3 eventos (IC95%: 12,3 a 43,9, n = 18) sem profilaxia com emicizumabe em pacientes que faziam uso sob demanda de agentes *bypass*, representando uma redução de 87% a favor da profilaxia com emicizumabe. Tais valores também foram consistentes na população com menos de 12 anos de idade, com 0,3 eventos (IC95%: 0,17 a 0,50; n = 65) e com dados de maior tempo de seguimento, com 0,5 eventos (IC95%: 0,27 a 0,89; n = 195) em até 2 anos de tratamento. Todos os estudos demonstraram também ganhos clinicamente relevantes em termos de qualidade de vida relacionada à saúde. Considerando o risco de viés devido à ausência de grupos comparadores (exceto nos braços aleatórios do estudo HAVEN 1) e mascaramento, a potencial imprecisão dos efeitos relativos e baixa representação da população com < 12 anos de idade, contrabalanceados pela grande magnitude de efeito observada, considera-se a certeza da evidência com MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) nos desfechos críticos de efetividade. Neste aspecto, destaca-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de múltiplos ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais.

Quanto à segurança, a análise dos dados dos ensaios clínicos e de dois registros observacionais de paciente sem uso de emicizumabe não identificaram eventos adversos graves diferentes do esperado pela experiência nos estudos clínicos. Destaca-se o risco de eventos tromboembólicos, sobretudo quando associados ao uso de concentrado de complexo de protrombina ativado. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com idade menor de 12 anos, os quais foram representados em menor parcela nas evidências clínicas disponíveis. Após a análise do risco de viés e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se também MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o uso profilático de emicizumabe seja uma opção segura no tratamento da hemofilia A com inibidores do fator VIII.

Em resumo, as evidências disponíveis mostram estimativas de efeitos importantes no tratamento de uma doença que possui um impacto importante na sobrevivência global e na qualidade de vida relacionada à saúde. Tais efeitos são acompanhados de um perfil favorável de segurança, desde que garantido o monitoramento adequado e pronto atendimento de intercorrências.

Versão preliminar

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) X	Intervenção: Emicizumabe Comparador: Agentes de <i>by-pass</i> (CCPa ou FVIIa), em profilaxia ou sob demanda	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com hemofilia A com inibidores, sem restrição de idade.	Indequado. Em algumas partes do relatório o demandante descreve o uso de emicizumabe em pacientes sem inibidores, o que contradiz a indicação proposta. (Seção 10.2.2; Tabela 10; Tabela 13; Seção 10.7; Tabela 16; Tabela 21)
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado.
Horizonte temporal	Até o final da vida em ciclos anuais	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	- Taxa de sangramento anual - Atroplastias - Hospitalização - Mortalidade	Alguns dados relativos à taxa de sangramento foram imputados pois não foi encontrado o correspondente correto na literatura, como dados de população acima de 12 anos sendo usados na população menor de 12 anos.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Aquisição da droga (tratamento profilático e manejo de intercorrências hemorrágicas durante tratamento profilático e sob demanda), eventos adversos, artroplastias e hospitalizações.	O demandante fez cenários com custo com e sem desoneração de impostos, porém o emicizumabe não consta na lista de medicamentos com desoneração como consta na tabela CMED de setembro de 2022.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de decisão com nove estados de transição. Inicia todos em “Sem Inibidores”; depois vão para “com	Pela lógica da indicação proposta, os pacientes deveriam começar todos com inibidores. Mas o demandante começa com 100% dos pacientes sem

	Inibidores sem TII"; "1º TII"; "Sem inibidores 1ºTII"; "Inibidores 1º TII prévia"; "2º TII"; "Sem inibidores 2º TII"; "Inibidores 2ºTII prévia" e "Morte"	inibidores e estes vão adquirindo-os ao longo dos ciclos. Alterações na proporção inicial de pacientes nos estados (colocando 100% iniciando com inibidores) alteraram os valores, mas não as respostas finais do modelo.
Pressupostos do modelo	<p>Foi considerado o diagnóstico e o início do tratamento próximo a idade de nascimento, e os pacientes seriam tratados inicialmente sem inibidores.</p> <p>Não foi considerada descontinuação do tratamento</p> <p>Taxas de sangramento de adolescentes e adultos utilizadas em crianças.</p> <p>Foi pressuposto que pacientes usando <i>bypass</i> sob demanda teriam uma Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) de pacientes graves e o resto (<i>bypass</i> profilaxia e emicizumabe), uma RMP de pacientes leves/moderados.</p> <p>Pacientes tratados sob demanda fariam duas artroplastia durante a vida e usando em profilaxia não fariam nenhuma.</p>	Parcialmente adequado. Alguns pressupostos não tiveram base na literatura ou não tiveram a mecânica esclarecida no modelo.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de Tornado. Gráfico de dispersão. Criação de cenários de preços com e sem desoneração.	Adequado.

O modelo foi construindo de modo que todos os pacientes começam no momento do diagnóstico perto da idade do nascimento e sem inibidores, e posteriormente após o desenvolvimento destes, vão evoluindo até a segunda tentativa de terapia de indução de imunotolerância. Dos pacientes que desenvolvem inibidores, 15,7% fazem terapia de indução de imunotolerância e 84,3% recebem tratamento com emicizumabe ou com agentes de by-pass que são distribuídos na proporção de 57,6% de CCPa e 42,4% de rFVIIa. A análise considerou um horizonte da vida toda do paciente com ciclos anuais, taxa de desconto de 5% e perspectiva de análise do SUS.

A evolução dos tratamentos ao longo do modelo para cada estratégia é descrita a seguir:

Estratégia 1: profilaxia inicial com FVIII até desenvolver inibidores do FVIII + profilaxia com emicizumabe para 100% dos pacientes com inibidores, exceto pacientes em IIT + emicizumabe para pacientes que falharam à IIT;

Estratégia 2: profilaxia inicial com FVIII até desenvolver inibidores do FVIII + profilaxia com agentes de *bypass* CCPa (ou FVIIa para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe somente para pacientes que falharam à IIT;

Estratégia 3: tratamento inicial sob demanda com FVIII até desenvolver inibidores do FVIII + tratamento sob demanda com agentes de *bypass* CCPa ou rFVIIa para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto paciente em IIT+ emicizumabe somente para pacientes que falharam à IIT.

A estrutura do modelo é apresentada na figura 7, a seguir:

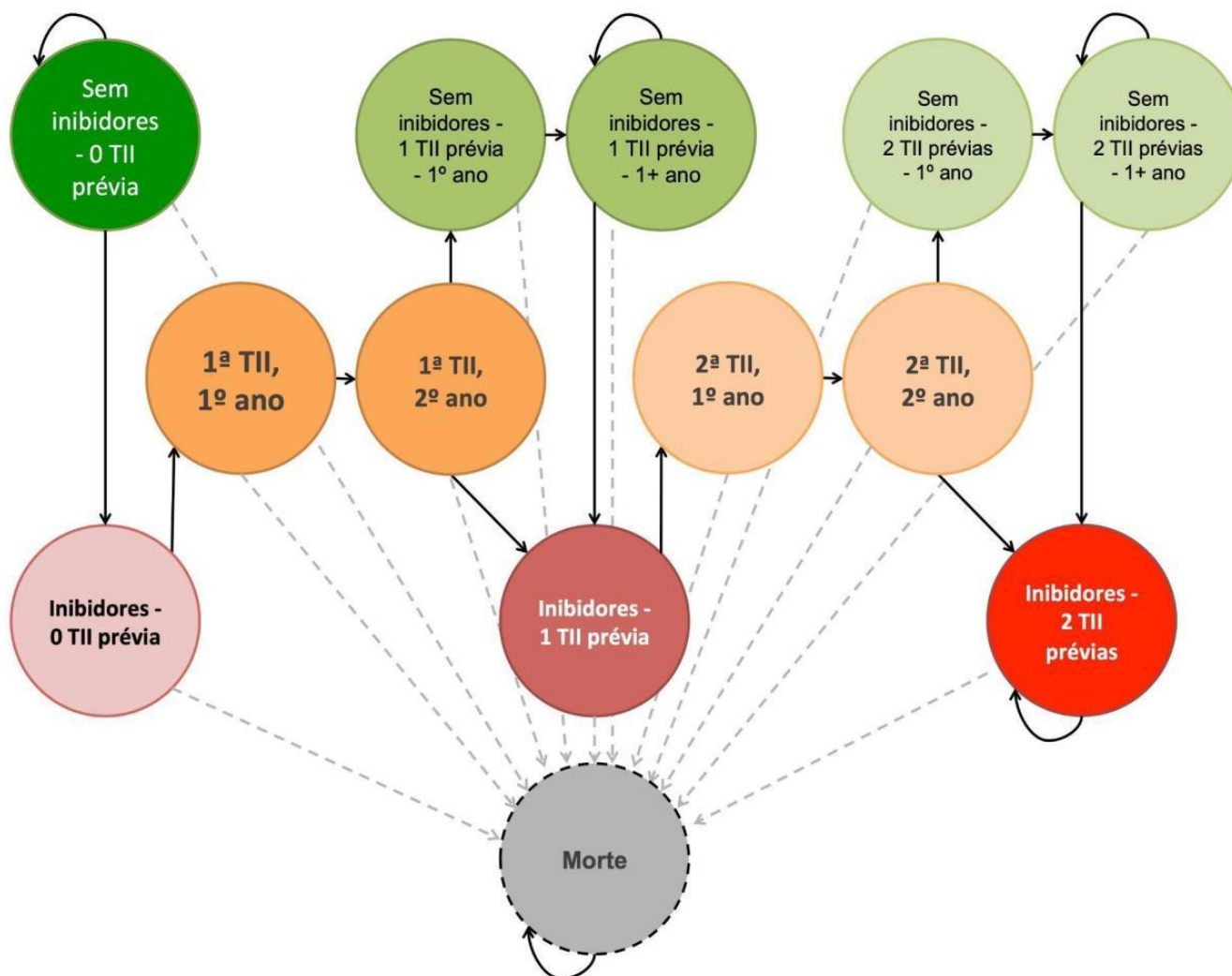


Figura 7. Estados de saúde do modelo de Markov

Apesar da descrição inicial do fluxo através das estratégias de tratamento indicar que os pacientes sem inibidores serão tratados com FVIII, o dossiê do demandante ao longo do texto traz várias indicações de que pacientes sem inibidores também serão tratados com emicizumabe inclusive em comparação ao fator VIII, o que está em contradição com a

indicação de demanda (Seção 10.2.2; Tabela 10; Tabela 13; Seção 10.7; Tabela 16; Tabela 21). A tabela 2, a seguir, exemplifica esse entendimento.

Tabela 2. Tabela exemplo extraída do dossiê que indica o relato do uso de emicizumabe em pacientes sem inibidores contrariando a demanda.

