

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

EMICIZUMABE

para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade
com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII

2023 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 do Ministério da Saúde.

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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar - CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

EMICIZUMABE

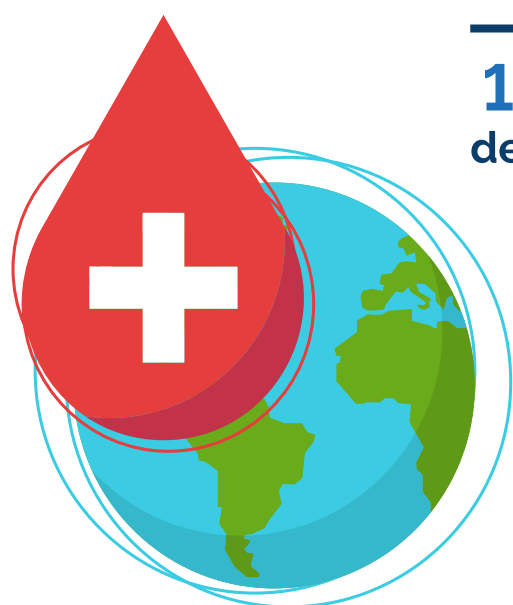
para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII

O que é a hemofilia?

A hemofilia A, também conhecida como hemofilia clássica, é uma doença hemorrágica hereditária rara caracterizada por uma deficiência na coagulação do sangue. Sua manifestação clínica mais comum é o sangramento prolongado e excessivo, espontâneo ou após trauma, nas principais articulações, como tornozelos, joelhos e cotovelos.

A hemofilia A é classificada em leve, moderada e grave a partir da atividade coagulante dos episódios hemorrágicos. A forma grave se manifesta, normalmente, de modo espontâneo nos primeiros meses de vida, enquanto as formas moderada ou leve se apresentam durante a infância ou adolescência espontaneamente ou após algum trauma. O sangramento espontâneo é mais frequente na forma grave, considerado ocasional na forma moderada e raro na forma leve.

Em sua maioria, a doença acomete pessoas do sexo masculino, que nascem com mutação genética hereditária herdada da mãe (doença está ligada ao cromossomo X). A incidência global é de 1,5 pacientes por 1 milhão de habitantes ao ano, com a estimativa de 1 pessoa com hemofilia A a cada 5.000 recém-nascidos do sexo masculino.



1,5
pacientes

1 milhão
de habitantes
por ano

Segundo a Universidade Aberta do SUS e a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, atualmente o Brasil tem a quarta maior população de pacientes com hemofilia do mundo, com aproximadamente 13 mil pessoas. Até o ano de 2020, havia 10.984 registros no país de pessoas com hemofilia A, sendo 98,5% do sexo masculino. Destes registros, a forma grave compreende 39,2% dos pacientes, enquanto 19,7% têm a forma moderada e 23,3% a leve.

Como os pacientes com hemofilia A são tratados no SUS?

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, o tratamento do sangramento articular requer a reposição do fator de coagulação deficiente por meio de aplicação direta na veia, sendo o FVIII no caso da hemofilia A. A reposição do FVIII pode ser realizada sob demanda para tratar episódio hemorrágico ou de forma preventiva para a manutenção dos níveis de FVIII e evitar os episódios hemorrágicos. Outros agentes sintéticos que atuam no controle do sangramento, como o acetato de desmopressina e o ácido tranexâmico, também podem ser utilizados no tratamento sob demanda.

A prevenção intermitente ou de curta duração prevê realização do tratamento com período inferior a 45 semanas ao ano, enquanto a prevenção contínua da hemofilia com FVIII pode ser classificada em três tipos:

- 1. Prevenção primária:** reposição contínua e regular iniciada na ausência de doença nas articulações documentada, antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente e dos 3 anos de idade;
- 2. Prevenção secundária:** reposição contínua e regular iniciada após dois ou mais sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular, em caso de pacientes com 3 ou mais anos de idade;
- 3. Prevenção terciária:** reposição contínua e regular após o início da doença articular documentada, constituindo-se normalmente na profilaxia iniciada na vida adulta.



O acompanhamento do paciente com hemofilia deve ser realizado por uma equipe multiprofissional. Todos os pacientes devem estar registrados em um Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH) e serem cadastrados no registro nacional de coagulopatias hereditárias, o Hemovida WebCoagulopatias, do Ministério da Saúde.

Até o momento, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hemofilia A. O Ministério da Saúde define os Protocolos de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave e de emicizumabe por pacientes por hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância.

Medicamento analisado: emicizumabe

A avaliação do emicizumabe para tratamento profilático de pessoas com hemofilia A moderada ou grave de até 12 anos de idade sem inibidores FVIII foi demanda da farmacêutica Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos. Devido à inexistência de evidências clínicas e econômicas para a condição moderada, apenas a hemofilia A grave foi incluída na análise do relatório.

