



Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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

Alexander Itria- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Viviane Del Lama Cardoso Salas CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Barbosa CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

Munike Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Perspectiva do paciente

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Henrique Rodrigues de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Figuras

Figura 1 -Prevalência da hemofilia A por faixa etária	14
Figura 2- Fluxograma de inclusão de estudos.....	24
Figura 3 - Risco de viés dos estudos incluídos.	46
Figura 4. Modelo de Markov proposto pelo demandante.	51
Figura 5 -Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado. TSA, taxa de sangramento anualizado.	61
Figura 6 -Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.	61

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 2. Preço da tecnologia emicizumabe	21
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).	22
Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante	49
Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário.....	63
Quadro 6 -Medicamentos potenciais para o tratamento da hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII.	70

Lista de Tabelas

Tabela 1 -Relação da gravidade do sangramento com o nível de FVIII	13
Tabela 2 -Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia	13
Tabela 3 -Resumo de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos agrupados com Emicizumabe	21
Tabela 4 -Principais características dos estudos incluídos.	39
Tabela 5 -Estudos complementares - Principais características.	40
TABELA 6 - estudos base - principais resultados de eficácia.....	42
Tabela 7 - Estudos complementares - Principais resultados de eficácia.	43
Tabela 8 -Eventos adversos relatados nos estudos	45
Tabela 9 -Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática	47
Tabela 10 -Demonstrativo dos parâmetros de cada braço de avaliação	51
Tabela 11 - Tratamentos adotados por perfil de paciente	52
Tabela 12 -Utilidades por estado de saúde	54
Tabela 13 -Eventos adversos anualizado dos tratamentos incluídos	55

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 14 -Análise de sangramentos evitados por estratégia terapêutica.	56
Tabela 15 -Custos unitários dos medicamentos utilizados no modelo	56
Tabela 16 -Custo médio anual por paciente com 16 kg para exemplificação	57
Tabela 17 -Descrição dos procedimentos e custos unitários	58
Tabela 18 -Valores de reembolso e frequência anual de eventos adversos	58
Tabela 19 -Avaliação de custo-utilidade incremental do emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII.	59
Tabela 20 -Custos desagregados na análise do caso base.....	59
Tabela 21 -Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.....	60
Tabela 22 -Resultados da análise de custo por sangramento evitado.	60
Tabela 23 -Projeção populacional em 5 anos.	64
Tabela 24 . Taxa de distribuição dos pacientes nos cenários sem e com emicizumabe profilático.....	65
Tabela 25 -Resultados da AIO realizada pelo demandante (em R\$ milhões).....	66
Tabela 26 - Projeção de pacientes em tratamento com emicizumabe em 2024	67
Tabela 27 -Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto	67
Tabela 28 -Resultados do caso amplo (em R\$ milhões).....	68

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2 Epidemiologia	14
4.3 Desenvolvimento de inibidores do FVIII	15
4.4 Protocolo de profilaxia vigente	15
4.5 Impacto da hemofilia A	16
4.6 Necessidades clínicas não atendidas	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Contraindicações	20
5.2 Precauções e advertências	20
5.3 Eventos adversos	20
5.4 Preço proposto para incorporação	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.1.1 Seleção e inclusão dos estudos	23
6.2 Caracterização dos estudos selecionados	25
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	41
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	44
6.5 Análise de risco de viés	45
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)	46
6.7 Avaliação crítica da demanda	48
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	49
7.1 Análise da avaliação econômica	49
7.1.1 Parâmetros clínicos do modelo	51

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.1.2 Profilaxia, TSA e manejo de sangramento	52
7.1.3 Surgimento de inibidores do FVIII.....	53
7.1.4 Estados de saúde	53
7.1.5 Eventos de saúde	55
7.1.6 Avaliação de sangramentos evitados	55
7.1.7 Parâmetros de custo do modelo.....	56
7.1.8 Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)	56
7.1.9 Resultados.....	59
7.1.10 Avaliação crítica do estudo de avaliação econômica	62
7.2 Análise de impacto orçamentário.....	63
7.2.1 População alvo (população elegível)	63
7.2.2 Perspectiva.....	64
7.2.3 Intervenção e comparadores.....	64
7.2.4 Horizonte temporal.....	64
7.2.5 Custos.....	64
7.2.6 Análise de Sensibilidade	64
7.2.7 Cenários adotados e Resultados	65
7.2.8 Análise de cenário alternativo (AMPLO).....	66
7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário	68
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	69
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	72
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	73
12. DISCUSSÃO INICIAL.....	75
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	75
14. REFERÊNCIAS	76

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-utilidade, impacto orçamentário do medicamento emicizumabe no tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: emicizumabe

Indicação: tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII (FVIII) inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

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

Evidências clínicas: Os estudos apresentados utilizaram as posologias Q1W (1 vez por semana), Q2W (1 vez a cada 2 semanas) e Q4W (1 vez a cada 4 semanas) de emicizumabe durante a fase de manutenção, estando em conformidade com a bula aprovada pela Anvisa e Protocolo de Uso de fatores de coagulação do Ministério da Saúde. Emicizumabe foi eficaz no controle de hemorragias, observado em ensaios clínicos e estudos observacionais, com resultados consistentes tanto em ambiente controlado quanto em mundo real, nas 3 posologias de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W) e sustentados durante 4,75 anos. Dentre estas evidências, o estudo pivotal fase 3b demonstrou que pacientes tratados com emicizumabe tiveram uma taxa de sangramento anualizada (TSA) de 0,4, dos quais 100% dos pacientes não tiveram sangramentos espontâneos tratados, 94,5% de pacientes não tiveram sangramentos tratados nas articulações e não houve casos de sangramentos intracranianos. Em relação à eficácia comparativa, foi observado que em estudo fase 3 que avaliou pacientes com HA sem inibidores com ao menos 12 anos de idade, foi identificado que o grupo que não realizou profilaxia teve uma TSA de 38,2, enquanto o grupo tratado com emicizumabe teve uma TSA de 1,5 e 1,3 (Q1W e Q2W, respectivamente, $p < 0,001$). Além disso, houve uma queda na TSA de 68% dos pacientes tratados com emicizumabe vs. concentrado de FVIII (emicizumabe: 1,5; concentrado de FVIII: 4,8; $p < 0,001$). Quanto à segurança, os estudos demonstraram o perfil seguro do medicamento, sendo seu uso bem tolerado, com eventos adversos manejáveis. As avaliações apontaram um risco de viés moderado através da ferramenta Robins-I e uma alta certeza das evidências ao utilizar a metodologia GRADE.

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

Análise do impacto orçamentário: No caso base, considerando apenas a indicação pleiteada (pacientes com HA grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento), o modelo econômico aponta um incremento orçamentário de R\$ 526 milhões acumulado em 5 anos.

Recomendações internacionais: As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde Canada's Drug Agency - Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC), National Health Service (NHS), Medical Services Advisory Committee (MSAC), Haute Autorité de Santé (HAS), Pharmaceutical Management Agency (Pharmac), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) e Protocolo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) recomendam o uso de emicizumabe para pacientes sem inibidores. Além disso, emicizumabe já é amplamente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

utilizado no cenário internacional para pacientes sem inibidores, incluindo países como Argentina, Chile, Colômbia e Uruguai.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas dez tecnologias para compor o esquema terapêutico para o tratamento profilático de pacientes com HA grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII. São elas: três vetores de vírus adenoassociado recombinante (valoctocogene roxaparvovec, giroctocogene fitelparvovec e ASC-618), um fator VIII de coagulação recombinantes (alfaefanesoctocogue); dois anticorpos monoclonais inibidores do inibidor da via do fator tissular (marstacimab e concizumabe), um agonista do fator VII ativado de coagulação (betaeptacogue); um antagonista de fatores IX e X da coagulação (mim-8); um silenciador gênico direcionado ao RNA mensageiro codificador de antitrombina (fitusiran) e anticorpo monoclonal biespecífico anti-FIXa/FX que imita a função do fator VIII (NXT-007). Quanto aos registros, o único que possui registro na ANVISA, FDA e EMA é o valoctocogene roxaparvovec. Já o alfaefanesoctocogue, concizumabe, betaeptacogue e marstacimab possuem registro apenas no FDA e EMA. Ademais, o alfaefanesoctocogue possui recomendação favorável no NICE e CAD-AMC.

Patentes vigentes: Não foram identificadas patentes vigentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo.

Considerações finais: Comparado à última avaliação realizada em 2023, o presente documento apresentou uma nova proposta comercial, uma nova população pleiteada, novos estudos incluídos e modelos econômicos reformulados com parâmetros que refletem a realidade brasileira. A proposta de submissão de emicizumabe para pacientes sem inibidores foi reestruturada levando em consideração a última avaliação da Conitec e as principais necessidades levantadas pelos atores envolvidos no cuidado da HA. A revisão da literatura do medicamento na população-alvo encontrou 5 publicações de estudos clínicos e 10 publicações de estudos observacionais, dentre estudos base e complementares. Tais evidências demonstraram o perfil de eficácia e segurança de emicizumabe tanto em ambiente controlado quanto em mundo real, nas 3 posologias de manutenção (Q1W, Q2W, Q4W), sustentada durante 4,75 anos, em diferentes perfis etários (lactentes ≤ 12 meses, crianças < 12 anos, jovens e adultos ≥ 12 anos) e em diferentes perfis de tratamento prévio (pacientes não tratados previamente, pacientes minimamente tratados, pacientes que realizavam profilaxia com concentrado de FVIII). A tecnologia apresentou ganhos nos quesitos eficácia no controle de sangramentos, redução de desenvolvimento de inibidores, óbitos, artropatia, hospitalizações e cirurgias; além de favorecer a melhor adesão ao tratamento e uma melhor qualidade de vida, quando comparado com a profilaxia com concentrado de FVIII. Como resultado, o presente modelo apresentou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 1.716.401/AVAQ quando emicizumabe foi comparado ao concentrado de FVIII. Para a indicação pleiteada (pacientes com HA grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento), o modelo econômico aponta um incremento orçamentário de R\$ 526 milhões acumulado em 5 anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 35/2025 esteve aberta de entre 1º e 10 de abril de 2025. 11 pessoas se inscreveram. No relato, a participante contou que tem um filho com hemofilia e que faz uso de emicizumabe desde os três meses de idade. Ela falou sobre dificuldades relacionadas às infusões com fator VIII, por conta do volume do medicamento e da fragilidade das veias do bebê, hoje com oito meses. Mencionou que mora em uma cidade onde não há hemocentro e que buscou ajuda no hospital local para realizar as infusões de fator VIII, mas os profissionais manifestaram receio em realizar o procedimento devido à dificuldade com o acesso às veias da criança. O deslocamento constante para o hemocentro localizado em outra cidade, por sua vez, seria prejudicial ao seu cotidiano laboral. Neste sentido, informou que considera a utilização de emicizumabe mais fácil de ser realizada em casa, por ser subcutânea e não envolver os riscos apresentados pela punção venosa.