Tabela 10. Probabilidades anuais de desenvolvimento de inibidores utilizadas no modelo por tratamento para o limiar de 75 exposições ao FVIII por tipo de tratamento inicial

Emicizumabe	FVIII Profilaxia	FVIII sob-demanda
0,45%	20%	10,6%

Apesar das indicações contraditórias no texto do dossiê, a verificação do arquivo de cálculo traz indícios que essa contradição não acontece na análise realizada. Porém dada a complexidade da programação no arquivo juntamente com a incoerência do texto apresentado com a indicação da demanda, pode haver incertezas importantes na interpretação dos resultados da análise. Alguns pressupostos do modelo trazem algumas limitações a análise e serão descritos na seção de limitações do relatório. Os parâmetros de efetividade do modelo como taxas anualizada de sangramento, taxas de hospitalização, de artroplastia, de mortalidade serão incluídos em tabelas no anexo do relatório.

O demandante não fez uma busca na literatura por dados de utilidade e escolheu um estudo que utilizou o método direto de *time trade off* para extrair as utilidades inseridas no modelo (43). Ele argumenta que métodos indiretos como o uso de questionários, a exemplo do EQ-5D e o SF-36, possuem a limitação de avaliar isoladamente domínios da “qualidade de vida” e não as preferências dos pacientes por estados de saúde. Além disso, a avaliação centrada na qualidade de vida pode paradoxalmente identificar uma qualidade de vida enganosamente “boa” em razão do fenômeno do paradoxo de adaptação à incapacidade que têm sido descritos para pacientes com hemofilia (43). Os parâmetros de utilidade também estão em tabelas no anexo do relatório.

Foram considerados custos médicos diretos (custos das intervenções em profilaxia e sob demanda, artroplastias e hospitalizações) (Quadros 10 e 11). A frequência dos eventos foi extraída dos estudos apresentados (43,44) e os custos foram extraídos das tabelas de reembolso do SUS. Os valores estão dispostos em tabelas no anexo do relatório. O demandante apresentou um preço proposto para incorporação com e sem desoneração de impostos. Porém o emicizumabe não consta na lista de desoneração cabível e apenas os resultados relativos ao preço sem desoneração podem ser levados em conta e serão analisados. Os valores com os cenários alternativos a esse, serão colocados no anexo do relatório.

Quadro 10. Preço dos medicamentos por unidade de tratamento

Medicamentos	Custo unitário	Unidades	Fonte
Advate® (FVIII)	R\$1,10	UI	Data da compra: 28/12/2021. Departamento de Logística em Saúde/MS
Hemcibra® (emicizumabe)	Valor sem isenção tributária R\$245,14	mg	Preço proposto pelo fabricante.
Hemcibra® (emicizumabe)	Valor com isenção tributária R\$174,05	mg	Preço proposto pelo fabricante, considerando desoneração tributária.

Tratamento	Valor/unidade	Fonte
Concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa, NovoSeven®)	R\$3,59/mcg	Banco de Preços em Saúde. Data da compra: 30/06/2020. Hospital Naval de Recife
Complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa, Feiba®)	R\$1,64/UI	Banco de Preços em Saúde. Data da compra: 28/07/2021. Hospital De Clínicas do Triângulo Mineiro
FVIIIr (Advate®)	R\$ 1,10/UI	Data da compra: 28/12/2021. Departamento de Logística em Saúde/MS
Emicizumabe (Hemcibra®)	R\$ 174,05* R\$245,14**	Preço proposto pelo fabricante.

* Valor com desoneração tributária. ** Valor sem desoneração tributária

Quadro 11. Doses dos medicamentos usados no tratamento de pacientes com inibidores do FVIII

Medicamento	Posologia
Profilaxia	
CCPa (Feiba®)	Manual de hemofilia indica profilaxia com CCPa na dose de 75 U/Kg/dia 3x por semana por no máximo 6 meses por ano (225 U/kg semanalmente por todo o ano, dividido por 2 para representar a limitação de dose máxima de 6 meses ao ano)
rFVIIa (Novoseven®)	90 mcg/kg/dia.
Emicizumabe (Hamcibra®)	Dose de ataque: 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras 4 semanas. Dose de manutenção: 1,5 mg/Kg, uma vez por semana.
Sob-demanda	
CCPa (Feiba®)	75 U/kg a 100 U/kg, a cada 12h ou 24h (em média, 87,5 U/kg, 1,5 vez ao dia) por 7 dias
rFVIIa (Novoseven®)	90 a 120 mcg/kg a cada 2h – 3h inicialmente, aumentando-se gradualmente os intervalos (a cada 4 horas e, depois, a cada 6 horas). Considerou a cada 6 horas = 540/dia até fim do sangramento
Indução à imunotolerância	
FVIIIr (Advate®)	(1) esquema dose baixa, 50 UI/Kg/dia, 3 vezes por semana, para 97% dos pacientes com ≤ 200 UB/mL; e (2) esquema de dose alta, 100 UI/kg/dia, diariamente, para os 3% dos pacientes acima de 200 UB/mL. As proporções de utilização dos esquemas de baixa e de alta dose refletem as proporções de títulos de inibidores do FVIII ≤ 200 ou ≥ 200 UB/mL relatadas no relatório perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019 ^{2,5} .

O custo de artroplastia considerou o valor médio de reembolso para AIH entre janeiro de dezembro de 2021 para o procedimento 0408050063 (artroplastia total primária do joelho), com valor de R\$4.275,87. Para hospitalização foi considerado o valor médio da AIH do procedimento 0303020075 (tratamento de hemofilias) com valor de R\$2.567,25.

Foram realizadas análises de sensibilidade do modelo, determinística (Diagrama de Tornado) e probabilística (Gráfico de Dispersão). Para realização das análises foram considerados os intervalos de confiança de 95% relatados nas referências originais de cada parâmetro. Na ausência dessa informação, os valores foram variados de $\pm 20\%$ ou para valores arbitrados em casos específicos. A variação dos parâmetros da análise determinística foi mostrada em tabelas contidas no anexo do relatório.

Resultados

Segundo os cálculos do modelo apresentado a estratégia com o emicizumabe foi mais barata e mais efetiva que o uso do tratamento com *bypass* tanto sob demanda como em profilaxia sendo dominante em relação as duas alternativas. A estratégia com emicizumabe acumulou 16,03 QALYS contra 15,7 do *bypass* profilático e 13,2 do *bypass* sob demanda. A tabela 3, a seguir, mostra esses resultados.

Tabela 3. Cálculo das razões de custo-utilidades incrementais entre as estratégias comparadas para o caso-base, considerando o preço de emicizumabe com incidência de impostos

Tratamento	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCUI (R\$)
Estratégia 1 (Emicizumabe)	R\$5.481.270	-R\$8.745.805,22	16,034	0,335	-R\$26.138.504,76
Estratégia 2 (<i>bypass</i> profilático)	R\$14.227.075	-R\$582.970,71	15,700	2,495	-R\$233.664,87
Estratégia 3 (<i>bypass</i> sob demanda)	R\$14.810.046	-	13,205	-	(dominada)
Cálculo da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), etapa 2, somente estratégias 1 e 2					
Estratégia 1 (Emicizumabe)	R\$5.481.270	-R\$8.745.805,22	16,034	0,335	-R\$26.138.504,76
Estratégia 2 (<i>bypass</i> profilático)	R\$14.227.075	-	15,700	-	(dominada)

Estratégia 1: profilaxia inicial com FVIII até desenvolver inibidores + profilaxia com emicizumabe para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe para pacientes que falharam a IIT

Estratégia 2: profilaxia inicial com FVIII até desenvolver inibidores + profilaxia com agentes de *bypass* CCPa ou rFVIIa para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe somente para pacientes que falharam a IIT;

Estratégia 3: tratamento inicial sob-demanda com FVIII até desenvolver inibidores do FVIII+ tratamento sob-demanda com agentes de *bypass* CCPa ou rFVIIa para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe somente para aqueles que falharam a IIT.

Os parâmetros da análise determinística foram variados em sua maioria, pelos intervalos de confiança encontrados nos estudos que deram subsídio à construção do modelo. Foi construído um Diagrama de Tornado (Figura 8) onde a variação de todos os parâmetros do modelo com exceção de um, não produziu modificações nas suas respostas mantendo o emicizumabe uma alternativa dominante em relação as demais. Ao reduzir a proporção de pacientes com inibidores utilizando o emicizumabe de 100% para 75% o ICER subiu até valores próximos de R\$5 milhões/QALY. Como a demanda se refere ao uso do emicizumabe para todos os pacientes com inibidores, não há sentido analítico na variação desse parâmetro, pois ele não apresenta uma incerteza diante do pedido fechado da população alvo pelo demandante. Considera-lo como uma variável do modelo não tem nenhuma utilidade para a decisão sobre a recomendação de incorporação.

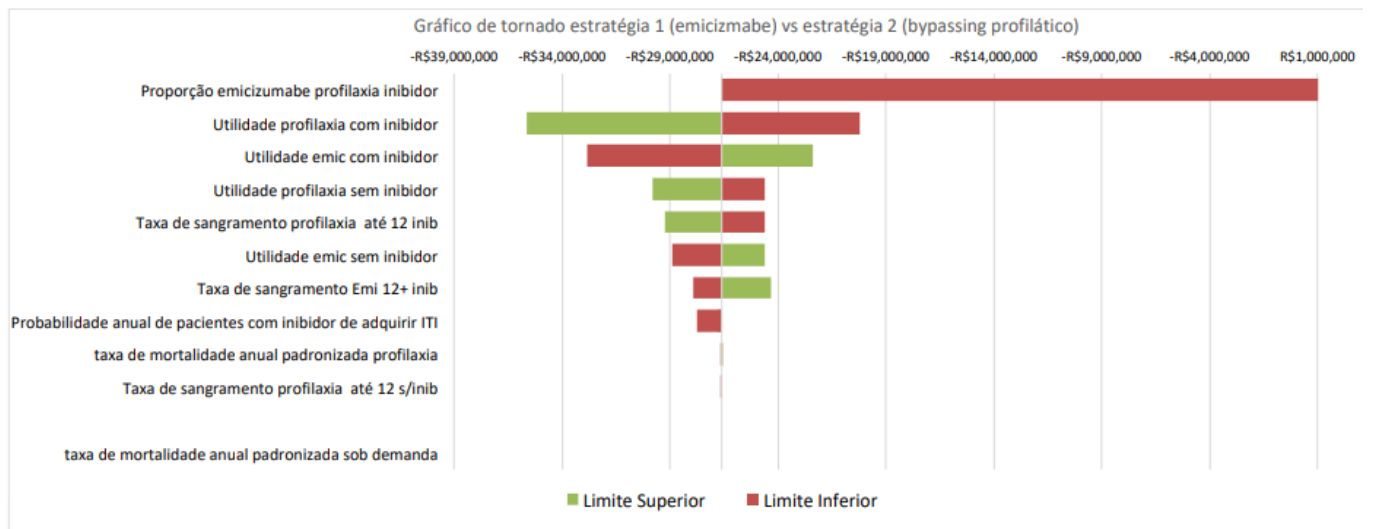


Figura 8. Gráfico de tornado com análises de sensibilidade univariadas para a comparação entre a estratégia 1 (emicizumabe para pacientes com inibidores) e a estratégia 2 (profilaxia com agentes de bypass para pacientes com inibidores do FVIII)