O emicizumabe, conforme a bula do paciente da Anvisa, é indicado para prevenção de rotina, prevenindo sangramentos ou reduzindo a frequência de episódios de hemorragia em adultos e crianças com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII. O emicizumabe funciona como fator VIII, ajudando o corpo a formar coágulos, prevenindo e controlando episódios de sangramento.



As evidências clínicas apresentadas pelo demandante não compararam com outra tecnologia, apenas apresentaram o antes e o depois do seu uso nos pacientes. O estudo que avaliou a taxa de sangramento anual apresentou resultados significativos entre pacientes menores de 12 anos sem inibidores do FVIII quando comparado o tratamento pré e pós emicizumabe.

A frequência de sangramentos foi divergente entre estudos: de uma diminuição modesta na ocorrência daqueles episódios de sangramentos maiores. Os eventos adversos foram relacionados à reação no local da infusão, não sendo necessária interrupção do tratamento. As evidências de qualidade de eficácia e segurança do emicizumabe em pacientes de idade igual ou menor a 12 anos são baixas.

Na avaliação econômica, a análise apresentada comparou as alternativas de tratamento profilático com emicizumabe desde o nascimento até os 12 anos em pacientes com HA grave, livre de inibidores, com reposição do FVIII sob demanda ou com agentes bypass. A razão custo-efetividade encontrada foi de R\$ 4.183.998,35/QALY, no entanto, a certeza desse modelo econômico é baixa.

Por fim, considerando que de 50% a 80% dos pacientes usariam emicizumabe em cinco anos, a incorporação dele para esse público representaria gasto adicional de R\$ 154 milhões no primeiro ano e R\$ 221 milhões ao final de cinco anos.

Perspectiva do Paciente

Para este tema foi aberta a Chamada Pública nº 40 de 2022 no período de 10/10/2022 a 20/10/2022 e 14 pessoas se inscreveram. A definição do representante foi determinada por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

A representante é mãe de um paciente de três anos com hemofilia A grave, que não usa o emicizumabe. No relato, informou que o filho foi diagnosticado aos oito meses de vida, após apresentar um sangramento intracraniano espontâneo. Na ocasião, o filho acordou convulsionando e os pais o levaram ao pronto-socorro, onde detectaram o sangramento na cabeça com a realização do exame de tomografia. A partir de então, os profissionais da saúde começaram a investigar a causa. Até aquele momento, relatou desconhecer a doença e não possuía nenhuma informação sobre o assunto. Reconheceu, dessa forma, a relevância em ampliar a divulgação e visibilidade da hemofilia, pois mesmo sendo rara, apresenta muitos casos novos e continua desconhecida pela sociedade e por muitos profissionais de saúde em ambientes de cuidado e atendimento. No hospital, foi informada que o filho precisava passar por cirurgia para que drenassem o sangue da cabeça.

A participante informou que ficou apreensiva com a notícia, sem saber muitas informações, até que uma médica a questionou se existia alguém da família com algum tipo de coagulopatia. O seu pai era hemofílico, mas faleceu quando ela ainda era criança e, por isso, nada sabia sobre o assunto. Com a informação, a médica diagnosticou o seu filho com hemofilia e informou que ele precisava ser transferido para um dos quatro centros de tratamento do estado de São Paulo, que possuem o medicamento que o filho precisaria tomar antes de realizar qualquer procedimento cirúrgico. As transferências são realizadas pela Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde (CROSS), avaliada como burocrática e de difícil acesso pela mãe do paciente. Assim, na ocasião, ponderou que vivenciou uma corrida contra o tempo, tendo em vista a demora de o filho ser transferido e o risco de vida enfrentado.

Mencionou que conseguiu a transferência apenas quando a presidente do Centro dos Hemofílicos do Estado de São Paulo (CHESP) conheceu a sua história e a ajudou com a efetuação do serviço. Ao ser transferido, o filho precisava receber o medicamento para cessar o sangramento e realizar o procedimento cirúrgico. No entanto, não conseguiram realizar o acesso venoso, tentaram 11 vezes sem sucesso em várias partes do corpo. Foi necessário efetuar uma dissecação venosa, ou seja, uma pequena intervenção cirúrgica para garantir o acesso a uma veia. Como ainda não sabiam se a hemofilia se tratava do tipo A ou B, o seu filho recorreu ao uso do complexo protrombínico para conseguir cessar o sangramento e,

assim, realizar a cirurgia de drenagem, que durou oito horas. O filho saiu da cirurgia bem e sem sequelas.

Como ele apresentou um quadro gravíssimo, recebeu indicação para a profilaxia primária, segundo a qual deve aplicar o fator VIII três vezes por semana. Desse modo, precisavam alcançar acesso venoso para que ele recebesse a profilaxia. Para tanto, a equipe responsável pelo tratamento concluiu que seria necessário colocar um port-a-cath, um cateter implantado na região do peitoral ligado à veia do coração. Anteriormente, a equipe médica tentou outras formas de acesso, uma delas foi o Cateter Central de Inserção Periférica (PICC), um cateter externo para permitir a aplicação do medicamento, que fica exposto e, por isso, apresenta maior risco de adquirir bactérias. Mesmo com os riscos, tentaram a aplicação tendo em vista que o port-a-cath é um aparelho mais caro e de difícil acesso, mas a aplicação do PICC foi sem sucesso, o filho sentiu muita dor e a sedação para aplicação não funcionou.