Discussão inicial da Conitec: Durante a deliberação preliminar da Conitec, salientou-se que o presente documento trouxe uma nova proposta comercial, uma nova população pleiteada, novos estudos incluídos e modelos econômicos reformulados com parâmetros que refletem a realidade brasileira, todavia discutiu-se sobre a delimitação da população de crianças, a necessidade de melhor discussão do impacto orçamentário e do horizonte tecnológico, bem como a possibilidade de incluir os diversos agentes do assunto na discussão ampla.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Recomendação preliminar: Aos 04 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação DESFAVORÁVEL à incorporação do emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII (FVIII) inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. Para essa recomendação preliminar foram levados em consideração os seguintes fatores que foram amplamente discutidos. 1) os estudos de impacto orçamentário carecem de melhor delimitação e explicação de longo prazo; 2) Necessidade de ampliação do MHT; 3) a proposta comercial precisa de esclarecimentos; 4) Necessidade de obter mais informações com a Hemobrás a respeito da produção do fator VIII e sobre a carência de produção de mais um tipo de hemoderivado.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 2-Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Hemorragias intracranianas (sistema nervoso central)	< 5%
--	------

Fonte: Adaptado de Manual de Hemofilia 2015 (7)

O Protocolo de Uso vigente de fatores de coagulação utiliza como critério de inclusão o “Diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B grave ou com nível de atividade de fator VIII ou IX inferior a 2%” (4). Este mesmo critério foi utilizado como base para definir a população alvo da proposta. Na perspectiva clínica, evidências da literatura reforçam a necessidade do tratamento profilático para pacientes com nível de FVIII entre 1% e 2%.

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

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

4.2 Epidemiologia

O sistema informatizado Hemovida Web – Coagulopatias foi desenvolvido com o objetivo de sistematizar as informações dos pacientes brasileiros com coagulopatias (incluindo a hemofilia A) atendidos pelo SUS, visando o planejamento das ações do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias e possibilitando assim uma melhor organização da assistência a esses pacientes (42). O último relatório disponível com dados deste sistema foi o Dados Coagulopatias Hereditárias 2023 (16), o qual descreve as características de 11.618 pacientes com hemofilia A no Brasil em 2023, como demonstrado na **Figura 1**.

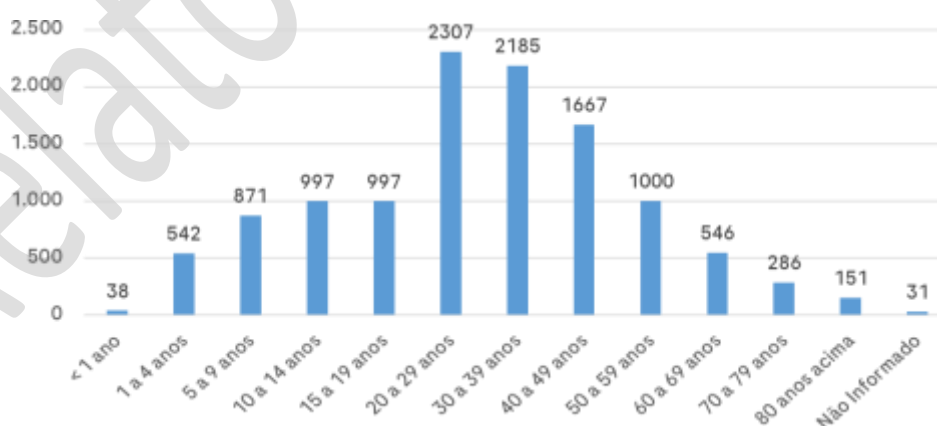


Figura 1-Prevalência da hemofilia A por faixa etária

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

Considerando que os dados disponíveis em Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 apresentam a prevalência

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de pacientes graves de maneira geral (ou seja, sem avaliar a faixa etária dos pacientes graves), foi realizado um pedido via Lei de Acesso à Informação (LAI) para entender quantos pacientes existem hoje no SUS que se encaixariam na população alvo deste relatório. Obteve-se, então, que existem 716 pacientes com hemofilia A grave (<1% de concentração do FVIII) entre 0 e 6 anos. Desta maneira, projeta-se que 5,2% dos pacientes com hemofilia A (ou seja, 615 pacientes) se encaixam nos critérios da indicação alvo.

4.3 Desenvolvimento de inibidores do FVIII

Segundo a diretriz mais recente da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) (18), pacientes hemofílicos A graves desenvolvem inibidores com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% entre aqueles sem tratamento prévio, dos quais 79% ocorrem nas primeiras 20 exposições e os outros 21% nas primeiras 75 exposições ao concentrado de FVIII. Uma vez que tais inibidores são desenvolvidos, estes neutralizam a função desse concentrado, de maneira que pacientes com inibidores persistentes ao FVIII apresentam maiores taxas de hospitalização, maiores custos do tratamento e maiores taxas de mortalidade do que aqueles sem inibidores (18).

4.4 Protocolo de profilaxia vigente

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

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

Os medicamentos disponíveis hoje são os concentrados de Fator VIII da coagulação, de origem recombinante ou derivado de plasma, de meia-vida padrão.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

4.5 Impacto da hemofilia A

O principal sintoma da hemofilia A são os sangramentos, que podem ser graves, moderados e leves, de origem traumática ou espontânea, e ocorrer em articulações, músculos ou outros tecidos, podendo levar a danos progressivos e irreversíveis, impactando na expectativa de vida, morbidade e promovendo sequelas, que impactarão negativamente na qualidade de vida (QdV) de pacientes e cuidadores (7,18). No cenário atual, pacientes pediátricos encontram-se em um quadro de vulnerabilidade, uma vez que devido à dificuldade de acesso venoso (2,53), iniciam o tratamento tardiamente e/ou possuem baixa adesão à profilaxia com concentrado de FVIII (3,54), ficando assim expostos às hemorragias e aos impactos da hemofilia, conforme demonstrado abaixo.

4.5.1 Hemorragia intracraniana

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

4.5.2 Síndrome compartimental

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

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

Há uma grande variedade de manifestações clínicas da hemofilia, mas uma das mais frequentes é hemartrose, o qual acontece principalmente nos cotovelos, joelhos e tornozelos, e é responsável por

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

aproximadamente 75% dos sangramentos em pacientes com hemofilia (7). Os danos nas articulações começam na infância (59) e cerca de metade das crianças com hemofilia grave podem apresentar hemartrose já no primeiro ano de vida (60).

4.5.4 Qualidade de vida

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

4.5.5 Dificuldade de realizar a profilaxia com concentrado de FVIII

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

4.5.6 Características inerentes dos pacientes pediátricos

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

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

4.5.7 Alta frequência da infusão endovenosa

Para pacientes com HA grave, o tratamento profilático com concentrado de FVIII precisa ser infundido normalmente de 3 a 4 vezes por semana devido a sua meia-vida aproximada de 8 a 12 horas (50). Considerando 3

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

infusões endovenosas por semana, 52 semanas no ano e uma adesão de 100%, o paciente faz em média 156 infusões anualmente, sendo que em 10 anos, o mesmo terá feito mais de 1.560 infusões (50).

No cenário brasileiro, em painel realizado com especialistas, constatou-se que a porcentagem mediana de pacientes em profilaxia que utilizam o plano terapêutico concentrado de FVIII de meia-vida padrão em dias alternados foi de 38% (média 31, 0 - 60), 60% (média 65, 40 - 100) três vezes por semana e 0% (média 4, 0 - 20) duas vezes por semana (76). Neste quesito, levando em conta a perspectiva do paciente brasileiro, nota-se que a frequência de aplicações ainda representa o principal desafio no tratamento atual de hemofilia A.

4.5.8 Necessidade de uso de cateter e infecções

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

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

4.6 Necessidades clínicas não atendidas

Devido aos frequentes sangramentos e à gravidade destes, pacientes com HA precisam realizar profilaxia para controle dos episódios hemorrágicos (4,7,18). Contudo, apesar da disponibilidade do concentrado de FVIII no contexto nacional (4) e da recomendação da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) para iniciar a profilaxia logo após o diagnóstico (18), pacientes pediátricos iniciam a profilaxia tardiamente e/ou possuem baixa adesão ao tratamento com concentrado de FVIII (3,54). Diante desse cenário, o tratamento atual com concentrado de fator VIII aparenta não ser suficiente para garantir o controle de hemorragias em pacientes durante a primeira infância, impactando sua condição clínica e qualidade de vida.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

sequencial com o FVIII, emicizumabe não induz ou reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para esse fator (6,84). Também possui programa clínico robusto que inclui pacientes de todas as faixas etárias, além de avaliar eficácia e segurança de pacientes com presença ou não de inibidores do FVIII. Vale destacar que o programa clínico de emicizumabe foi construído em fases, atendendo às necessidades das agências de saúde e avaliando diferentes perfis populacionais: (i) Pacientes com e sem inibidores; (ii) Pacientes adultos, adolescentes, pediátricos e lactentes; (iii) Pacientes com hemofilia A grave e moderada.

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

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

A frequência posológica de emicizumabe é significativamente menor do que as terapias de reposição de FVIII, as quais são administradas pela via intravenosa tipicamente de 3 a 4 vezes por semana para profilaxia de pacientes com hemofilia A grave (4).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento (produto de terapia avançada) Medicamento (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado).
Princípio ativo	Emicizumabe.
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 ou Samsung Biologics Co. Ltd., Incheon, Coreia do Sul.
Indicação aprovada na Anvisa	Emicizumabe é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII). Emicizumabe pode ser utilizado por todas as faixas etárias.
Indicação proposta	tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por uma dose de manutenção, a partir da quinta semana, de: 1,5 mg/kg uma vez por semana (Q1W), ou 3 mg/kg a cada duas semanas (Q2W), ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (Q4W). A dose de manutenção deve ser escolhida com base no regime de dosagem preferido do médico e do paciente/cuidador de modo a colaborar com a aderência do tratamento.
Patente	Não foram identificadas patentes vigentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo. *

Fonte: dossiê do demandante. *Para mais informações, consultar o apêndice.

5.1 Contraindicações

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

5.2 Precauções e advertências

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, a marca e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no arquivo do paciente. Oriente os pacientes/cuidadores a registrar o número do lote do produto sempre que emicizumabe for aplicado fora do ambiente hospitalar.