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo encontrou o emicizumabe dominante em 100% das simulações. O gráfico de dispersão contendo esse resultado se encontra seguir:

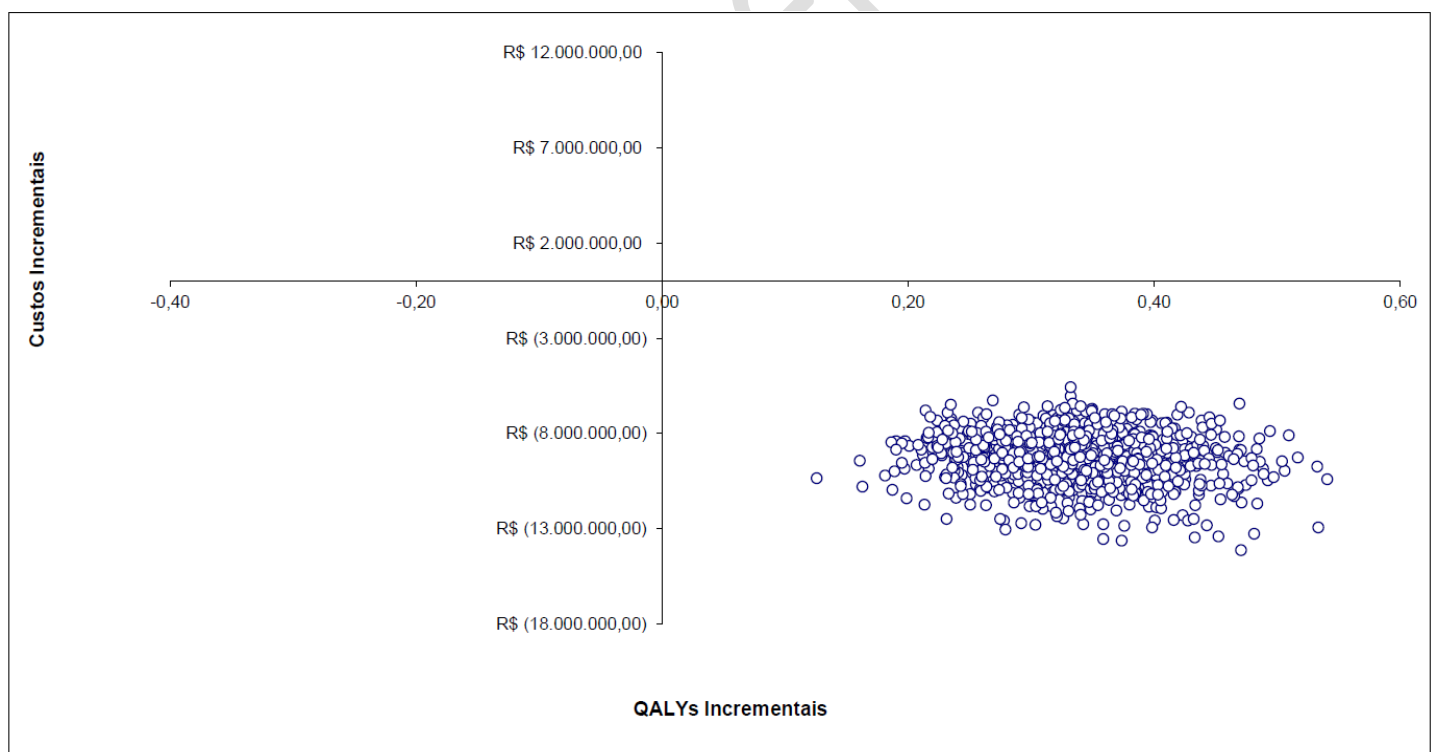


Figura 9. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística

Premissas e limitações

A demanda apresentada tem como indicação proposta o uso do emicizumabe para pacientes que já desenvolveram inibidores ao Fator VIII. No modelo de custo-efetividade apresentado os pacientes começam sem inibidores e vão desenvolvendo-os ao longo do horizonte temporal. Para o modelo computar os custos e efetividade apenas dos pacientes para qual a demanda foi direcionada, seria preciso que a coorte simulada considerasse apenas os pacientes que já estivessem desenvolvido inibidores, o que seria mais coerente analiticamente com o pedido de incorporação. Como possibilidade de análise o parecerista fez alterações no parâmetro do modelo que informa a proporção de pacientes que inicia em cada estado de transição. Ao colocar como 0% a proporção de pacientes sem inibidores e 100% a proporção de pacientes com inibidores sem TII prévia, os custos e efetividades foram alterados, porém não foi modificada as respostas do modelo e o emicizumabe continuou como uma alternativa dominante.

Com relação a parâmetros do modelo, a descontinuação do tratamento não é considerada na análise, o que pode distanciar os resultados finais da realidade. Os estudos que estimaram a mortalidade foram realizados com a população do Reino Unido através da Razão de Mortalidade Padronizada e foi determinado que pacientes em tratamento sob demanda, teriam uma taxa de pacientes graves e pacientes sob profilaxia uma taxa estimada para pacientes leve/moderado. Além disso também foi determinado que os pacientes sob demanda fariam apenas duas artroplastias durante a vida. Esses pressupostos foram assumidos por outros estudos econômicos realizados com a tecnologia. Pacientes em tratamento profilático em profilaxia com agentes *bypassing* ou emicizumabe não realizaram nenhuma artroplastia durante a vida, o que seria um pressuposto conservador.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante construiu uma análise de impacto orçamentário para incorporação dos emicizumabe para pacientes com hemofilia A de qualquer idade e com inibidores calculando um cenário de preço proposto para a tecnologia com e sem desoneração de impostos. Após verificação, observou-se que o emicizumabe não compõe a lista que o garante isenção de impostos. Por essa razão, apenas os resultados com impostos serão analisados no relatório. Os outros cenários terão seus resultados expostos no anexo do relatório.

Para o cálculo da população elegível ao tratamento foram utilizadas informações disponíveis no “Perfil de Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2019” juntamente com projeções do IBGE para a população do Brasil por sexo e idade de 2010-2060. Das 10.821 pessoas que possuía hemofilia A em 2019, 98,5% eram do sexo masculino. O cálculo das estimativas de peso médio foi obtido através de estimativas da população por faixa etária chegando em um valor médio de 61,93kg. Não foram encontrados dados na literatura sobre a gravidade da doença e foi considerado de modo conservador que todos os pacientes seriam moderado/grave, atributo confirmado por consulta a especialistas. A proporção de pacientes com inibidores, foi estimada em 11,7% e a de pacientes em tratamento com terapia de imunotolerância foi de 1,44%. A figura 10, a seguir, mostra essas proporções:

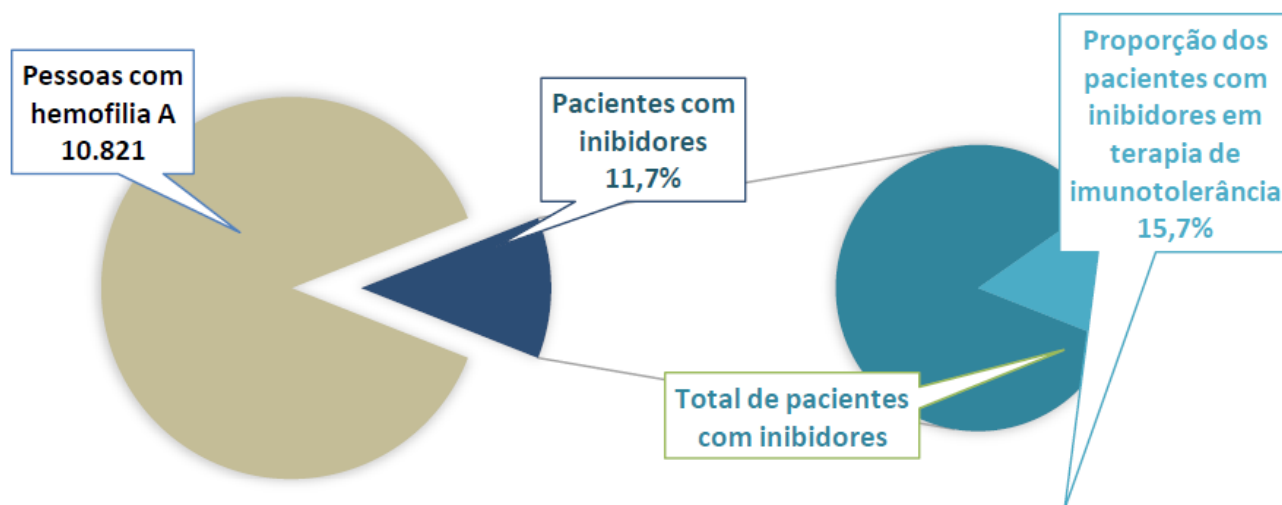


Figura 10. Prevalência de pacientes com e sem inibidores, e, entre os casos com inibidores, prevalência de pacientes em terapia IIT de imunotolerância no Brasil no ano de 2019.

A tabela a seguir mostra o cálculo e as estimativas do número de pacientes que fará uso do emicizumabe na indicação proposta:

Tabela 4. Parâmetros epidemiológicos adotados para a análise de impacto orçamentário do tratamento da Hemofilia A com inibidores no SUS para população brasileira masculina.

População elegível	Ano 2020	Ano 2021	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes com hemofilia A*	10.821	10.902	10.980	11.056	11.129	11.198	11.265
Número total de pacientes com inibidores do FVIII (11,7% do total com hemofilia A)**	1.263	1.273	1.282	1.291	1.299	1.307	1.315
Número total de pacientes com inibidores assumidos como moderados a graves (100% do total com inibidores do FVIII) &	1.263	1.273	1.282	1.291	1.299	1.307	1.315
Pacientes com inibidores elegíveis à profilaxia							
– pacientes fora de IIT (84,3% dos pacientes com inibidores não foram à IIT)**	1.065	1.074	1.081	1.089	1.096	1.102	1.109
Pacientes com inibidores em IIT (15,7% dos pacientes com inibidores foram à IIT)**	198	199	201	202	203	205	206

O horizonte temporal da análise que foi feita na perspectiva do SUS foi de 5 anos. Os comparadores considerados foram o CCPa e o rFVIIa na proporção de 57,6% e 42,4% respectivamente. A evolução das cotas de mercado para a incorporação da tecnologia abrangeu valores de 60% a 80% do primeiro ao quinto ano respectivamente. A tabela a seguir mostra essa evolução.

Tabela 5. Descrição dos cenários para o caso-base da AIO sobre pacientes com Inibidores, casos moderados ou graves

Demonstração das participações de mercado de emicizumabe em 5 anos - proporções entre pacientes fora de IIT (não inclui emicizumabe para falhas IIT)

	Curvas de incorporação para o cenário de referência (Cenário 1)					Curvas de incorporação para o cenário alternativo (Cenário 2)				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Profilaxia com Agentes de Bypass	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	30,0%	20,0%	15,0%	10,0%	10,0%
Profilaxia com Emicizumabe, nova indicação	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	60,0%	70,0%	75,0%	80,0%	80,0%
Tratamento Sob-Demanda com Agentes de Bypass	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%

Além dos custos de tratamento que considerou as respectivas posologias já mostradas na avaliação econômica, para o impacto orçamentário também foi considerado os custos relativos as taxas de sangramento anualizadas para cada alternativa (35).