Com a colocação do cateter, considera que o filho passou a agregar outros riscos que extrapolam a doença, como risco de adquirir trombose, bactérias, entre outros. Com três meses de cateter, ele adquiriu uma bactéria gravíssima e, mais uma vez, se deparou com um estado de vida ou morte. Ele perdeu todos os movimentos, não estabilizava o tronco e parecia que estava ficando cego. Sinalizou que não havia outra opção e o filho precisava receber o fator VIII para sobreviver, desse modo, implantaram outro cateter, que permanece até os dias atuais. Avaliou ser muito difícil a aplicação do medicamento com o cateter, pois muitas vezes é necessário amarrar o filho com lençol ou ter de duas até quatro pessoas para contê-lo. Relatou que, atualmente, tenta realizar a profilaxia por acesso venoso, mas nem sempre obtém resultado, como exemplo, mencionou uma situação em que realizou a punção venosa e o filho começou a sangrar, aparecendo um hematoma muito grande. Informou que conhece outras mães de crianças que realizam o mesmo tratamento do seu filho e é fato que as crianças têm muita dificuldade na realização do acesso venoso. Considera que esse aspecto é mascarado em decorrência do bom resultado da profilaxia em evitar sangramentos.

Ademais, avaliou que o cateter exige muito cuidado e os riscos precisam ser evitados, a exemplo mencionou que, para realizar a profilaxia pelo cateter, demora pelo menos uma hora até higienizar o ambiente e todos os materiais (luva, máscaras, etc.), que também precisam ser esterilizados. Considerou que a família tenta ter uma vida normal, mas ainda evita ir a determinados lugares, como festas, e o filho ainda não vai à escola para não ter contato com outras doenças, vírus, bactérias, etc.

Solicitou à Conitec que o emicizumabe fosse incorporado, pois aumentaria a qualidade de vida das crianças com hemofilia A, e considera que o emicizumabe alcança o objetivo proposto, tem maior durabilidade no organismo da criança quando comparado ao fator VIII, que só permanece entre 8 e 12 horas. Além disso, a participante considerou a relevância do

uso do emicizumabe ao evitar a dor e a dificuldade enfrentadas pela criança na aplicação do fator VIII. Mencionou conhecer duas mães com filhos em tratamento com emicizumabe que relatam um alcance surpreendente de qualidade de vida para as crianças, tendo em vista que o medicamento possui maior tempo de cobertura; os eventos de sangramento ocorrem de forma mais tranquila; a criança tem mais liberdade e a administração do emicizumabe é melhor por não precisar furar a criança várias vezes para conseguir o acesso venoso.

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

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do fator VIII. Esse tema foi discutido durante a 14ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada no dia 26 de abril de 2023. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou o alto nível de incerteza de eficácia demonstrado pela tecnologia, mesmo que ela não apresente inferioridade em relação ao tratamento atualmente disponível no SUS para a mesma condição de saúde. O Comitê também considerou as incertezas sobre a eficiência econômica e o impacto orçamentário.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 20, durante 20 dias, no período de 30/06/2023 a 19/07/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 1.401 contribuições, sendo 80 técnico-científicas e 1.321 contribuições sobre experiência ou opinião. Não foram apresentadas novas evidências clínicas que alterassem significativamente as informações anteriormente analisadas pela Conitec. O demandante da tecnologia propôs um novo preço de R\$ 199,55 por miligrama para o uso de emicizumabe em dois cenários: no primeiro, pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, com inibidores do FVIII, exceto aqueles em tratamento de imunotolerância, sem restrição de faixa etária, e para pacientes sem inibidores de até 6 anos de idade; no segundo, pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, com inibidores do FVIII, exceto aqueles em tratamento de imunotolerância, sem restrição de faixa etária, e para pacientes sem inibidores de até 12 anos de idade. Em relação às contribuições de experiência ou opinião, destacaram-se a facilidade da aplicação do medicamento, a melhora na qualidade de vida do paciente e diminuição de sangramento e idas ao hemocentro.

Recomendação final da Conitec

A 121ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 02 e 03 de agosto de 2023. No dia 02 de agosto, o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, no SUS, do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. Na ocasião, os membros da Conitec consideraram que não foram apresentadas novas evidências ou estimativas que modificassem a recomendação preliminar, mas foram mantidas as considerações relativas à incerteza de evidência sobre a eficácia do uso de emicizumabe em pacientes com hemofilia moderada e grave. Além disso, especialistas compartilharam a experiência clínica, contestando a indicação de uso proposta pela empresa demandante porque beneficiaria apenas uma pequena parcela de pacientes que possuem a forma grave e moderadamente grave da doença.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no SUS, do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).