5.3 Eventos adversos

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reação adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e também podem não refletir as taxas observadas na prática.

As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) são baseadas em dados agrupados de dois estudos clínicos randomizados em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 1 e HAVEN 3), um estudo clínico de braço único em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 4), um estudo pediátrico de braço único (HAVEN 2), e um estudo com pacientes de todas as idades (HAVEN 6), nos quais um total de 444 pacientes com hemofilia A receberam pelo menos uma dose de emicizumabe como profilaxia de rotina. 307 Pacientes (69,1%) eram adultos (destes os quais dois eram mulheres) (≥ 18 anos de idade), 61 (13,7 %) eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade), 71 (16,0 %) eram crianças (≥ 2 a < 12 anos de idade) e 5 (1,1%) eram lactentes (1 mês a ≤ 2 anos). A duração mediana de exposição entre os estudos foi de 32 semanas (intervalo: 0,1 a 224,4 semanas).

As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de emicizumabe foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia. No total, 4 pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com emicizumabe foram retirados do tratamento por causa das RAMs, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

reação no local da injeção. Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver anticorpo anti-emicizumabe neutralizante associado à perda de eficácia.

As reações adversas ao medicamento provenientes dos estudos clínicos em pacientes que receberam emicizumabe são listadas pelo Grupo Sistêmico MedDRA. As categorias de frequência correspondentes para cada RAM são baseadas na seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/10$ a $< 1/100$) e incomuns ($\geq 1/1.00$ a $< 1/1000$).

Tabela 3-Resumo de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos agrupados com emicizumabe

Grupo sistêmico	Número de pacientes (n = 444)	Porcentagem de pacientes	Frequência
RAM (MedDRA)			
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Reações no local da injeção	86	19.4%	Muito comum
Febre	23	5.2%	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	62	14%	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia	21	4.7%	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo			
Artralgia	63	14.2%	Muito comum
Mialgia	13	2.94%	Comum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Microangiopatia trombótica	3	<1%	Incomum
Infecções e infestações			
Trombose do seio cavernoso	1	< 1%	Incomum
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo			
Necrose cutânea	1	< 1%	Incomum
Distúrbios vasculares			
Tromboflebite superficial	1	< 1%	Incomum

5.4 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 188,84/mg de emicizumabe, representando um desconto de 20,5% em relação ao preço vigente (35) e de 58,8% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% (95), visando assim tratar mais pacientes, mantendo a sustentabilidade orçamentária, como pode ser visto no quadro 2.

Quadro 2. Preço da tecnologia emicizumabe

Medicamento	PF 18% ^a	PMVG 18% ^a	Menor preço em compra pública (preço atual do contrato) ^b	Preço proposto para incorporação ^c
Solução injetável de 30 mg (30 mg/mL), 1mL	R\$ 17.532,18	R\$ 13.757,50	R\$ 7.126,20	R\$ 5.665,20
Solução injetável de 60 mg (150 mg/mL), 0,4 mL	R\$ 35.064,41	R\$ 27.515,04	R\$ 14.252,40	R\$ 11.330,40

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Solução injetável de 105 mg (150 mg/mL), 0,7 mL	R\$ 61.362,70	R\$ 48.151,31	R\$ 24.941,70	R\$ 19.828,20
Solução injetável de 150 mg (150 mg/mL), 1 mL	R\$ 87.661,00	R\$ 68.787,59	R\$ 35.631,00	R\$ 28.326,00
Custo equivalente por mg de emicizumabe	R\$ 584,41	R\$ 458,58	R\$ 237,54	R\$ 188,84
Desconto ofertado	-20,5% vs. preço vigente (35) -58,8% vs. PMVG 18% (95) -67,7% vs. PF 18% (95)			

¹ Abreviações: PF, preço fábrica; PMVG, preço máximo de venda ao governo; Fonte: Desenvolvimento próprio.

- Preço obtido através da Lista de preços de medicamentos - Publicada em 05/02/2025 às 12h00min, atualizada em 16/02/2025 às 09:00 (95).
- Preço obtido através de CONTRATO Nº 317/2024 - Processo nº 25000.037987/2024-24 (35).
- Preço proposto inclui impostos e taxas (quando aplicáveis), fretes e demais despesas, diretas ou indiretas, necessárias ao cumprimento integral do objeto (fornecimento dos produtos).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia e segurança do emicizumabe no tratamento de pacientes pediátricos com hemofilia A (HA) sem inibidores do fator VIII, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICOT encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).

População	Pacientes pediátricos com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII
Intervenção	Emicizumabe
Comparação	Alfaoctocogue fator VIII de coagulação (segundo protocolo de profilaxia (4)), ou sem braço comparador.
Desfechos	Taxa de sangramentos anualizada gerais, articulares, espontâneos (pelo menos uma dessas taxas deve estar presente).
Tipo de Estudo	Ensaios clínicos randomizados ou não, estudos observacionais de mundo real e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

Fonte: Dossiê do demandante.

Pergunta: O uso profilático de emicizumabe é eficaz e seguro em pacientes pediátricos com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do Fator VIII, quando comparado a infusões profiláticas de Fator VIII da coagulação (alfaoctocogue)?”

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Com base na pergunta PICOT estruturada acima e por meio de estratégia de busca realizada até maio de 2025, utilizaram-se as seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, Embase e LILACS. Também foram citadas buscas complementares conduzidas no portal ClinicalTrials.gov, para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução. As estratégias de busca foram amplas, utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de datas ou idioma de publicação.

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

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

Todas as publicações que, apesar de incluir população ou intervenções além das estabelecidas, permitissem a estratificação apenas dos resultados de interesse, foram mantidas.

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

6.1.1 Seleção e inclusão dos estudos

A **Figura 2** apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com a recomendação do Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA) (100). Em busca na literatura, utilizando a estratégia ampla para identificação das comparações, foram identificadas 1.350 referências, das quais, após a remoção das

duplicatas, 1.209 foram avaliados por título e resumo. Destas, 38 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, 15 estudos foram incluídos na revisão.

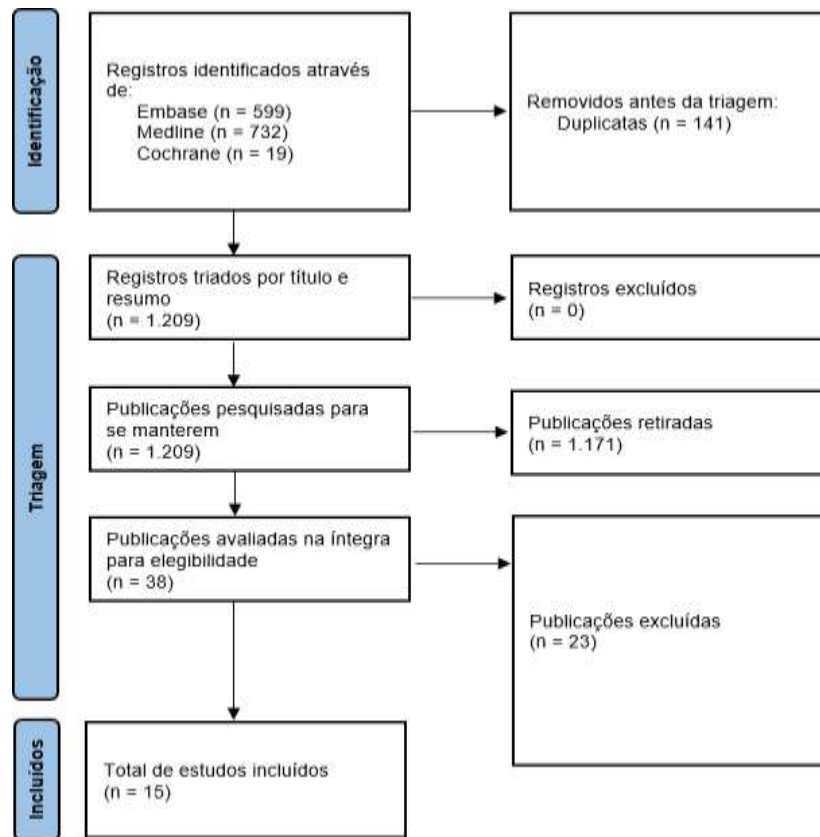


Figura 2- Fluxograma de inclusão de estudos.

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

Na busca da literatura, utilizando a estratégia ampla para identificação das comparações, foram identificadas 1.350 referências, das quais, após a remoção das duplicatas, 1.209 foram avaliados por título e resumo. Destas, 38 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, 15 estudos foram incluídos na revisão.

Foram incluídos 15 artigos de estudos clínicos e de mundo real que atenderam os critérios de elegibilidade propostos. Dentre os principais achados destacam-se:

- Estudos incluíram braço comparador histórico com profilaxia com FVIII, que demonstraram o maior controle de sangramentos no braço emicizumabe (principalmente considerando os sangramentos graves);
- Estudos de extensão, demonstrando a manutenção da eficácia e segurança de emicizumabe no longo prazo;
- Pacientes de diferentes perfis etários foram avaliados (lactentes ≤ 12 meses, crianças < 12 anos, jovens e adultos ≥ 12 anos) cujos resultados demonstraram perfil similar de eficácia e segurança de emicizumabe;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Pacientes com diferentes perfis de tratamentos prévios foram avaliados incluindo PUPs (pacientes não tratados previamente), MTPs (pacientes minimamente tratados) ou que realizavam profilaxia com concentrado de FVIII anteriormente, cujos resultados demonstraram perfil similar de eficácia e segurança de emicizumabe;

- As 3 posologias de emicizumabe foram avaliadas (Q1W, Q2W, Q4W), com perfil similar de eficácia e segurança;

- Perfil de eficácia e segurança de emicizumabe demonstrado tanto em ambiente controlado (estudos clínicos) como em mundo real (estudos observacionais).

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta Robins-I (102). Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE (103). Considerando que todos os estudos incluídos são não randomizados, estes foram avaliados utilizando a ferramenta Robins-I e resultaram num risco médio de viés. A avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE (103) foi apresentada e os estudos incluídos na avaliação geraram uma certeza alta de evidência.

6.2 Caracterização dos estudos selecionados

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

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

No total, 55 Pacientes foram recrutados, incluindo um paciente com 9 dias de idade, pacientes não tratados previamente (PUPs) e pacientes minimamente tratados (MTPs) que completaram 52 semanas de profilaxia com emicizumabe, com duração mediana de tratamento de 100,3 semanas.