Resultados

A análise foi realizada em dois cenários onde o cenário 1 (Tabela 6) representa o custo atual do SUS com os agentes de *by-pass* que somaram ao final de 5 anos um valor de R\$ 8.199.870.182,03, e o cenário 2 (Tabela 7) com a incorporação do emicizumabe evoluindo nas cotas de mercado, que ao final de 5 anos somam R\$ 7.805.959.605,54. O impacto orçamentário incremental calculado representa uma economia para o SUS de R\$393.910.575,49 ao final de 5 anos.

Tabela 6. Evolução do custo anual para o cenário 1 com inibidores do FVIII.

Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2(R\$)	Ano 3(R\$)	Ano 4(R\$)	Ano 5(R\$)	Total(R\$)
Agentes de by-pass (57,6% CCPa/42,4% FVIIIa) – uso profilático + sangramentos entre pacientes profiláticos	1.253.384.420,58	1.261.637.396,13	1.271.010.029,16	1.278.511.297,13	1.286.012.565,11	6.350.555.708,10
Hemicibra/Emicizumabe – (indicação uso profilático antes de IIT) + consumo by-pass para sangramentos	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Hemicibra/Emicizumabe (indicação pós-IIT) + consumo by-pass para sangramentos	77.116.838,23	78.402.118,87	78.402.118,87	79.687.399,51	79.687.399,51	393.295.874,99
AdvateFVIII para indução de imunotolerância profilaxia e sangramentos em IIT respondedores	80.597.771,76	80.898.765,78	81.342.298,62	82.530.358,32	82.530.358,32	407.899.552,79
Agentes de by-pass (57,6% CCPa/42,4% FVIIa)- Sob-demanda	206.502.972,43	208.203.248,02	209.903.523,61	211.603.799,20	211.905.502,89	1.048.119.046,15
TOTAL	1.617.602.003,00	1.629.141.528,79	1.640.657.970,25	1.652.332.854,16	1.660.135.825,82	8.199.870.182,03

Tabela 7. Evolução do custo anual para o cenário 2 com inibidores do FVIII

Tratamento	Ano 1 (R\$)	Ano 2(R\$)	Ano 3(R\$)	Ano 4(R\$)	Ano 5(R\$)	Total(R\$)
Agentes de by-pass (57,6% CCPa/42,4% FVIIIa) – uso profilático + sangramentos entre pacientes profiláticos	499.930.266,17	336.037.835,96	254.275.595,81	170.641.990,61	171.393.698,18	1.432.279.386,74
Hemicibra/Emicizumabe – (indicação uso profilático antes de IIT) + consumo by-pass para sangramentos	881.437.293,35	975.795.185,51	1.046.991.645,49	1.123.015.490,81	1.124.341.260,43	5.151.580.875,59
Hemicibra/Emicizumabe (indicação pós-IIT) + consumo by-pass para sangramentos	77.116.838,23	78.402.118,87	78.402.118,87	79.687.399,51	79.687.399,51	393.295.874,99
AdvateFVIII para indução de imunotolerância profilaxia e sangramentos em IIT respondedores	80.597.771,76	80.898.765,78	81.342.298,62	82.530.358,32	82.530.358,32	407.899.552,79
Agentes de by-pass (57,6% CCPa/42,4% FVIIa)- Sob-demanda	83.039.936,26	83.341.639,95	84.470.211,85	84.740.211,85	85.041.915,54	420.903.915,44
TOTAL	1.622.122.105,22	1.554.475.546,06	1.545.751.870,64	1.540.615.451,1	1.542.994.631,98	7.805.959.605,54

A fim de compreender o impacto orçamentário apenas da compra do medicamento foi realizado um cálculo desconsiderando os efeitos da diminuição das taxas de sangramento e outros custos de tratamento para o SUS que não sejam relativos ao uso da tecnologia em si (Tabela 8). Para tal o parecerista calculou um cenário onde 100% do comparador seria agente *bypass* em profilaxia sem uso na modalidade sob demanda. O uso do emicizumabe nesse cenário levaria a um impacto orçamentário de R\$338.728.202,59 ao final de 5 anos (Tabela 9).

Tabela 8. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 1 versus o cenário 2 para pacientes com inibidores.

Impacto orçamentário total	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	R\$1.617.602.003,00	R\$1.629.141.528,79	R\$1.640.657.970,25	R\$1.652.332.854,16	R\$1.660.135.825,82	R\$8.199.870.182,03
Cenário 2 com desoneração	R\$1.622.122.105,77	R\$1.554.475.546,06	R\$1.545.751.870,64	R\$1.540.615.451,10	R\$1.542.994.631,98	R\$7.805.959.605,54
Impacto orçamentário total	R\$4.520.102,77	-R\$74.665.982,73	-R\$94.906.099,62	-R\$111.717.403,06	-R\$117.141.193,85	-R\$393.910.576,49

Tabela 9. Impacto orçamentário da incorporação do emicizumabe desconsiderando os custos relacionados aos desfechos de evitar custos diretos (sangramentos e cirurgias).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	TOTAL
Cenário 1	R\$1.111.416.485	R\$1.120.332.889	R\$1.12.568.606	R\$1.133.123.635	R\$1.140.359.351	R\$5.632.800.968
Cenário 2	R\$1.212.585.870	R\$1.179.870.245	R\$1.185.514.217	R\$1.195.437.161	R\$1.198.121.675	R\$5.971.529.171
Incremental	R\$101.169.385	R\$59.537.356,22	R\$57.945.611,55	R\$62.313.525,81	R\$57.72.323,97	R\$338.728.202,59

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Health System (NHS)* inglês revisou as evidências (NCT02476942) para prevenção e diminuição da frequência de episódios hemorrágicos em pessoas com HA grave, sem inibidores de FVIII, sem limitação etária, que usaram o emicizumabe, concluindo que há evidências suficientes disponibilizar o tratamento (NHS England Reference: 170134P, 2019). A evidência da eficácia e segurança do medicamento foi retirada de um único estudo incluído na revisão sistemática: Mahlangu et al. 2018 (HAVEN 3), um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, onde participaram 152 pacientes com HA severa sem inibidores de FVIII (89 randomizados e 63 não randomizados), onde 5,3% dos participantes tinham menos que 18 anos de idade.

Em consulta ao sítio eletrônico do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁴ em 01 de outubro de 2022, identificou-se um pedido para o uso do “Emicizumabe na prevenção de episódios de sangramento em pessoas com hemofilia A leve ou moderada [ID5098]”. Esta consulta está aguardando desenvolvimento [GID-TA11013].

A INFARMED, I.P.⁵, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, aprovou em 25/06/2019, o uso do Hemcibra® na profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em doentes com hemofilia A com inibidores de fator VIII, em todos os grupos etários. Não se encontrou análises para menores de 12 ou 18 anos ou sem inibidores do FVIII.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* possui um Relatório de Revisão Clínica, publicado em fevereiro de 2021, sobre o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A, sem inibidores do FVIII, como profilaxia de rotina na prevenção ou redução da frequência de sangramentos (CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW, 2021). O documento salienta a limitada experiência clínica do medicamento com pacientes que sofrem de HA leve ou moderada. A conclusão do relatório foi que os estudos HAVEN 3 e 4, incluídos na revisão, possuem limitações como ausência de randomização e de dados comparativos diretos entre o emicizumabe para profilaxia versus profilaxia com rFVIII, em pacientes com hemofilia sem inibidores. A mesma agência, recomendou reembolso para o medicamento, pelo tratamento de pacientes com hemofilia A grave (deficiência congênita de fator VIII) sem inibidores de FVIII (CADTH *Reimbursement Recommendation*, 2020 - CADTH ST0651).

A consulta a *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*⁶ encontrou que, em novembro de 2020, o governo neozelandês tomou a decisão de financiar o emicizumabe apenas para pacientes com hemofilia A severa, com inibidores do FVIII, incorporando o medicamento em dezembro deste mesmo ano.

⁴ Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11013>

⁵ Disponível em: <https://www.infarmed.pt/>

⁶ Disponível em: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2020-11-11-decision-to-fund-emicizumab-for-patients-with-severe-haemophilia-a-and-inhibitors-of-factor-viii/>

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)⁷ da Austrália não possuía o medicamento em questão em seu listado ou processo de análise até 1º de outubro de 2022.

No Japão, a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA)⁸, em relatório de março de 2018, concluiu que o emicizumabe se posiciona como uma nova opção de tratamento para pacientes com hemofilia A com inibidores (Report on the Deliberation Results, PMDA, 2018).

A Agência de Medicamentos Europeia (EMA), aprovou em 2019 o uso do emicizumabe na profilaxia para pacientes com HA grave, sem inibidores do FVIII, em todos os grupos etários. A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS), em informe de posicionamento terapêutico de 2019, conclui que o emicizumabe representa uma alternativa terapêutica para a profilaxia de sangramentos em pacientes com HA grave, sem inibidores do VIII. A agência usou dados do estudo HAVEN 3 (BH30071) e 4 (BO39182) (43, 45).

O *Food and Drug Administration* (FDA)⁹ aprovou em 2018 o emicizumabe-kxwh para uso em PCHA com e sem inibidores de FVIII. A agência usou as evidências dos estudos HAVEN 3 e 4 (Food and Drug Administration (FDA). FDA approves emicizumab-kxwh for hemophilia A with or without factor VIII inhibitors.

⁷ Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/browse/biological-medicines-currently-listed-on-the-pbs>

⁸ Disponível em: https://ss.pmda.go.jp/en_all/search.x?nccharset=DCE9420D&q=emicizumab&ie=UTF-8&page=1

⁹ Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors>

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos (todas as faixas etárias) portadores de hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do Fator VIII. A busca foi realizada em abril de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Hemophilia A | Phase 3, 4; e
- (ii) Cortellis: (Current Development Status (Indication (Factor VIII deficiency) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram consideradas. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se sete potenciais tecnologias para o tratamento da população em análise (Quadro 12).

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos (todas as faixas etárias) portadores de hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do Fator VIII.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Alfaefanesoctocogue	Modulador de FVIII	Intravenosa	Fase 3	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2023)
Concizumabe	Inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Fitusiran	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Marstacimab (PF-06741086)	Inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Mim-8 (NNC0365-3769)	Antagonista de fatores IX e X da coagulação	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Alfatur octocogue pegol	Agonista do fator VIII de coagulação	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado ^a FDA Registrado (2019) EMA Sem registro

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Betaeptacogue ativado	Agonista do fator VII ativado de coagulação	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA e EMA Registrado (2022)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 18/04/2023.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; a Apesar de haver registro recente (24/10/2022), a bula com indicação clínica ainda não estava disponível no Bulário da Anvisa, nem no sítio eletrônico da empresa fabricante.