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

Com relação à segurança, nove participantes (16,4%) apresentaram ≥ 1 evento adverso relacionado a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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

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

O HOHOEMI foi um estudo clínico multicêntrico, aberto, não-randomizado que teve o objetivo de investigar a eficácia, segurança e farmacocinética de emicizumabe em pacientes pediátricos com idade inferior a 12 anos com HA grave sem inibidores do FVIII. O estudo avaliou dois esquemas posológicos de profilaxia com emicizumabe em 13 pacientes, o grupo A (n=6) recebeu 3 mg/kg a cada 2 semanas (Q2W) e grupo B (n=7) recebeu 6 mg/kg a cada 4 semanas (Q4W), conforme bula (10). Todos os pacientes receberam inicialmente 3 mg/kg nas primeiras quatro semanas de tratamento, conforme bula (10).

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

O tempo médio de acompanhamento do grupo A foi de 39,1 (36,4-40,3) semanas e do grupo B de 32,1 (24,1-36,4) semanas, sendo que todos os pacientes completaram pelo menos 24 semanas de tratamento com emicizumabe. Foram avaliados os seguintes desfechos: TSA, segurança e preferência dos cuidadores. A TSA para sangramentos tratados do grupo A foi de 1,3 (IC95% 0,6-2,9) e do grupo B de 0,7 (IC95%, 0,2-2,6). Do total de pacientes avaliados, 53,8% (n=7) não apresentaram sangramento que precisasse de tratamento e 92,3% (n=12) não apresentaram sangramentos espontâneos. Um paciente apresentou sangramento em articulação-alvo (joelho esquerdo) antes da inclusão no estudo e não apresentou novo sangramento na articulação durante o estudo.

Em relação aos achados de segurança, foram relatados 133 EAs, sendo que os mais frequentes foram contusão (n=10, 76,9%), nasofaringite (n=5, 38,5%), escoriação (n=4, 30,8%) e queda (n=4, 30,8%). Nenhum evento

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

relacionado a hipercoagulação como tromboembolismo (TE) ou microangiopatia trombótica (TMA) foram relatados durante o estudo, assim como não houve casos de reações de hipersensibilidade sistêmica. Nenhum dos 13 participantes apresentou anticorpo anti-emicizumabe. Dos 11 participantes examinados, nenhum apresentou anticorpos inibitórios do FVIII ou tiveram recaída do mesmo de forma clinicamente relevante durante o estudo. Apenas um EA (reação no local da injeção) foi considerado relacionado a emicizumabe pelo investigador.

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

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

Van der Zwet et al. (2024) conduziram um estudo multicêntrico prospectivo e observacional que coletou dados de 33 centros de tratamento de hemofilia em 19 países. Foram avaliados dados de 177 pacientes com HA extraídos do Registro PedNet (NCT02979119), destes 113 não tinham inibidores do FVIII. Do total de pacientes incluídos, 95% eram do perfil grave e, dos pacientes sem inibidores avaliados, 60% (68/113) deles estavam em profilaxia com concentrado de FVIII de meia-vida estendida antes de iniciar o tratamento com emicizumabe e 40% (45/113) com concentrado de FVIII de meia-vida padrão. Quanto à posologia, os pacientes receberam a dose de emicizumabe de acordo com a bula (10).

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

foi observada nos 22 pacientes tolerados após uma mediana de 1,2 ano (intervalo: 0,3–2,7) durante o tratamento com emicizumabe. Além disso, nenhum evento de microangiopatia trombótica ou tromboembólico foi relatado.

Na conclusão, os autores apontaram que, com 177 pacientes, este estudo relata a maior coorte pediátrica tratada com emicizumabe com dados coletados prospectivamente, incluindo 280 pacientes-anos de terapia com emicizumabe. A profilaxia com emicizumabe resultou em um tratamento seguro e com um controle de sangramento mais eficaz para pacientes sem inibidores do FVIII em comparação a profilaxia prévia com concentrado de FVIII.

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

McCary et al. (2020) conduziram um estudo observacional retrospectivo e prospectivo, multicêntrico em três centros de tratamento de hemofilia (Hospital Infantil da Filadélfia, Universidade Commonwealth da Virgínia e Hospital Nacional Infantil). Foram avaliados 93 pacientes com HA, sendo 90 destes graves (97%), 74 destes sem inibidores do FVIII (79%), e 64 pacientes sem inibidores (86%) haviam recebido tratamento prévio com concentrado de FVIII antes de iniciarem o tratamento com emicizumabe. A duração mediana do tratamento com emicizumabe foi de 35,4 semanas (para os pacientes sem inibidores) e a idade mediana dos pacientes foi de 8,8 anos (intervalo: 0,16-55). Todos os pacientes receberam 3,0 mg/kg semanalmente durante 4 doses de ataque, seguidas de doses semanais (Q1W), a cada duas semanas (Q2W) ou mensais (Q4W), conforme bula (10). Avaliando os pacientes pediátricos com HA <12 anos de idade sem inibidores, a TSA média de sangramentos tratados nesta coorte (49 pacientes) antes de emicizumabe foi de 1,1 (DP 1,7) em comparação com 0,30 (DP 0,7) pós-emicizumabe ($p < 0,008$), e a porcentagem de crianças (0 a 12 anos) com TSA=0 aumentou de 63% (31/49) para 92% (45/49) pós-emicizumabe ($p = 0,0005$).

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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

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

Todos os pacientes iniciaram o regime com emicizumabe 3 mg/kg uma vez por semana durante 4 semanas e, em seguida, receberam as doses de emicizumabe a cada 1, 2 ou 4 semanas, conforme bula (10). Após a mudança da profilaxia para emicizumabe, a TSA mediana mudou de 3 para 0, tanto na população total quanto no subgrupo com menos de 12 anos dos pacientes sem inibidores. E avaliando a população com zero sangramento, o resultado foi mais expressivo no subgrupo de pacientes menores de 12 anos, no qual 100% dos pacientes tiveram zero sangramento, contra 90% em todos os pacientes da coorte. Vale destacar que 2 pacientes sem inibidores iniciaram emicizumabe após caso de hemorragia intracraniana espontânea.

Com relação à segurança, avaliando todos os pacientes incluídos no estudo, nenhum dos 18 interrompeu emicizumabe. Eles não foram rastreados para anticorpos anti-emicizumabe conforme a prática clínica padrão. Não houve perda de eficácia clínica de emicizumabe como substituto clínico. Também não houve nenhum paciente que desenvolveu inibidores do FVIII enquanto recebia emicizumabe. Não houve EA de trombose venosa ou arterial, microangiopatia trombótica ou morte. Na conclusão, os autores apontaram que este estudo demonstrou a eficácia e segurança de emicizumabe semelhantes aos dos estudos clínicos, com proteção contra sangramentos em pacientes com HA sem inibidores, incluindo crianças com menos de 12 anos (idade mediana 7,9).

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

Levy-Mendelovich et al. (2024) conduziram um estudo observacional prospectivo em um único centro de Israel. Foram incluídos 27 bebês de até 1 ano de idade, com HA grave, sendo que 13 deles estão sendo descritos nesta análise por não possuírem inibidores do FVIII. Com relação à posologia, foram realizadas quatro doses de ataque semanais de 3 mg/kg, seguidas de doses de manutenção (Q1W - 1,5 mg/kg administrado uma vez por semana ou

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Q2W - 3 mg/kg aplicado a cada 2 semanas), conforme bula (10). Os pacientes tinham a opção de alternar entre regimes de tratamento semanais e quinzenais com base em suas preferências e após discussões com seu médico assistente.

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

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

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

Barg et al. (2020) conduziram um estudo observacional prospectivo em um único centro de Israel. Foram incluídas 40 crianças de até 18 anos com HA grave, sendo que 22 deles estão sendo descritos nesta análise por não possuírem inibidores do FVIII. Com relação à posologia, foram realizadas quatro injeções subcutâneas de carga de emicizumabe (3 mg/kg), seguidas de doses de manutenção semanais (Q1W, 1,5 mg/kg administrado uma vez por semana), conforme bula (10). Ao considerar apenas a população sem inibidores, a taxa de TSA reduziu de 2 (intervalo: 0-30, considerando todos os pacientes do estudo antes de iniciarem emicizumabe, n=40) para 1 (intervalo: 0-3, considerando apenas os pacientes sem inibidores após início do tratamento com emicizumabe).

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

Estudos complementares – Descrição detalhada dos estudos clínicos

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

O HAVEN 3 é um estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico e randomizado com 152 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia A grave e sem inibidores do FVIII em tratamento sob demanda ou profilático

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

com concentrado de FVIII, que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de emicizumabe. Do total, 89 pacientes que recebiam concentrado de FVIII sob demanda foram randomizados na proporção 2:2:1 para receber emicizumabe, uma vez por semana (Grupo A), duas vezes por semana (Grupo B) e no Grupo C, os pacientes não receberam nenhum tratamento profilático, apenas tratamento sob demanda. Os outros 63 pacientes foram incluídos no Grupo D pois haviam participado de um estudo não intervencional (NIS) antes do recrutamento e realizaram tratamento profilático com concentrado de FVIII adequadamente, conforme descrito por segundo Kruse-Jarres et al. (2019) (112). Vale destacar que durante este estudo NIS, 83,7% dos pacientes realizaram profilaxia com concentrado de FVIII de meia vida padrão (112). Após o início do estudo HAVEN 3, estes 63 pacientes migraram para o uso de emicizumabe uma vez por semana, possibilitando assim a comparação histórica de concentrado de FVIII e emicizumabe.

Todos os pacientes que receberam emicizumabe utilizaram a posologia 3 mg/kg uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas e, em seguida, receberam doses de manutenção, conforme bula (10). O desfecho primário do estudo foi a diferença na taxa de sangramentos tratados após 24 semanas de acompanhamento e os desfechos secundários foram eventos hemorrágicos tratados ou não tratados, eventos hemorrágicos espontâneos e articulares. Primeiramente, descreve-se a eficácia da profilaxia com emicizumabe comparada ao tratamento profilático anterior com concentrado de FVIII (Grupo D) em pacientes que haviam participado em um estudo não intervencional (NIS) antes do recrutamento. Somente os pacientes do NIS foram incluídos nessa comparação porque os dados sobre sangramento e tratamento foram coletados com o mesmo nível de granularidade usado no estudo HAVEN 3. Na análise intra-paciente, a profilaxia com emicizumabe resultou em uma redução estatisticamente significativa de 68% ($p < 0,0001$) na taxa de sangramentos tratados e em uma porcentagem maior de pacientes tiveram zero sangramento em comparação à profilaxia prévia com concentrado de FVIII. Nos Grupos A e B, destaca-se que os pacientes tratados com emicizumabe (Q1W e Q2W) tiveram uma taxa de sangramentos anualizada tratados de 1,5 e 1,3 (respectivamente), e quando avaliados os sangramentos espontâneos, articulares e nas articulações alvos tratados, essa taxa foi ainda menor. Por fim, destaca-se também o alto número de pacientes com zero sangramentos espontâneos tratados (66% no grupo A e 88% no grupo B), demonstrando o alto controle de eventos hemorrágicos graves dos pacientes tratados com emicizumabe.

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

Os autores concluíram que a administração de emicizumabe uma vez por semana ou a cada duas semanas esteve

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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

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

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

A TSA baseada em modelo (IC 95%) para sangramentos tratados foi de 1,0 (0,53-1,85) para o grupo A e 1,0 (0,50-1,84) para o grupo B, em comparação com 27,0 (13,29-54,91) para o grupo C. Portanto, foi observada uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante de 96% na TSA para hemorragias tratadas para ambos os esquemas de emicizumabe, semanal e a cada 4 semanas, em comparação com a ausência de profilaxia (ambos com $p < 0,0001$). Nos grupos A e B, 65,5% ($n = 19/29$) e 55,6% ($n = 15/27$) dos participantes tiveram zero sangramentos tratados, respectivamente, em comparação com 7,1% ($n = 1/14$) no grupo C. Emicizumabe apresentou um perfil de segurança consistente nos grupos que receberam o medicamento, com 38,6% dos participantes apresentando algum evento adverso relacionado ao tratamento (reação no local da injeção foi o evento adverso mais comuns relacionados a emicizumabe, 12,9% de todos os participantes tratados com emicizumabe; seguidos por aspartato aminotransferase (AST) elevado (8,6%), alanina aminotransferase (ALT) elevado (8,6%), tontura (4,3%) e dor de cabeça (4,3%)). Apenas quatro eventos adversos graves ocorreram (hemorragia abdominal, pancreatite, artralgia e exacerbação infecciosa de bronquiectasia), porém, nenhum deles foi relacionado ao tratamento.

Na conclusão, os autores comentam que o HAVEN 5 atingiu seu desfecho final primário de eficácia ao demonstrar um perfil geral de segurança favorável. A profilaxia com emicizumabe atingiu um controle de sangramento altamente eficaz com uma redução significativa no TSA tratado em comparação a nenhuma profilaxia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

em adultos e adolescentes com HA, independentemente do status do inibidor do FVIII. A profilaxia foi bem tolerada, sem fatalidades, evento tromboembólico, microangiopatia trombótica ou novos sinais de segurança.

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

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

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

O período mediano de avaliação de eficácia foi de 25,6 semanas. A TSA para os sangramentos tratados foi de 2,4 (baseada em modelo) e mediana foi zero. 56% Dos pacientes relataram zero sangramentos durante o período de análise, enquanto 90% tiveram entre zero e três episódios de sangramento.

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

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

Estudos complementares - Descrição detalhada dos estudos de mundo real

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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

Nas datas de corte do estudo (maio de 2022 para o HAVEN 3 e junho de 2022 para o HAVEN 4), 191 pacientes estavam recebendo emicizumabe, com um tempo médio de acompanhamento de 262,3 semanas no HAVEN 3 e 251,9 semanas no HAVEN 4. As TSAs baseadas em modelo (IC de 95%) para a população geral foram os seguintes: 1,4 (1,10-1,74) para sangramentos tratados, 0,9 (0,66-1,15) para sangramentos articulares tratados, 0,5 (0,35-0,71) para sangramentos em articulações-alvo tratados, 0,4 (0,33-0,60) para sangramentos espontâneos tratados e 2,1 (1,73-2,54) para todos os sangramentos.

Quando avaliados em períodos sucessivos de 24 semanas, a proporção de participantes com zero sangramentos tratados aumentou de 62,2% (117/188) nas semanas 1 a 24 para 78,8% (78/99) nas semanas 217 a 240. Com relação à segurança, os EAs mais comuns foram artralgia, reação no local da injeção, nasofaringite, dor de cabeça, infecção no trato respiratório superior, dor nas costas, influenza e dor nas extremidades.

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

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

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

Não houve desenvolvimento de inibidores do FVIII de novo relatados no HAVEN 3 ou 4. No momento do fim dos estudos primários (HAVEN 3 e 4), 8 (4,2%) participantes testaram positivo para ADAs nos 2 estudos, no entanto, todos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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

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

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

A TSA das crianças avaliadas neste estudo (com e sem inibidores do FVIII), no período anterior à profilaxia com emicizumabe foi de 4 (IQR: 1,75-7,25) e passou a 0,25 (IQR: 0-2) no período que utilizaram emicizumabe, resultando em uma redução de 93% de sangramentos, enquanto na população adulta passou de 6 (IQR: 4,5-13) para 0,5 (IQR: 0-2). Vale destacar que não houve diferença significativa entre pacientes com e sem inibidores do FVIII em relação à ocorrência de sangramento após tratamento com emicizumabe ($p = 0,417$ para crianças e $p = 0,702$ para adultos com TSA > 0). Com relação aos tipos de sangramentos, apenas 2 pacientes menores de 12 anos (3,4%) tiveram sangramentos espontâneos, 27 (46,6%) tiveram sangramentos traumáticos e 29 (50,0%) deles ficaram livres de sangramentos no período com emicizumabe.

Com relação à segurança, quatro pacientes apresentaram episódios de sangramento grave. Um paciente de 72 anos com HA grave apresentou um hematoma grave pós-traumático do músculo quadríceps, envolvendo uma pequena ruptura arterial. Outro paciente de 62 anos com vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentou uma costela fraturada com hemotórax após acidente automobilístico e necessitou de transfusões de hemácias com FVIII

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

concomitante por 3 dias, juntamente com profilaxia contínua com emicizumabe. Um bebê de 3 meses apresentou sangramento grave após circuncisão, pois não foi tratado com nenhuma terapia de reposição. Outro evento de sangramento grave infelizmente teve um resultado fatal em um bebê de 5 meses. Este bebê, diagnosticado com HA grave e inibidor de alta resposta (20 BU), iniciou a profilaxia com emicizumabe aos 2,5 meses de idade, após 20 dias de exposição ao FVIII, aplicado para sangramentos gastrointestinais repetidos desde a primeira semana de vida. Aos 4,5 meses, um coágulo na ponta de sua linha venosa central foi detectado por um ecocardiograma cardíaco. Heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi iniciada com cautela, porém, ele apresentou um grande hematoma retroperitoneal duas semanas depois e morreu apesar de uma tentativa de laparotomia de resgate e aplicação adicional de FVIIar. Como a família recusou uma autópsia, nenhum dado adicional pôde ser obtido.

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

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

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

Lambert et al. (2023) conduziram um estudo prospectivo e observacional de um centro de tratamento na Costa do Marfim. Foram incluídas 33 crianças com até 13 anos de idade e HA grave, sendo que 31 delas (94%) não possuíam inibidores do FVIII. Os dados foram coletados retrospectivamente 12 meses antes da inclusão e prospectivamente durante um período de acompanhamento de 12 meses. Quanto à posologia, pacientes receberam emicizumabe 3 mg/kg/semana durante 4 semanas, seguido de 6 mg/kg/28 dias (Q4W), conforme bula (10). No geral, 12 meses após o início de emicizumabe, foi observada uma redução de 99% nas taxas de sangramento, com um aumento de 18% para 100% dos meninos com zero sangramento articular espontâneo. Três meninos precisaram de uma única infusão de FVIII após um sangramento traumático.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

marfinenses com idade ≤ 13 anos identificadas com HA grave. Por fim, os autores concluíram que terapias de não substituição que já são acessíveis em países desenvolvidos podem potencialmente fornecer equidade no tratamento, modificando profunda e rapidamente a carga da hemofilia com um impacto ampliado em países de baixa renda.

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

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

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

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

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

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

Avaliando toda a população, os autores extraíram dados de TSA total, espontânea, traumática e articulares, sendo que em todas elas houve diferença estatisticamente significativa entre os períodos pré e pós o início da terapia com emicizumabe. Comparando os resultados antes e após o início de emicizumabe, 12 pacientes (92,3%)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

não apresentaram sangramentos após a transição para emicizumabe, sendo que houve um sangramento traumático em um paciente com emicizumabe.

Com relação à segurança, nenhum paciente desenvolveu trombose, microangiopatia trombótica, insuficiência renal, comprometimento da função hepática ou anormalidades na contagem sanguínea. Não foi necessária a interrupção do tratamento em nenhum paciente devido a efeitos colaterais. Além disso, os exames de acompanhamento (12 meses) não mostraram sinais de inibidores contra FVIII e não ocorreu sangramento. Em relação aos pacientes PUPs e MTPs, associa-se o fato de prevenção na formação de inibidores, situação bastante desafiadora com importante morbidade. Na conclusão, os autores apontaram que este estudo apresentou dados longitudinais sobre uma pequena coorte pediátrica, incluindo dois PUPs e três MTPs, que demonstrou que emicizumabe é seguro e eficaz em pacientes pediátricos sem inibidores.

Tabela 4-Principais características dos estudos incluídos

Autor/Ano	Tipo de publicação	N de pacientes	Possui comparador com FVIII?	Tempo de seguimento (mediana)	Faixa etária dos pacientes avaliados	Tipo da hemofilia (%)	Conclusão
Estudos clínicos							
Pipe 2024 (HAVEN 7) (9)	Estudo clínico fase 3b	55 sem inib. 100% do total	Não	101,9 semanas	≤12 meses	100% grave sem inib.	Emicizumabe é eficaz e bem tolerado em lactentes com HA grave sem inibidores do FVIII.
Shima 2019 (HOHOEMI) (89)	Estudo clínico	13 sem inib. 100% do total	Sim, histórico, intra-paciente	39,1 semanas	< 12 anos mediana coorte Q2W: 6.6 (1.5-10.7) mediana coorte Q4W: 4.1 (0.3-8.1)	100% grave sem inib.	Eficácia notável e segurança favorável dos regimes Q2W e Q4W de emicizumabe em crianças com hemofilia A grave sem inibidores. A exposição a emicizumabe observada neste estudo estava dentro da variabilidade observada nos estudos anteriores de adultos/adolescentes.
Estudos de mundo real							
Van der Zwet 2024 (PedNet) (104)	Prospectivo	113 sem inib. 64% do total	Sim, histórico	3anos todos pcts.	Mediana 8,6 anos P25-P75: 4,8-13,1 todos pcts.	95% grave todos pcts.	Este estudo mostrou melhor controle de sangramento em comparação ao tratamento anterior e um perfil de segurança favorável durante a terapia com emicizumabe em pacientes pediátricos com hemofilia A.
McCary 2020 (97)	Retrospectivo e prospectivo	74 sem inib. 80% do total	Sim, histórico	35,4 semanas sem inib.	Mediana 8,8 anos Intervalo: 0,16-55 sem inib.	96% grave todos pcts.	A experiência clínica favorável com emicizumabe em pacientes com HA é semelhante à relatada nos ensaios clínicos. Notavelmente, esta é a maior coorte de pacientes <12 anos sem inibidores tratados com emicizumabe.
Lee 2023 (105)	Retrospectivo	10 sem inib. 55% do total	Sim, histórico	21,5 meses todos pcts.	Mediana 7,9 anos IQR: 2-16,1 sem inib.	100% grave sem inib.	O estudo mostra que emicizumabe protege efetivamente contra sangramento em pacientes com hemofilia A sem inibidores, incluindo crianças menores de 12 anos, com redução na TSA.
Levy- Mendelovic h 2024 (106)	Prospectivo	13 sem inib. 48% do total	Sim, histórico	18,9 meses sem inib.	Mediana 6 meses IQR: 3,5-9,5 sem inib.	100% grave sem inib.	Após o início de emicizumabe, a mediana calculada da TSA diminuiu e nenhuma hemorragia intracraniana foi observada.
Barg 2020 (107)	Prospectivo	22 sem inib. 55% do total	Sim, histórico	27 semanas sem inib.	Mediana 5,5 anos intervalo: 0,15-18,5 todos pcts.	100% grave sem inib.	A profilaxia com emicizumabe foi segura e bem tolerada.