O alfaefanesoctocogue (rFVIII^h-VWF^h-XTEN) é uma nova proteína de fusão com meia-vida de três a quatro vezes a meia-vida relacionada a outros fatores VIII recombinante, a fim de manter altos níveis de atividade sustentada do fator VIII (46). Esse medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica, para o potencial tratamento da hemofilia A com doses semanais e incluiu pacientes de todas as idades. Os estudos realizados em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) já estão concluídos, e o estudo com crianças tem previsão de conclusão fevereiro de 2023 (47).

O fitusiran é um RNA silenciador (siRNA), direcionado ao RNA mensageiro (RNAm) codificador de antitrombina. Esse medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento de pacientes de todas as faixas etárias, portadores de hemofilias A ou B, com ou sem anticorpos inibidores, inclusive para hemofilia grave. A posologia que está sendo testada a eficácia é de uma ou duas doses mensais do medicamento por via subcutânea (48-51).

Os anticorpos monoclonais IgG4 concizumabe e marstacimab são inibidores do inibidor da via do fator tissular (TFPI). A eficácia desses agentes para o tratamento da hemofilia A está em avaliação em estudos clínicos de fase 3, em pacientes adultos e a partir de 12 anos de idade com ou sem anticorpos inibidores (52-55). A companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do marstacimab tem a expectativa de lançá-lo no ano de 2024 (56).

O Mim-8 é um anticorpo IgG4 mimético do fator 8 de coagulação, que tem como alvos os fatores IX e X de coagulação. A eficácia e a segurança desse medicamento para o tratamento profilático em pacientes de todas as faixas etárias, com hemofilia A (com e sem inibidores) estão sendo avaliadas em estudo de fase 3 (57,58).

O alfaturoctocogue pegol é uma versão glicopegulada de ação prolongada do fator VIII recombinante alfaturoctocogue, podendo ser aplicado a cada 4 dias. No FDA, é indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia A, para profilaxia de rotina, tratamento sob demanda, controle de episódios hemorrágicos e manejo perioperatório de sangramento (56). Na EMA, está indicado para tratamento e profilaxia de hemorragias adolescentes e adultos (≥ 12 anos de idade) (59). O registro desse produto na Anvisa ocorreu em 24/10/2022 e até a última atualização desta seção, a bula com a indicação clínica aprovada ainda não estava publicada tanto no Bulário da Anvisa, quanto no sítio eletrônico da empresa fabricante.

O betaeptacogue ativado é um fator recombinante humano VIIa extraído do leite de coelhos transgênicos, para o tratamento da hemofilia A e B incluindo hemorragia em pacientes que tiveram desenvolveram anticorpos para Fator VIII ou Fator IX (58). Na EMA, está indicado para utilização em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) no tratamento de

episódios hemorrágicos e na prevenção de hemorragias em cirurgia ou em procedimentos invasivos nos seguintes grupos de doentes: a) em doentes com hemofilia hereditária com uma resposta elevada a inibidores aos fatores de coagulação VIII ou IX >5 Unidades Bethesda (UB); b) em doentes com hemofilia hereditária com um baixo título de inibidores (UB <5), mas que se espera uma elevada resposta anamnésica ao fator VIII ou fator IX ou que se espera serem refratários ao aumento de dosagem de FVIII ou FIX (60). No FDA, está indicado para Tratamento e controle de episódios hemorrágicos que ocorrem em adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade) com hemofilia A ou B com inibidores (61).

Versão preliminar

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As melhores evidências disponíveis de efetividade do uso profilático de emicizumabe em pacientes pediátricos e adultos com Hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII quando comparado aos agentes de *bypass* em uso profilático ou sob demanda são provenientes de 3 ensaios clínicos: HAVEN 1, HAVEN 2 e STACEY. Exceto pelo estudo HAVEN 1, que inclui uma comparação aleatória, trata-se de estudos clínicos abertos, não randomizados, de braço único, incluindo crianças com idades menores de 12 anos (HAVEN 2) e maiores de 12 anos (HAVEN 1 e STACEY).

Os estudos incluíram ao todo 455 pessoas em uso de emicizumabe e 18 sem uso de emicizumabe. A comparação aleatória disponível no estudo HAVEN 1, resultou em uma proporção de ausência de sangramentos em 6 meses de 62,9% (IC95%: 44,9 a 78,5; n = 22/35) com uso do emicizumabe contra 5,6% (IC95%: 0,1 a 27,3; n = 1/18) sem o uso de emicizumabe, refletindo Risco Relativo (RR) de 11,3 (IC95%: 1,7 a 77,3, n = 53) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 1,7 (IC95%: 1,2 a 3,0; n = 53). Tais valores foram consistentes na população com menos de 12 anos de idade, com 77% (IC95%: 65,5 a 85,9; n = 50/65) e com dados de maior tempo de seguimento, com 82,6% (IC95%: 76,5 a 87,6; n = 161/195) em até 2 anos de tratamento. Em relação à taxa anualizada de sangramentos tratados, ao final de 6 meses, observou-se uma taxa de 2,9 eventos (IC95%: 1,7 a 5,0, n = 35) com profilaxia com emicizumabe contra 23,3 eventos (IC95%: 12,3 a 43,9, n = 18) sem profilaxia com emicizumabe, representando uma redução de 87% a favor da profilaxia com emicizumabe. Tais valores também foram consistentes na população com menos de 12 anos de idade, com 0,3 eventos (IC95%: 0,17 a 0,50; n = 65) e com dados de maior tempo de seguimento, com 0,5 eventos (IC95%: 0,27 a 0,89; n = 195) em até 2 anos de tratamento. Todos os estudos demonstraram também ganhos clinicamente relevantes em termos de qualidade de vida relacionada à saúde, mensurado com a mudança prospectiva de utilidade no questionário EQ-5D.

Considerando o risco de viés à ausência de grupos comparadores (exceto nos braços aleatórios do estudo HAVEN 1) e mascaramento, a potencial imprecisão dos efeitos relativos, contrabalanceados pela grande magnitude de efeito observada, considera-se a certeza da evidência com MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) nos desfechos críticos de efetividade. Quanto à segurança, a análise dos dados dos ensaios clínicos e de dois registros observacionais de paciente sem uso de emicizumabe não identificaram eventos adversos graves diferentes do esperado pela experiência nos estudos clínicos. Destaca-se o risco de eventos tromboembólicos, sobretudo quando associados ao uso de concentrado de complexo de protrombina ativado. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com idade menor de 12 anos, os quais foram representados em menor parcela nas evidências clínicas disponíveis. Após a análise do risco de viés e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se também MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o uso profilático de emicizumabe seja uma opção segura no tratamento da hemofilia A com inibidores do fator VIII.

O relato da análise de custo-efetividade apresentou algumas incoerências com a indicação proposta pelo demandante para a incorporação do emicizumabe, com trechos que relatam o uso do emicizumabe pelos pacientes antes de eles desenvolverem inibidores. A análise do arquivo do modelo econômico contém indícios que apesar do relato

incoerente com a demanda, a análise foi construída corretamente considerando o uso do emicizumabe apenas para pacientes com inibidores. Ao colocar como 0% a proporção de pacientes sem inibidores e 100% a proporção de pacientes com inibidores sem TII prévia, os custos e efetividades foram alterados, porém não foi modificada as respostas do modelo e o emicizumabe continuou como uma alternativa dominante.

Os resultados mostraram o emicizumabe como uma alternativa dominante, ou seja, mais barata e mais efetiva que os agentes *bypass*. O principal motivo foi a economia de custos diretos médicos produzida para o SUS, ao evitar sangramentos, idas de emergência ao hospital e a realização de cirurgias de alta complexidade. A variação dos parâmetros relevantes para o modelo na análise de sensibilidade não modificou as respostas do modelo, e o emicizumabe continuou dominante diante do teste de todos os parâmetros.

A análise de impacto orçamentário representou uma economia para o SUS próxima a R\$400 milhões ao final de 5 anos. A economia produzida nos custos diretos médicos ao evitar sangramentos foi a principal razão para esse resultado, apesar dos custos superiores do medicamento. Um cenário que desconsiderou a economia produzida pelos custos diretos médicos, resultou em um impacto próximo a R\$300 milhões ao final de 5 anos, que considerou apenas os custos dos tratamentos comparados.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para este tema foi aberta a Chamada Pública nº 39 de 2022 no período de 10/10/2022 a 20/10/2022 e 17 pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

O representante da perspectiva do paciente é pai de uma criança de quatro anos e meio diagnosticado com hemofilia A grave. No relato, informou que o filho apresentou os primeiros sintomas da doença muito novo, quando o pegava no berço aparecia hematomas grandes e, às vezes, apresentava um caroço no local dos hematomas. No momento, buscou investigar a causa dos hematomas e, após a confirmação do diagnóstico, projetou cenários difíceis, imaginando que o filho não conseguiria brincar e ser uma criança com uma vida normal.

O início do tratamento foi realizado com a aplicação do fator VIII, quando o filho tinha um ano e três meses. A família se deslocava uma vez por semana ao hemocentro para profilaxia e, se aparecesse qualquer machucado durante a semana, por mais simples que fosse, era necessário ir novamente. Mencionou que já houve vezes em que foi até cinco vezes na mesma semana para aplicação do medicamento. Na ocasião, a família tinha a impressão de que o filho respondia ao tratamento, mas à medida que ele foi crescendo e tendo mais situações de impacto, apresentava sangramentos frequentemente, tomando doses semanais de fator VIII sem demonstrar melhora. A criança não passou por um teste para identificar o desenvolvimento de anticorpos inibidores, mas aparentava não responder ao tratamento.

Relatou que, em uma das vezes que foi ao hemocentro, conheceu um menino com hemofilia A e ficou impressionado como a criança corria, brincava, caía e se levantava sem nada grave acontecer. Além disso, sua mãe não demonstrava tanta preocupação, como ele e sua família possuíam com seu filho. Ao perguntar, a mãe da criança informou que o seu filho se tratava com emicizumabe e conseguiu acesso por demanda judicial. A partir disso, o participante buscou informações para saber se poderia acessar ao medicamento. Ao esperar um pouco menos de um ano na justiça, conseguiu acesso e o filho começou a recorrer ao emicizumabe em março de 2022, com dois anos e cinco meses. Relatou que desde o início do uso do medicamento, o filho não apresentou mais sangramentos, sendo que, quando recorria ao fator VIII, às vezes ele ficava uma semana sem andar por sangrar nas articulações, especialmente joelho e tornozelo. Assim, avaliou que, com o emicizumabe, o filho apresentou mais desenvoltura ao correr, pedalar de bicicleta e jogar futebol, atualmente ele cai, se machuca, mas tem uma vida normal.

Para a realização do tratamento com emicizumabe, informou que a família se desloca apenas uma vez a cada quinze dias. Considerou que só não esquece que o filho tem hemofilia A porque o tratamento é realizado quinzenalmente, mas se fosse avaliar pelos sintomas e sangramentos, seria possível esquecer do diagnóstico dessa doença. Comparou o uso dos medicamentos, informando que toda vez que o filho realizava um exame de sangue para acompanhamento de outras questões de saúde, aconteciam sangramentos que deixavam hematomas enormes. Para o filho, era uma rotina muito difícil, física e emocionalmente; para os pais, modificou a dinâmica da vida deles, a esposa precisou parar de trabalhar, sua rotina no trabalho também foi alterada. Quando o filho começou a falar e entender melhor a situação dificultou as condições emocionais da família, ele gritava por socorro e ajuda na hora da infusão intravenosa. Na maioria das vezes, perdiam o acesso venoso porque ele relutava, a família precisava segurá-lo, mas geralmente tentavam de três a cinco vezes para conseguir o acesso para aplicar o fator VIII. Além disso, o medicamento durava pouco tempo no organismo do filho e permanecia uma preocupação constante sem saber quando eles precisariam ir ao hemocentro para uma nova aplicação, caso ocorresse qualquer situação de impacto. Com o emicizumabe, o filho recebe a aplicação em cerca de cinco segundos, ele só precisa deitar-se na maca e, logo, a família retorna para casa, que fica a 150 km de distância do hemocentro.

Por fim, mencionou que atualmente o filho pedala de bicicleta, participa de todas as atividades escolares, não tem reclamação de dores nas articulações e não chega em casa com sangramentos. Avaliou que o emicizumabe é um milagre na vida do filho e da família, ao facilitar toda a dinâmica de vida deles. Mencionou ter consciência que o tratamento da hemofilia é contínuo e, provavelmente, durará a vida inteira, mas saber disso não o afeta tanto emocionalmente, como em momentos anteriores. Isso porque o emicizumabe reverteu a dinâmica de vida do filho, ao evitar as situações difíceis causadas pela doença e permitir que a família se sinta despreocupada em deixá-lo brincar e interagir com outras crianças. Assim, solicitou à Conitec a incorporação do emicizumabe, tendo em vista a necessidade de possibilitar o acesso a outras crianças e a dificuldade de acessar por via judicial, tendo em vista que possui uma preocupação constante sobre quando receberá o carregamento das doses dos meses subsequentes.

O vídeo da 14ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 14ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 26 de abril de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do fator XVIII sem restrição de faixa etária. Os membros do Comitê entenderam que a tecnologia traz vantagens em relação a comodidade posológica e eficiência econômica para o SUS, apresentando dominância na avaliação econômica em relação aos comparadores, e resultando em economia em função dos custos médicos diretos evitados, de acordo com a análise de impacto orçamentário.

Versão preliminar

13 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de hemofilia. 2a edição. Brasília – DF; 2015. 82 p.
2. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413–20.
3. 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;24(1):85–96.
4. 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;6(6):e295–305.
5. ABRAPHEM. Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia. Gravidade e Sintomas da Hemofilia. [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://abraphem.org.br/a-hemofilia/gravidade-e-sintomas-da-hemofilia/>
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 8];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776238/>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta No 6 de 05 de abril de 2022. Aprova o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdd>
8. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A. 2020.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação nº 500. Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância TT [Internet]. Brasília – DF; 2019. Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4r9vu>
10. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Data & Statistics on Hemophilia [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html>
11. UNA-SUS. Universidade Aberta do SUS. Brasil tem a quarta maior população de pacientes com hemofilia do mundo - Notícia - UNA-SUS [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 10]. Available from:

<https://www.unasus.gov.br/noticia/brasil-tem-a-quarta-maior-populacao-de-pacientes-com-hemofilia-do-mundo>

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde –SAES. Departamento de Atenção Especializada em Temática–DAET. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados – CGSH. Dados Coagulopatias hereditárias 2020 [Internet]. Brasília – DF; 2020. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/4-dados-coagulopatias_2020.pdf/view
13. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Ohga S, Oka T, Horikoshi Y, et al. The Japanese Immune Tolerance Induction (J-ITI) study in haemophilia patients with inhibitor: Outcomes and successful predictors of ITI treatment. *Haemophilia*. 2018;24(5):e328–37.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2019 [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias/detalhe/perfil-das-coagulopatias-hereditarias-no-brasil-2019>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação No 668: Alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibi [Internet]. Brasília – DF; 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214_Relatorio_668_Alfadamoctocogue-pegol_hemofilia_A.pdf
16. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Report for Emicizumab (HEMLIBRA). 2021.
17. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos. Emicizumabe (Hemcibra®) indicado para o tratamento da Hemofilia A moderada ou grave, sem inibidores do fator VIII , para pacientes pediátricos de até 12 anos Proposta de incorporação no SUS. 2022.
18. FDA. Food and Drugs Administration. ADVATE (antihemophilic factor- recombinant kit [Internet]. 2003 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://fda.report/DailyMed/80fa03d2-cd4c-4155-9b57-1396c4fa42da>
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Hemlibra. Eur Med Agency [Internet]. 2011;44(January):1–6. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
20. 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;379(9):811–22.
21. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos. Hemcibra® (emicizumabe). Bula para profissional de saúde. 2022.

22. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 31;377(9):809–18.
23. Callaghan M, Kuebler P, Gao L, Ko R, Devenport J, Liberman M. Characterization of the impact of prior ite on patient outcomes in haven1. *Am J Hematol*. 2018;93(9):E10–1.
24. Kenet G, Nolan B, Oldenburg J, van den Berg HM. Emicizumab Treatment in Pediatric Haemophilia A Patients: >1 Year Safety Based on Real-world Data from the PedNet Cohorts. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(Suppl 2).
25. Poo MC, Lee A, Germini F, Matino D, Iorio A. Emicizumab Outcomes in Hemophilia A Using Real-World Data from the Canadian Hemophilia Bleeding Disorder Registry. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):347.
26. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Ozelo M. Final Analysis of the STASEY Trial: A Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase III Clinical Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A (PwHA) with Factor (F)VIII Inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(Suppl 2).
27. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, Trask P, Callaghan MU, Young G, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019 Jan;25(1):33–44.
28. Mancuso ME, Callaghan M, Kruse-Jarres R, Asikanius E, Oldenburg J. Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study. *Blood*. 2017;130(Supplement 1).
29. Wall C, Xiang H, Palmer B, Collins P, Hart D, Hay C. Real World Efficacy of Emicizumab in Haemophilia A with Inhibitors: A Report from the UK National Haemophilia Database. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Suppl 1).
30. Kenet G, Oldenburg J, Santagostino E, Ortiz AS. Hemlibra Treatment in Pediatric Hemophilia A Patients – Real World Data of Safety and Uptake in the PedNet Cohorts. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Suppl 1).
31. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Barg AA, Levy T, et al. Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab. *J Clin Med*. 2021 Sep 22;10(19):4303.
32. Windyga J, Zdziarska J, Stefanska-Windyga E, Chmielewska E, Buczman A. Emicizumab in the Treatment of Adult Haemophilia Patients Real-world Data. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(Suppl 2).
33. Vagreicha A, Stanco J, Ulus D, Acharya S. Real-World Experience Using Emicizumab Prophylaxis for Hemophilia a: Single-Center Experience. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):36–36.
34. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni M v. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2020 Jan 20;26(1):41–6.

35. Zharkov PA, Voronin KA, Andreeva TA, Asekretova T v., Belkina YuE, Demikhov VG, et al. Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022 Mar 28;21(1):66–71.
36. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv*. 2017 Oct 10;1(22):1891–9.
37. Catarino C, Campanico S, Rodrigues F, Campaniço S, Santos S, Antunes M. Prophylaxis with Emicizumab in Children and Adults with Hemophilia A and Inhibitors: Preliminary Data on 7 Patients of a Portuguese Hemophilia Center. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(Suppl 1):299–299.
38. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Barazani TB, Kenet G, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Nov 26;66(11).
39. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020 Jul 20;26(4):631–6.
40. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am Stat*. 1998;52(2):119–26.
41. 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 12;134(24):2127–38.
42. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
43. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 30;379(9):811–22.
44. Pipe S. Antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method for the management and prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Biologics*. 2009 Feb;117.
45. 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;6:e295–e305
46. Konkle BA, Shapiro AD, Quon D V., Staber JM, Kulkarni R, Ragni M V., et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1018–27

47. Bioverativ, a Sanofi company. Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A (XTEND-Kids) [Internet]. Clinicaltrials.gov; 2023 jan [citado 2 de janeiro de 2023]. Report No. NCT 04759131. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759131>
48. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03754790. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03754790>
49. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-A/B: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03417245. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
50. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03417102. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417102>
51. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-PPX: an Open-label, Multinational, Switching Study to Describe the Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and B Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03549871. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871>
52. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03938792. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792>
53. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT04083781. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083781>
54. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT04082429. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429>
55. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [Internet].

- clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03938792. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792>
56. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
57. Clinical Trials Register [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001048-24/NL>
58. BioMarin. BioMarin presentation. 39th Annual J.P. Morgan. 2021.
59. Novodordisk, Inc. Antihemophilic Factor (Recombinant), GlycoPEGylated-exei [Internet]. [citado em 2 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/120351/download>
60. Laboratoire Francais du Fractionnement et des Biotechnologies S.A. (LFB S.A). Eptacog beta (activated). [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cevenfacta>
61. Laboratoire Francais du Fractionnement et des Biotechnologies S.A. (LFB S.A). coagulation factor VIIa (recombinant)-jncw SEVENFACT. [Internet]. [citado 2 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/sevenfact>

14 APÊNDICES

Quadro S1. Avaliação do Risco de viés em Ensaios clínicos randomizados - ROB 2.0 (desfechos relacionados a sangramentos)

Domínio	Item	Questões	Comentário	Resposta	Julgamento do risco de viés
1) Risco de viés no processo de randomização	1.1	A sequência de alocação dos participantes foi aleatória?	<i>Usado o método de blocos permutados e estratificados por sangramentos nas 24 semanas anteriores</i>	Sim	Baixo risco
	1.2	Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	<i>As alocações foram conduzidas centralmente via sistema de resposta de voz/web</i>	Sim	
	1.3	As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?		Não	
2) Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1	Os participantes tinham conhecimento das intervenções às quais foram submetidos durante o estudo?	<i>O estudo foi conduzido de forma aberta (sem mascaramento), podendo ter influência em desfechos subjetivos (ex: qualidade de vida, eventos adversos). Contudo, é pouco provável que tenha influência sobre algum viés de informação na coleta de dados sobre a ocorrência de eventos de sangramentos</i>	Sim	Algumas preocupações
	2.2	Os cuidadores ou as pessoas que estavam realizando as intervenções tinham conhecimento das intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?		Sim	
	2.3	Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como S / PS / NI: os desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto do estudo?		Sim	
	2.4	Se a pergunta 2.3 foi respondida como S / PS: é provável que os desvios afetaram o desfecho?		Parcialmente Não	
	2.5	Se a pergunta 2.4 foi respondida como S / PS: os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?		Não	
	2.6	Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?		Sim	
	2.7	Se a pergunta 2.6 foi respondida como N / PN / NI: existiu potencial para impacto substancial (no resultado) da falha de		Não	