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

Tabela 5-Estudos complementares - Principais características

Autor/Ano	Tipo de publicação	N de pacientes	Possui compara do r com FVIII?	Tempo de seguimento (mediana)	Faixa etária dos pacientes avaliados	Tipo da hemofilia (%)	Conclusão
Estudos clínicos							
Mahlangu 2018 (HAVEN 3) (6)	Estudo clínico fase 3	152 sem inib. 100% do total	Sim, histórico	29,0 semanas	≥ 12 anos	100% grave	Em uma comparação intraindividual, a terapia com emicizumabe levou a uma taxa de sangramento significativamente menor do que a profilaxia anterior com fator VIII.
Yang 2022 (HAVEN 5) (87)	Estudo clínico fase 3	70 sem inib. 77% do total	Não	43,7 semanas	≥ 12 anos	95% grave	A profilaxia com emicizumabe alcançou um controle de sangramento altamente eficaz com uma redução significativa na TSA tratado em comparação a nenhuma profilaxia em adultos e adolescentes com hemofilia A.
Pipe 2019 (HAVEN 4) (86) coorte expansão	Estudo clínico fase 3	41 sem inib. 88% do total	Não	25,6 semanas	≥ 12 anos	98% grave	Emicizumabe administrado uma vez a cada 4 semanas demonstrou controle clinicamente significativo do sangramento, sendo bem tolerado.
Estudos de mundo real							
Mahlangu 2024 (34)	Estudo de extensão do HAVEN 3 e 4	191 sem inib. 100% do total	Não	248,1 semanas	≥ 12 anos	100% grave	Com quase 5 anos de acompanhamento entre os estudos HAVEN 3 e 4, é observado um controle do sangramento sem problemas na segurança da intervenção.
Barg 2021 (108)	Prospectivo	58 crianças sem inib. 60,3% das crianças sem inib.	Sim, histórico	67 semanas todos pcts.	Mediana 6 anos Subgrupo crianças, 6 0,3% sem inib.	100% grave todos pcts.	Os resultados do nosso estudo prospectivo longitudinal confirmaram a segurança e eficácia da profilaxia com emicizumabe em uma grande coorte de adultos e crianças com HA grave.
Lambert 2023 (109)	Prospectivo	31 sem inib. 94% do total	Sim, histórico	24 meses todos pcts.	Mediana 8 anos intervalo 2-13, todos pcts.	100% grave todos pcts.	Esses dados ilustram como terapias inovadoras e disruptivas de não substituição que já estão acessíveis em países desenvolvidos poderiam potencialmente fornecer equidade no atendimento ao modificar profunda e rapidamente a carga da hemofilia com um impacto ampliado em países de baixa renda.
Hassan 2022 (110)	Retrospectivo	49 sem inib. 90,2% do total	Sim, histórico	15,4 meses todos pcts.	Mediana 8,5 anos IQR 5.5-13.6, todos pcts.	100% grave todos pcts.	Poucos episódios de sangramento de escape foram relatados em PCHA com profilaxia com emicizumabe, e nenhum deles desenvolveu efeitos adversos associados à coagulação.
Glönnegger 2022 (111)	Retrospectivo	9 sem inib. 69% do total	Sim, histórico	23,8 meses todos pcts.	Mediana 5,3 anos. intervalo: 0,26-17,5 todos pc	92% grave todos pcts.	Este estudo atual fornece evidências adicionais sobre a eficácia e segurança de emicizumabe em 5 crianças < 3 anos de idade, dois PUPs (pacientes não tratados previamente) e um MTP (pacientes minimamente tratados). Os dados mostram que a TSA reduziu significativamente com emicizumabe.

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

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Pacientes com sangramentos

Ao todo, foram incluídos 15 estudos, dos quais foram separados em estudos base pois incluem pacientes entre 0 e 6 anos e nos quais é possível fazer a distinção de pacientes sem inibidores apenas e estudos complementares que não incluem pacientes entre 0 e 6 anos ou nos quais não é possível fazer a distinção de pacientes sem inibidores.

Dentre os principais achados destacam-se os estudos que incluíram braço comparador histórico com profilaxia com FVIII, que demonstraram o maior controle de sangramentos no braço emicizumabe (principalmente considerando os sangramentos graves). Os estudos de extensão, demonstrando a manutenção da eficácia e segurança de emicizumabe no longo prazo. Estudos com pacientes de diferentes perfis etários foram avaliados (lactentes ≤ 12 meses, crianças < 12 anos, jovens e adultos ≥ 12 anos) cujos resultados demonstraram perfil similar de eficácia e segurança de emicizumabe, e com pacientes com diferentes perfis de tratamentos prévios foram avaliados incluindo PUPs, MTPs ou que realizavam profilaxia com concentrado de FVIII anteriormente, cujos resultados demonstraram perfil similar de eficácia e segurança de emicizumabe.

Em relação aos estudos sem braço comparador, um estudo relatou melhora clinicamente significativa – com 54,5% dos pacientes apresentando nenhum sangramento quando tratados e 100% dos pacientes apresentando nenhum sangramento espontâneo, a TSA ficou em 0,4 (estudo HAVEN7)(9).

Os estudos que comparavam o emicizumabe com o FVIII foram divididos em estudos clínicos (um estudo) e de mundo real (cinco estudos). Dentre estas evidências, o estudo pivotal fase 3b (9) demonstrou que pacientes tratados com emicizumabe tiveram uma taxa de sangramentos anualizada (TSA) de 0,4, dos quais 100% de pacientes não tiveram sangramentos espontâneos tratados, 94,5% de pacientes não tiveram sangramentos tratados nas articulações e não houve casos de sangramentos intracranianos.

Como se observa na Tabela 6 e Tabela 7, o estudo fase 3 (6) avaliou pacientes com HA sem inibidores com ao menos 12 anos de idade, e identificou que o grupo que não realizou profilaxia teve uma TSA de 38,2, enquanto que o grupo tratado com emicizumabe tiveram uma TSA de 1,5 e 1,3 (Q1W e Q2W, respectivamente, $p < 0,001$). Além disso, houve uma queda na TSA de 68% dos pacientes tratados com emicizumabe vs. concentrado de FVIII (emicizumabe: 1,5; concentrado de FVIII: 4,8; $p < 0,001$).

Tabela 6- estudos base - principais resultados de eficácia.

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

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

Tabela 7- Estudos complementares - Principais resultados de eficácia.

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

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

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Principais resultados encontrados: taxas de sangramento (anual, articular, espontâneo), frequência de zero sangramento, EA (totais, severos, relacionados ao tratamento e reação local).

Barg e et al. 2020 (107) consideraram a profilaxia com emicizumabe bem tolerada, com relato apenas de reação no local da injeção como evento adverso, presente em 10% da coorte e não houve a necessidade de descontinuação da terapia. Não se apresentou diferença estatística entre os grupos pré e pós emicizumabe e tampouco houve comparação das taxas de eventos adversos com outros produtos de rFVIII.

Shima et al., 2019 (89) relataram um EA associado a reação no local da injeção. O estudo de McCary et al., 2020 (97) apresenta dados sobre reações locais.

Eventos adversos graves

Barg et al., 2020 (107) demonstram que houve diminuição nos parâmetros laboratoriais (tempo de geração de trombina e de tromboplastina parcial ativada) do potencial de risco de eventos trombóticos e microangiopatia trombótica.

Os valores para o tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) foram de 29 segundos na semana 2 de tratamento ($p=0,019$ comparado ao nível de pré-tratamento) e 23 segundos na semana 5 ($p=0,019$ comparado ao nível da semana 2). O aPTT correlacionou-se negativamente com os níveis de emicizumabe. Os valores de trombina endógena potencial (ETP) e altura do pico foram maiores para toda a coorte quando comparado ao pré-tratamento. Os valores para a semana 2 foram respectivamente 901 nM x min (IQR, 365-1249nM x min) ($P=0,017$) e 53 nM (IQR 21-78 nM) ($p=0,009$), e para semana 5 de tratamento 1016 nM x min (IQR, 754-1453 nM x min) e 64 nM (IQR, 35-100 nM) ($p<0,001$ para ambos). Ambos os parâmetros foram mais baixos quando comparados aos controles normais e foram menores quando testados em crianças com inibidores comparados às que não tinham.

A geração de trombina não diferiu entre as crianças que apresentaram episódios de sangramento e as que não tiveram nenhum. Este parâmetro, analisado em bebês menores de um ano, no início do estudo foi comparado com as coorte pediátrica mais velha antes e depois do uso do emicizumabe. A geração de trombina foi menor em bebês muito jovens antes e após o tratamento, e a diferença entre eles e as crianças mais velhas tornou-se estatisticamente significativa ($p=0,002$ para ETP e $p=0,006$ para altura de pico) após a conclusão do tratamento pós-carga (após dose de ataque), porém, deve-se interpretar esses resultados com cautela, visto que a ocorrência desses desfechos é rara na população estudada.

Shima e colaboradores, 2019 (89) não encontraram eventos tromboembólicos ou microangiopatia trombótica, e todos os pacientes testaram negativo para anticorpos anti-emicizumabe. McCary e colaboradores., 2020 (97) informam não descontinuidade do medicamento. Tampouco aconteceram eventos trombóticos ou mortes, ou desenvolvimento de novos inibidores para FVIII durante o tratamento com o emicizumabe (21,9 -75 semanas). Os pacientes não foram examinados quanto a anticorpos para o emicizumabe.