Domínio	Item	Questões	Comentário	Resposta	Julgamento do risco de viés
		análise dos participantes no grupo em que foram randomizados?			
3) Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho	3.1	Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?		Sim	Baixo risco
	3.2	Se a pergunta 3.1 foi respondida como N / PN / NI: existe evidência de que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?		Não	
	3.3	Se a pergunta 3.2 foi respondida como N / PN: a perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?		Não	
	3.4	Se a pergunta 3.3 foi respondida como S / PS / NI: é provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?		Não	
4) Risco de viés na mensuração do desfecho	4.1	O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?		Não	Algumas preocupações
	4.2	A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?		Não	
	4.3	Se as perguntas 4.1 e 4.2 foram respondidas como N / PN / NI: os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	<i>O estudo foi conduzido de forma aberta (sem mascaramento)</i>	Sim	
	4.4	Se a pergunta 4.3 foi respondida como S / PS / NI: a avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	<i>O não mascaramento pode ter influência em desfechos subjetivos (ex: qualidade de vida, eventos adversos). Contudo, é pouco provável que tenha influência sobre algum viés de informação na coleta de dados sobre a ocorrência de eventos de sangramentos</i>	Parcialmente Sim	
	4.5	Se a pergunta 4.4 foi respondida que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não	
5) Risco de viés na seleção do resultado reportado	5.1	Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré-especificado, o qual foi finalizado antes de os dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?		Sim	Baixo risco

Domínio	Item	Questões	Comentário	Resposta	Julgamento do risco de viés
	5.2	O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de múltiplas mensurações elegíveis (exemplos: escalas, definições, pontos de seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?		Não	
	5.3	O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de múltiplas análises elegíveis do dado?		Não	

Fonte: Elaboração própria

Quadro S2. Análise do risco de viés da revisão sistemática conduzida pelo demandante (AMSTAR-2)

Questão a ser respondida	Avaliação
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RV em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências	Não se aplica
13. Os autores da revisão responderam pelo RV em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão	Sim
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada ao viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão	Não se aplica
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão	Sim
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Não

Tabela 11. Probabilidade anual e taxa de sucesso de indução de tolerância imunológica (IIT) em pacientes com inibidores

Terapia de Indução de imunotolerância	1º TI	2º TI	Referências
Probabilidade anual de pacientes com inibidor de ser referenciado para a IIT	15,7%	15,7%	Ministério da Saúde ⁵
Taxa de sucesso da IIT	70%	50%	Escuriola Ettingshausen & Kreuz ⁶ , Nogami et al. ¹⁰²

IIT: tolerância imunológica.

Tabela 12. Taxa anualizada de sangramentos por regime de tratamento e tipo de paciente

Regime de tratamento	Pacientes sem inibidores		Referências sem inibidores
	Pediátrico	Adulto	
	TSA (IC95%)		
Emicizumabe	1,3 (0,6 – 2,9)	1,5 (0,9 – 2,5)	Pediátrico: HOHOEMI ¹⁰⁴ ; Adulto: HAVEN 3 ⁵²
Outra profilaxia	4,8 (3,2 – 7,1)*	4,8 (3,2 – 7,1)	Pediátrico: e Adulto: HAVEN 3 ⁵²
Sob demanda	38,2 (22,9 – 63,8)*	38,2 (22,9 – 63,8)	Pediátrico: e Adulto: HAVEN 3 ⁵²
	Pacientes com inibidores		Referências com inibidores
	TSA (IC95%)		
Emicizumabe	0,3 (0,17 – 0,5)	2,9 (1,7 – 5,0)	Pediátrico: HAVEN 2 ²³ ; Adulto: HAVEN 1 ²²
Outra profilaxia	21,1 (16,0 – 27,8)	15,7 (11,1 – 22,3)	Pediátrico: HAVEN 2 ²³ ; Adulto: HAVEN 1 ²²
Sob demanda	23,3** (12,3 – 43,9)	23,3 (12,3 – 43,9)	Pediátrico: e Adulto: HAVEN 1 ²²

TSA: taxas anualizadas de sangramento.

*Aplicada aos pacientes com < 12 anos taxa de sangramentos observada para pacientes com ≥ 12 anos no estudo HAVEN 3.

** Aplicada aos pacientes com < 12 anos taxa de sangramentos observada para pacientes com ≥ 12 anos no estudo HAVEN 1;

Tabela 13. Taxa de dias de hospitalização ao ano, segundo tratamento e tipo de paciente

Regime de tratamento	Pacientes sem inibidores	Pacientes com inibidores	Referências ^{22,52}
Emicizumabe	0,37	2,6	HAVEN 3/HAVEN 1
Outra profilaxia	0,89	9,75	NIS/HAVEN 1
Sob demanda	0,24	9,1	HAVEN 3/HAVEN 1

NIS, *non interventional study* (subestudo observacional aninhado ao HAVEN 1 que antecedeu a etapa randomizada)

Tabela 14. Utilidades utilizadas no modelo econômico

Regime de tratamento	Utilidade (IC95%)	Referência
Sob demanda	0,70 (0,65 – 0,76)	Johnston et al ³²
Profilaxia intravenosa em pacientes com inibidores do FVIII	0,78 (0,69 – 0,80)	Johnston et al ³²
Profilaxia intravenosa em pacientes sem inibidores do FVIII	0,81 (0,78 – 0,85)	Johnston et al ³²
Profilaxia subcutânea com emicizumabe a cada uma semana	0,90 (0,87 – 0,93)	Johnston et al ³²

Tabela 17. Doses dos medicamentos usados no tratamento de pacientes com inibidores do FVIII

Medicamento	Posologia
Profilaxia	
CCPa (Feiba®)	Manual de hemofilia indica profilaxia com CCPa na dose de 75 U/Kg/dia 3x por semana por no máximo 6 meses por ano (225 U/kg semanalmente por todo o ano, dividido por 2 para representar a limitação de dose máxima de 6 meses ao ano)
rFVIIa (Novoseven®)	90 mcg/kg/dia.
Emicizumabe (Hamcibra®)	Dose de ataque: 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras 4 semanas. Dose de manutenção: 1,5 mg/Kg, uma vez por semana.
Sob-demanda	
CCPa (Feiba®)	75 U/kg a 100 U/kg, a cada 12h ou 24h (em média, 87,5 U/kg, 1,5 vez ao dia) por 7 dias
rFVIIa (Novoseven®)	90 a 120 mcg/kg a cada 2h – 3h inicialmente, aumentando-se gradualmente os intervalos (a cada 4 horas e, depois, a cada 6 horas). Considerou a cada 6 horas = 540/dia até fim do sangramento
Indução à imunotolerância	
FVIIIr (Advate®)	(1) esquema dose baixa, 50 UI/Kg/dia, 3 vezes por semana, para 97% dos pacientes com ≤ 200 UB/mL; e (2) esquema de dose alta, 100 UI/kg/dia, diariamente, para os 3% dos pacientes acima de 200 UB/mL. As proporções de utilização dos esquemas de baixa e de alta dose refletem as proporções de títulos de inibidores do FVIII ≤ 200 ou ≥ 200 UB/mL relatadas no relatório perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019 ^{2,5} .

CCPa: complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIa: concentrado de fator VII ativado recombinante.

Tabela 18. Preço por unidade dos agentes *bypass*

Tratamento	Valor/unidade	Fonte
Concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa, NovoSeven®)	R\$3,59/mcg	Banco de Preços em Saúde. Data da compra: 30/06/2020. Hospital Naval de Recife
Complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa, Feiba®)	R\$1,64/UI	Banco de Preços em Saúde. Data da compra: 28/07/2021. Hospital De Clínicas do Triângulo Mineiro
FVIIIr (Advate®)	R\$ 1,10/UI	Data da compra: 28/12/2021. Departamento de Logística em Saúde/MS
Emicizumabe (Hemcibra®)	R\$ 174,05* R\$245,14**	Preço proposto pelo fabricante.

* Valor com desoneração tributária. ** Valor sem desoneração tributária

Tabela 10 - Frequência e custos dos eventos adversos utilizados no modelo

Evento adverso	Reembolso SUS	Profilaxia FVIIIr (Advate) ¹¹²	Emicizumabe (inibidores) ²²	Profilaxia agentes de bypass ²²	rFVIIa sob demanda ²²
Sangramento muscular/síndrome compartimental	R\$1.442,83 (0406020167 - fasciotomia p/ descompressão)	0%	2,9%	2,9%	0%
Hemartrose/distúrbios músculo-esqueléticos/sintomas relacionados a implante ortopédico/trauma	R\$440,09 (0303090316 - tratamento das poliartropatias inflamatórias)	11,54%	0%	0%	0%
Necrose cutânea	R\$1.308,97 (0415040035 - debridamento de ulcera /de tecidos desvitalizados)	0%	2,9%	0%	0%
Microangiopatia trombótica	R\$773,38 (0303060247 - tratamento de outras vasculopatias)	0%	2,9%	2,9%	0%
Sepse/infecção	R\$3.161,66 (0303010037 - tratamento de outras doenças bacterianas)	0%	0%	2,9%	0%
Anemia	R\$812,50 (0303020032 - tratamento de anemia aplástica e outras anemias, inclusive pós-hemorrágica)	0%	2,9%	0%	0%
Tromboflebite superficial	R\$595,33 (0303060298 - tratamento de trombose venosa profunda, inclui tromboflebites)	0%	2,9%	0%	0%
Hemorragia gastrointestinal	R\$722,62 (0303020067 - tratamento de defeitos da coagulação púrpura e outras afecções hemorrágicas)	0%	0%	2,9%	2,9%
Cardiopatia	R\$1.765,07 (0303060212 - tratamento de insuficiência cardíaca, inclui cardiopatias não especificadas)	0%	0%	0%	0%
Distúrbio psiquiátrico	R\$946,60 (0303170093 - tratamento em psiquiatria)	0%	0%	0%	0%

Fonte: Resultados de segurança dos estudos HAVEN 1 (n segurança = 34, 24 semanas), HAVEN 3 (n segurança = 150, 24 semanas) e bula Advate relatada pela agência FDA (n segurança = 234, 1 ano) 22,52

Tabela 11 - Definições de parâmetros aplicadas ao caso-base e variações aplicadas nas análises de sensibilidade

Parâmetro	Caso-base	Limite inferior	Limite superior	tipo de variação	Referências
Taxa de mortalidade anual padronizada emicizumabe	1,19	1,09	1,29	IC 95%	Darby et al. ¹⁰⁵
Taxa de mortalidade anual padronizada profilaxia	1,19	1,09	1,29	IC 95%	Darby et al. ¹⁰⁵
Taxa de sangramento emi 12+ inib	2,90	1,70	5,00	IC 95%	HAVEN 1 ²²
Taxa de sangramento profilaxia 12+ inib	15,70	11,10	22,30	IC 95%	HAVEN 1 ²²
Taxa de sangramento emi até 12 inib	0,30	0,17	0,50	IC 95%	HAVEN 2 ²³
Taxa de sangramento profilaxia até 12 inib	21,10	15,99	27,82	IC 95%	HAVEN 2 ²³
Taxa de sangramento emi 12+ s/inib	1,50	0,90	2,50	IC 95%	HAVEN 3 ²²
Taxa de sangramento profilaxia 12+ s/inib	4,80	3,20	7,10	IC 95%	HAVEN 3 ²²
Taxa de sangramento emi até 12 s/inib	1,30	0,60	2,90	IC 95%	HOHOEMI ¹⁰⁴
Taxa de sangramento profilaxia até 12 s/inib	4,80	3,20	7,10	IC 95%	HAVEN 3 ²²
Utilidade emic sem inibidor	0,90	0,87	0,93	IC 95%	Johnston et al. ³²
Utilidade profilaxia sem inibidor	0,81	0,78	0,85	IC 95%	Johnston et al. ³²
Utilidade emic com inibidor	0,90	0,87	0,93	IC 95%	Johnston et al. ³²
Utilidade profilaxia com inibidor	0,78	0,73	0,82	IC 95%	Johnston et al. ³²
Proporção de pacientes com inibidor em profilaxia com emicizumabe	1,00	0,75	1,00	Arbitrado	Arbitrado