A Tabela 8 detalha a ocorrência e distribuição dos eventos adversos nos estudos.

Tabela 8-Eventos adversos relatados nos estudos

Autor, ano	Eventos mais comuns (% de pacientes, n)	EA grave (necessidade de hospitalização)
Pipe 2024 (HAVEN 7) (9)	Participantes com ≥ 1 EA grau ≥ 3 , N (%) 17 (30,9%) Participantes com ≥ 1 EA relacionado ao tratamento, * N (%) 9 (16,4%)	29,1% ¹
Shima 2019 (HOHOEMI) (89)	133 Eventos adversos (EAs). contusão (n=10, 76,9%), nasofaringite (n=5, 38,5%), escoriação (n=4, 30,8%) e queda (n=4, 30,8%).	-
Van der Zwet 2024 (104) Pacientes s/ inib.	5 eventos adversos (3% da coorte), sendo 1 caso de ADA (incidência de anticorpos neutralizantes, 0,4% da coorte).	Não relatado
McCary 2020 (97) Pacientes s/ inib.	-	Não relatado
Lee 2023 (105) Pacientes s/ inib.	-	Não relatado
Levy- Mendelovich 2024 (106) Pacientes s/ inib.	-	Não relatado
Barg 2020 (107)	Reação no local da injeção, 10% da coorte	Não avaliado
Mahlangu 2018 (HAVEN 3) (6) Pacientes s/ inib.	Reação no local da injeção, 10% da coorte	14 EA(não atribuído a tecnologia)
Yang 2022 (HAVEN 5) (87) 77% sem inib.	38,6% ea (reação no local da injeção)1 2,9% de participantes tratados com emicizumabe; seguidos por AST elevado (8,6%), ALT elevado (8,6%), tontura (4,3%) e dor de cabeça (4,3%).	Quatro eventos adversos graves ocorreram (hemorragia abdominal, pancreatite, artralgia e exacerbação infecciosa de bronquiectasia), nenhum foi relacionado ao tratamento.
Pipe 2019 (HAVEN 4) (86) 88% sem inib. coorte expansão		1 Evento adverso grave (rabdomiólise de grau 3) não relacionado a emicizumabe.
Mahlangu 2024 (34) Pacientes s/ inib.	EAs mais comuns foram artralgia, reação no local da injeção, nasofaringite, dor de cabeça, infecção no trato respiratório superior, dor nas costas, influenza e dor nas extremidades.	44 (23,0%) Relataram um evento adverso (EA) sério, nenhum foi relacionado a emicizumabe
Barg 2021 (108) 60,3% das crianças sem inib.		Quatro pacientes apresentaram episódios de sangramento grave.

Legenda: 1-não relacionado ao uso de emicizumabe

Mortalidade

Não foram relatados óbitos associados ao uso de emicizumabe.

6.5 Análise de risco de viés

Antes de iniciar a avaliação de risco, vale ressaltar que, a HA é uma doença rara que por si só implica em desafios de recrutamento de pacientes e de tamanho amostral. Além disso, para pediatria, há limitações éticas e regulatórias importantes, visto que estudos conduzidos na população adulta comprovam a redução nas suas taxas de sangramento (6,84), não sendo eticamente pertinente utilizar braços comparadores na população pediátrica. Especificamente para HA, o delineamento de comparação intraindividual é amplamente empregado, inclusive endossado pela comunidade médica e pelo próprio Food and Drug Administration (FDA), pois se trata de uma doença rara e que não tem progressão rápida, além de não apresentar efeito *carryover*, pois o concentrado de FVIII e agentes de *bypass* apresentam meia-vida

muito baixa, ou seja, é um delineamento que minimiza potenciais vieses de confusão (113). Nesse sentido, a magnitude e o tamanho de efeitos são parâmetros pertinentes para avaliação da eficácia de um medicamento frente às outras alternativas.

Desta maneira, considerando que todos os estudos incluídos não são randomizados, estes foram avaliados utilizando a ferramenta Robins-I e resultaram moderado risco de viés, conforme Figura 3.

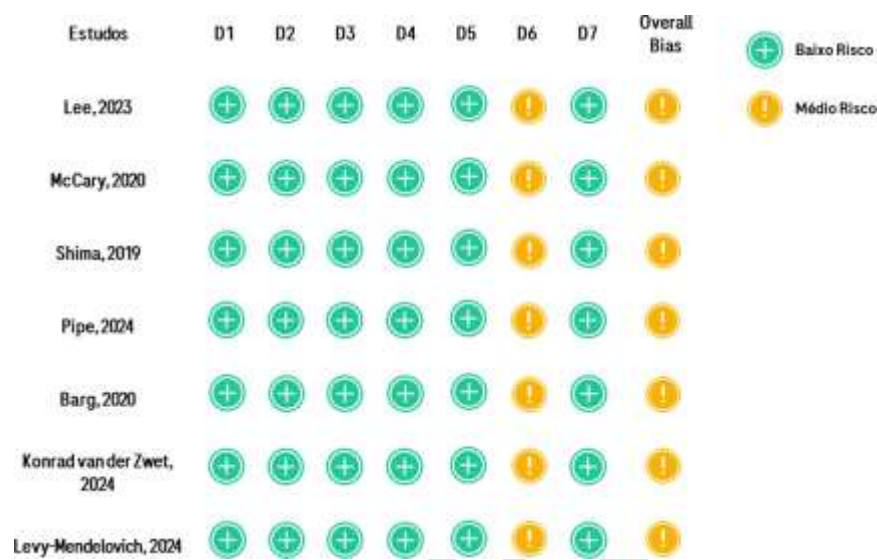


Figura 3 - Risco de viés dos estudos incluídos.
Legenda: Domínios: 1: Viés devido aos fatores confundidores; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvios das intervenções planejadas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na avaliação dos desfechos; D7: Viés de reporte seletivo. Fonte: Elaboração do demandante.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (103) é apresentada na **Tabela 9**, os estudos incluídos na avaliação geraram uma certeza alta de evidência.

Tabela 9 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática

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

¹Paciente antes do tratamento com emicizumabe apresentavam uma taxa de sangramento maior que 2 e com o uso do tratamento foi para 0. DP: Desvio padrão, IC: intervalo de confiança, IQR: Intervalo interquartil, TSA: Taxa de sangramento anual

6.7 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira apropriada, uma vez que houve um detalhamento adequado do comparador utilizado.

Em relação aos desfechos avaliados pelo demandante, destaca-se que a taxa anual de sangramento é um indicador crucial para o acompanhamento dos pacientes com hemofilia. A implementação da profilaxia, com a infusão regular de fator de coagulação, tem contribuído para reduzir os sangramentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O monitoramento dessa taxa é essencial para avaliar a eficácia da profilaxia e fazer ajustes adequados no tratamento, quando necessário.

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

Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas e suficientes, com estratégias de buscas adequadas. É importante mencionar que não houve restrição quanto ao idioma, mas aparentemente não houve na amplitude no formato de citação com inclusão de texto completo e resumo de congresso. Outro aspecto a ser mencionado foi a não realização de buscas de literatura cinzenta.

Em relação às ferramentas utilizadas para avaliação de risco de viés, considerou-se adequado o uso da ferramenta Robins-I, uma ferramenta que consegue abordar potenciais vieses relacionados à confusão e à seleção. Quanto à avaliação da certeza da evidência, a tabela GRADE é adequada.

Ao analisar os dossiês anteriores pode-se obter a seguinte informação:

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

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

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

Há de se ressaltar que os 15 estudos incluídos foram divididos em estudos base e complementares, e ainda estudos clínicos e de mundo real, assim ao observar os resultados atualizados, pode-se verificar que desde a última avaliação, novas evidências foram publicadas, como o estudo HAVEN 7 publicado por Pipe et al. (2024) (9), que demonstrou a eficácia e segurança de emicizumabe em pacientes com ≤ 12 meses de idade. Também os estudos Shima et al. (2019) (89), Kenet et al. (2021) (96), McCary et al. (2020) (97) e Pipe et al. (2019) (86) descrevem a eficácia e segurança de emicizumabe utilizando a posologia aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (10) e atualmente em uso no SUS (Q1W, Q2W e Q4W) (12,35).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de Markov. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde(114).

7.1 Análise da avaliação econômica

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a análise crítica.

Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas	emicizumabe (intervenção) e concentrado de FVIII (alfa octocogúe fator VIII de coagulação, comparador). A definição de alfa octocogúe fator VIII de coagulação como comparador se baseia no atual protocolo de profilaxia	Adequado
População em estudo	pacientes do sexo masculino com o diagnóstico de HA grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do FVIII. O modelo considerou o diagnóstico e o início do tratamento da HA ao nascimento dos pacientes.	Adequado (conforme bula)
Desfecho(s) de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade, Custo de tratamentos ao longo do tempo, Razão de custo-utilidade incremental (RCUI), Custo por sangramento evitado.	Adequado.
Horizonte temporal	horizonte temporal de toda a vida, considerando um horizonte de 90 anos, conforme tabela de expectativa de vida da população Brasileira	Incerto, ainda que não mude o resultado, não condiz com a expectativa de vida.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado

Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência	Utilidade	Adequado
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Literatura, Bula do medicamento. Tabela SIGTAP	Adequado
Unidade Monetária	R\$	Adequado
Método de Modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	quatro estados de saúde mutuamente exclusivos ("sem artropatia", "artropatia", "cirurgia" e "morte"), e simulou eventos como sangramentos de escape, eventos adversos graves e desenvolvimento de inibidores em ciclos sucessivos. todos os pacientes entram no modelo logo após o nascimento, sem a presença de inibidores, sem artropatia, iniciam profilaxia com emicizumabe ou concentrado de Fator VIII e são acompanhados ao longo de sua vida. Com o passar do tempo e de acordo com a TSA do paciente, estes podem desenvolver inibidores, necessitar cirurgia, hospitalizações ou progredir nos estados de saúde. Cada estado de saúde possui um custo e valor de utilidade associados; por outro lado, eventos adversos (EAs), manejo de sangramentos e hospitalização são modelados como eventos de saúde	Adequado conforme solicitação anterior
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística (tendo sido considerados aspectos associados aos cuidadores) e possíveis ADRs	Adequada

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria. Obs: o demandante apresentou ainda uma avaliação denominada de 'alternativa' na qual os níveis de microdistrofina medidos por Western Blot, se correlacionariam com desfechos clínicos de progressão de doença.