Parâmetro	Caso-base	Limite inferior	Limite superior	tipo de variação	Referências
Probabilidade anual de pacientes com inibidor de adquirir IIT	0,157	0,126	0,188	±20%	Relatório "Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019" ⁵
Custos por kg para IIT no primeiro ano (R\$)	4620,73	3.696,58	5.544,87	±20%	Valor calculado a partir de compras públicas e dose/kg
Taxa de mortalidade anual padronizada sob demanda	2,69	2,37	3,05	IC 95%	Darby et al. ¹⁰⁵
Taxa de sangramento sob demanda 12+ inib	23,30	12,30	43,90	IC 95%	HAVEN 1 ²²
Taxa de sangramento sob demanda até 12 inib	23,30	12,30	43,90	IC 95%	HAVEN 1 ²²
Taxa de sangramento sob demanda 12+ s/inib	38,20	22,90	63,80	IC 95%	HAVEN 3 ²²
Taxa de sangramento sob demanda até 12 s/inib	38,20	22,90	63,80	IC 95%	HAVEN 3 ²²
Utilidade sob demanda sem inibidor	0,70	0,65	0,76	IC 95%	Johnston et al. ³²
Utilidade sob demanda com inibidor	0,70	0,65	0,76	IC 95%	Johnston et al. ³²

emi: emicizumabe; TI: terapia de indução de imunotolerância; inib: inibidores; s/inib: sem inibidores; até 12: até 12 anos de idade; 12+: acima de 12 anos de idade.

Fonte: Ver referências na coluna "Referências" da tabela 21

Tabela 22. Cálculo das razões de custo-utilidades incrementais entre as estratégias comparadas para o caso-base, considerando o preço de emicizumabe desonerado

Cálculo da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), etapa 1, todos os comparadores, ranqueamento por custo total

Tratamento	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCUI (R\$)
Estratégia 1 (Emicizumabe)	R\$4.997.221	-R\$8.907.517,50	16,034	0,335	-R\$26.621.812,73
Estratégia 2 (<i>bypass</i> profilático)	R\$13.904.738	-R\$588.681,97	15,700	2,495	-R\$235.954,05
Estratégia 3 (<i>bypass</i> sob demanda)	R\$14.493.420	-	13,205	-	(dominada)
Cálculo da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), etapa 2, somente estratégias 1 e 2					
Estratégia 1 (Emicizumabe)	R\$4.997.221	R\$(8.907.517,50)	16,034	0,335	R\$(26.621.812,73)
Estratégia 2 (<i>bypass</i> profilático)	R\$13.904.738	-	15,700	-	(dominada)

Estratégia 1: profilaxia inicial com FVIII até desenvolver inibidores + profilaxia com emicizumabe para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe para pacientes que falharam a IIT

Estratégia 2: profilaxia inicial com FVIII até desenvolver inibidores + profilaxia com agentes de *bypass* CCPa ou rFVIIa para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe somente para pacientes que falharam a IIT;

Estratégia 3: tratamento inicial sob-demanda com FVIII até desenvolver inibidores do FVIII+ tratamento sob-demanda com agentes de *bypass* CCPa ou rFVIIa para 100% dos pacientes com inibidores do FVIII, exceto pacientes em IIT+ emicizumabe somente para aqueles que falharam a IIT.

Versão

Tabela 26. Descrição da composição dos cenários para o caso-base da AIO sobre PCHA com Inibidores, casos moderados ou graves

<i>Demonstração das participações de mercado de emicizumabe em 5 anos - proporções entre pacientes fora de IIT (não inclui emicizumabe para falhas IIT)</i>											
	Curvas de incorporação para o cenário de referência (Cenário 1)					Curvas de incorporação para o cenário alternativo (Cenário 2)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
<i>Profilaxia com Agentes de Bypass</i>	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	30,0%	20,0%	15,0%	10,0%	10,0%	
<i>Profilaxia com Emicizumabe, nova indicação</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	60,0%	70,0%	75,0%	80,0%	80,0%	
<i>Tratamento Sob-Demanda com Agentes de Bypass</i>	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	
<i>Demonstração das participações de mercado para 100% dos pacientes com inibidores, incluindo pacientes em TI</i>											
	Curvas de incorporação para o cenário de referência (Cenário 1)					Curvas de incorporação para o cenário alternativo (Cenário 2)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
<i>Profilaxia com Agentes de Bypass</i>	63,3%	63,3%	63,3%	63,3%	63,3%	25,3%	16,9%	12,7%	8,4%	8,4%	
<i>Profilaxia com Emicizumabe, nova indicação</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,6%	59,0%	63,3%	67,5%	67,5%	
<i>Falhados e que completaram IIT, Profilaxia com Emicizumabe</i>	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	
<i>Sucesso IIT, Profilaxia com FVIII</i>	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	11,0%	
<i>Tratamento Sob-Demanda com Agentes de Bypass</i>	21,1%	21,1%	21,1%	21,1%	21,1%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%	

Versão

Tabela 28. Taxas Anualizadas de Sangramentos

Medicamento	TSA	Referência
Hemcibra	2,9	Estudo HAVEN 1
Profilaxia com agentes de <i>bypass</i>	15,7	Oldenburg, J. et al (NEJM 2017)
Sob demanda	23,3	Haven 1 ²²

TSA: Taxa de sangramento anualizada.

Tabela 29. Evolução do custo anual para o cenário 1 com inibidores do FVIII com projeção para o período de 5 anos em pessoas com hemofilia A, com desoneração tributária para emicizumabe

Cenário 1: Agentes de <i>bypass</i> , 75% profilático e 25% sob demanda dos casos fora de IIT (COM desoneração tributária para emicizumabe)						
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	TOTAL
Agentes de <i>bypass</i> (57,6% CCPa / 42,4% FVIII) - uso profilático + sangramentos entre pacientes profiláticos	R\$1.253.384.420,58	R\$1.261.637.396,13	R\$1.271.010.029,16	R\$1.278.511.297,13	R\$1.286.012.565,11	R\$6.350.555.708,10
Hemcibra/Emicizumabe - (indicação uso profilático antes da TI) + consumo <i>bypass</i> para sangramentos	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Hemcibra/Emicizumabe (indicação pós-IIT) + consumo <i>bypass</i> para sangramentos	R\$57.781.956,88	R\$58.744.989,50	R\$58.744.989,50	R\$59.708.022,11	R\$59.708.022,11	R\$294.687.980,11
Advate/FVIII para indução de imunotolerância, profilaxia e sangramentos em IIT respondedores	R\$80.597.771,76	R\$80.898.765,78	R\$81.342.298,62	R\$82.530.358,32	R\$82.530.358,32	R\$407.899.552,79
Agentes de <i>bypass</i> (57,6% CCPa / 42,4% FVIII) - Sob-demanda	R\$206.502.972,43	R\$208.203.248,02	R\$209.903.523,61	R\$211.603.799,20	R\$211.905.502,89	R\$1.048.119.046,15
TOTAL	R\$1.598.267.121,65	R\$1.609.484.399,42	R\$1.621.000.840,88	R\$1.632.353.476,77	R\$1.640.156.448,43	R\$8.101.262.287,15

Tabela 31. Evolução do custo anual para o cenário 2 com inibidores do FVIII e projeção para o período de 5 anos em pessoas com hemofilia A, com desoneração tributária para emicizumabe

Cenário 2: Incorporação Gradual de Hemicbra de 60% a 80% dos casos fora de IIT em 5 anos (COM desoneração tributária para emicizumabe)						
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	TOTAL
Agentes de <i>bypass</i> (57,6% CCPa / 42,4% FVIIa) - uso profilático + sangramentos entre pacientes profiláticos	R\$499.930.266,17	R\$336.037.835,96	R\$254.275.595,81	R\$170.641.990,61	R\$171.393.698,18	R\$1.432.279.386,74
Hemicbra/Emicizumabe - (indicação uso profilático antes da IIT) + consumo <i>Bypass</i> para sangramentos	R\$658.584.296,17	R\$731.282.895,01	R\$784.861.368,85	R\$841.867.298,09	R\$843.060.998,85	R\$3.859.656.856,96
Hemicbra/Emicizumabe (indicação pós-IIT) + consumo <i>Bypass</i> para sangramentos	R\$57.781.956,88	R\$58.744.989,50	R\$58.744.989,50	R\$59.708.022,11	R\$59.708.022,11	R\$294.687.980,11
Advate/FVIII para indução de imunotolerância, profilaxia e sangramentos em IIT respondedores	R\$80.597.771,76	R\$80.898.765,78	R\$81.342.298,62	R\$82.530.358,32	R\$82.530.358,32	R\$407.899.552,79
Agentes de <i>Bypass</i> (57,6% CbCPa / 42,4% FVIIa) - Sob-demanda	R\$83.039.936,26	R\$83.341.639,95	R\$84.740.211,85	R\$84.740.211,85	R\$85.041.915,54	R\$420.903.915,44
TOTAL	R\$1.379.934.227,24	R\$1.290.306.126,19	R\$1.263.964.464,62	R\$1.239.487.880,98	R\$1.241.734.993,00	R\$6.415.427.692,04

Tabela 33. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 1 versus o cenário 2 para pacientes com inibidores. Representa incorporação gradual de emicizumabe de 60 a 80% em 5 anos, *bypass* profilático de 30 a 10% em 5 anos e sob-demanda para 10% fixo em 5 anos (proporção aplicável aos pacientes fora de TI). Preço emicizumabe com desoneração tributária

Impacto orçamentário total com desoneração	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1 com desoneração	R\$1.598.267.121,65	R\$1.609.484.399,42	R\$1.621.000.840,88	R\$1.632.353.476,77	R\$1.640.156.448,43	R\$8.101.262.287,15
Cenário 2 com desoneração	R\$1.379.934.227,24	R\$1.290.306.126,19	R\$1.263.964.464,62	R\$1.239.487.880,98	R\$1.241.734.993,00	R\$6.415.427.692,04
Impacto orçamentário total COM desoneração	-R\$218.332.894,41	-R\$319.178.273,23	-R\$357.036.376,26	-R\$392.865.595,79	-R\$398.421.455,43	-R\$1.685.834.595,12



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136