O demandante construiu um modelo de Markov, (**Figura 4**) com ciclos mensais, que seguiria a história natural da doença. Tendo escolhido como desfecho/resultado principal a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e adotando como desfechos secundários: Anos de vida ajustados pela qualidade, Custo de tratamentos ao longo do tempo, Razão de custo-utilidade incremental (RCUI), Custo por sangramento evitado.

Foi considerado no modelo, o horizonte de tempo de vida em linha com a expectativa de vida da população masculina brasileira segundo o IBGE (considerando 90 anos de acompanhamento). A nova estrutura foi desenvolvida com base no estudo de Zhou et al. (2020) (115) que descreveram um modelo que considera quatro estados de saúde mutuamente exclusivos ("sem artropatia", "artropatia", "cirurgia" e "morte"), e simulou eventos como sangramentos de escape, eventos adversos graves e desenvolvimento de inibidores em ciclos sucessivos.

Assim, na presente avaliação, todos os pacientes entram no modelo logo após o nascimento, sem a presença de inibidores, sem artropatia, iniciam profilaxia com emicizumabe ou concentrado de Fator VIII e são acompanhados ao longo de sua vida. Com o passar do tempo e de acordo com a TSA do paciente, estes podem desenvolver inibidores, necessitar cirurgia, hospitalizações ou progredir nos estados de saúde. Cada estado de saúde possui um custo e valor de utilidade

associados; por outro lado, eventos adversos (EAs), manejo de sangramentos e hospitalização são modelados como eventos de saúde

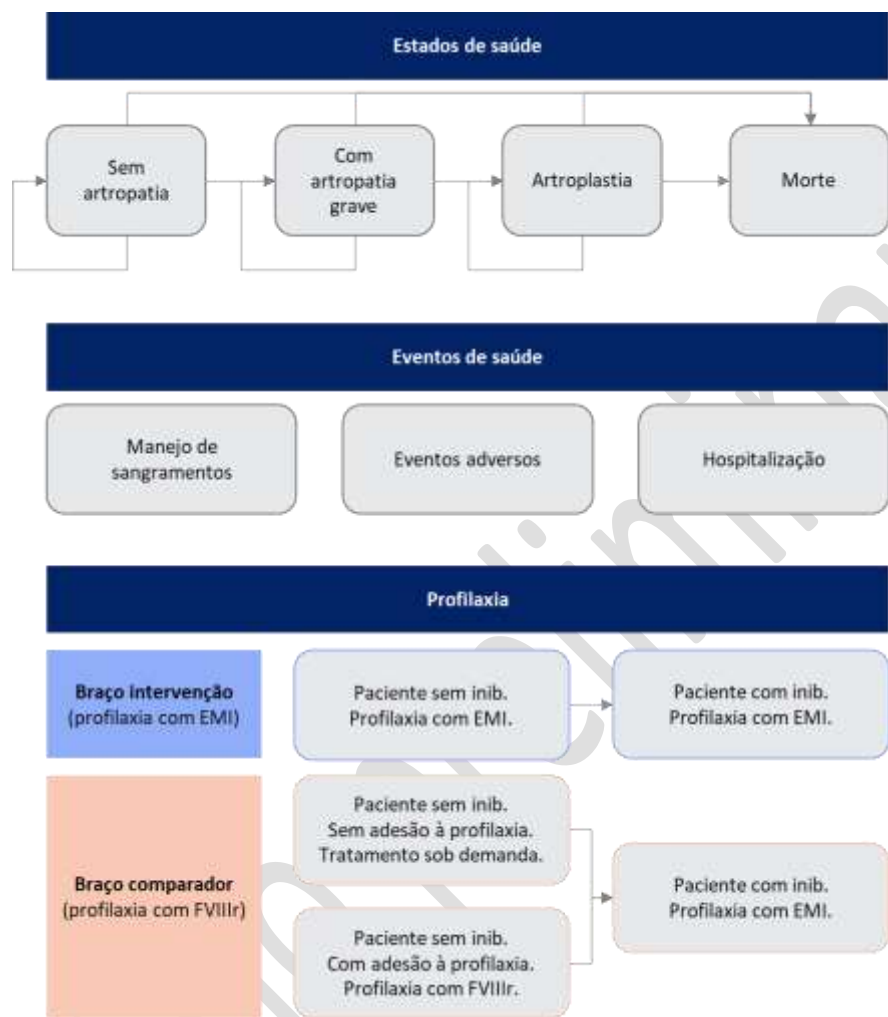


Figura 4. Modelo de Markov proposto pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante, página 85

7.1.1 Parâmetros clínicos do modelo

Os medicamentos avaliados variam de acordo com braço do modelo, situação do paciente quanto à presença de inibidores do FVIII e objetivo do tratamento (profilaxia ou manejo de sangramento). A **Tabela 10** demonstra os medicamentos utilizados em cada situação.

Tabela 10-Demonstrativo dos parâmetros de cada braço de avaliação

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

Braço comparador	inibidor			Protocolo de uso de emicizumabe (12)
	Paciente com inibidor	Profilaxia Manejo de sangramento	Emicizumabe Concentrado de FVIIar	

Fonte: Elaboração da empresa

7.1.2 Profilaxia, TSA e manejo de sangramento

A **Tabela 11** resume o regime de profilaxia adotado (por braço do modelo e perfil de paciente), a taxa de sangramentos anualizada correspondente e o regime de manejo de sangramento deste paciente.

Tabela 11- Tratamentos adotados por perfil de paciente

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

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

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

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

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

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

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

g. Bula do concentrado de FVIIar (118);

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

Fonte: Elaboração do demandante.

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

Uma publicação recente no contexto brasileiro estimou que a adesão ao tratamento profilático com concentrado de FVIII varia entre 25% e 72% (54), estes dados foram utilizados no modelo assumindo-se de maneira conservadora, que a proporção de pacientes que aderem à profilaxia com concentrado de FVIII começa na proporção

de adesão de 25% e aumenta linearmente ano a ano até atingir o máximo de 72% aos 18 anos de idade. Para profilaxia com emicizumabe, considera-se uma adesão de 100% dos pacientes, conforme observado nos estudos clínicos (9,34,104).

7.1.3 Surgimento de inibidores do FVIII

De acordo com as Diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) (18), os anticorpos inibidores do FVIII se desenvolvem com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% entre pacientes não tratados anteriormente para a HA, dos quais 79% ocorrem nas primeiras 20 exposições e o restante, 21%, nas primeiras 75 exposições. Desta maneira, o modelo assume que 30% dos pacientes avaliados desenvolvem inibidores ao FVIII após 75 exposições ao concentrado de FVIII. Após esse período não é mais considerado o desenvolvimento de inibidores do FVIII. O modelo adotou como referência os dados do estudo HAVEN 7 (9), que apontam que 3,6% dos pacientes desenvolvem inibidores do FVIII após uma média de 101,9 semanas de tratamento (1,95 anos).

Portanto, com base no recente protocolo publicado sobre os critérios de uso de emicizumabe para pacientes com inibidores do FVIII (12) e nos dados divulgados pela Federação Brasileira De Hemofilia (FBH) em 2024 (37), o modelo adotou a estimativa de que 89,05% dos pacientes que desenvolvem inibidores do FVIII terão título superior a 2 UB/mL e serão elegíveis para o tratamento com emicizumabe.

7.1.4 Estados de saúde

Artropatia grave

A artropatia é uma das principais causas de morbidade em pacientes com hemofilia (119,120). Para fins deste modelo, a presente análise visa estimar o tempo até a ocorrência de artropatia grave com base nos regimes terapêuticos, utilizando o TSA como parâmetro para cálculo do para o risco de progressão. Além disso, o presente modelo avalia que, do grupo de pacientes que desenvolvem artropatia, 20% destes seriam artropatias graves, utilizando como base o estudo Chang et al. (2017) (121). Sugerindo assim que, de um grupo de paciente com TSA de 23,3, 10% ($=50\% * 20\%$) desenvolveria artropatia grave após 139,8 sangramentos ($=23,3 * 6$).

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

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

Foi calculada a probabilidade anual de um paciente com artropatia grave necessitar de cirurgia, assumindo que 53,8% dos pacientes com artropatia grave eventualmente passarão por artroplastia, com base no estudo de Carroll et al. (2019) (65).

Mortalidade

No modelo, os pacientes estão em risco de mortalidade por todas as causas em todos os pontos temporais. As taxas de mortalidade são obtidas de estatísticas relacionadas à idade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e ajustadas com base na proporção entre homens e mulheres (117). No que diz respeito à mortalidade específica do modelo, considerou-se que os pacientes com adesão ao tratamento profilático com concentrado de FVIII apresentam um risco de mortalidade semelhante ao de indivíduos com hemofilia moderada/leve (1,19 vezes maior do que a taxa de mortalidade por todas as causas) (122). Em contraste, os pacientes sem adesão, devido à maior vulnerabilidade a episódios hemorrágicos, foram considerados como possuindo o risco integral de mortalidade observado em casos de hemofilia grave (2,69 vezes maior do que a taxa de mortalidade por todas as causas).

Utilidade

O estudo de Carroll et al. (2019) (65) avaliou utilidade com uma amostra de mundo real de pacientes com HA através da escala EQ-5D-3L, na qual 122 pacientes na França e 62 no Reino Unido completaram a pesquisa. A amostra combinada consistiu principalmente de pacientes com HA, com idade média de 41 anos, sendo que 70% apresentavam hemofilia grave e 56% estavam em profilaxia de longo prazo. Segundo os resultados do estudo, os preditores independentes de escores mais baixos de utilidade de saúde estavam ligados a: presença de mais de duas articulações-alvo, realização de cirurgia articular e o aumento da frequência de dor nas articulações. Assim, as utilidades dos estados de saúde do modelo foram baseadas neste estudo de Carroll et al. (2019) (65), sendo: sem artropatia: 0,85 (perfil “sem articulações alvo” do estudo); com artropatia: 0,43 (perfil “>2 articulações alvos” do estudo); e com artropatia operado: 0,54 (perfil “com cirurgia de articulação alvo” do estudo) (**Tabela 12**).

Tabela 12-Utilidades por estado de saúde

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

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

7.1.5 Eventos de saúde

Hospitalizações

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

Eventos adversos

A fim de contabilizar custos relevantes, somente os eventos adversos categorizados como grau 3 (ou mais) e eventos sérios tiveram seus custos considerados no modelo econômico. Assim, a probabilidade por ano desses eventos está mostrada na **Tabela 13**.

Tabela 13-Eventos adversos anualizado dos tratamentos incluídos

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

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

7.1.6 Avaliação de sangramentos evitados

Avaliando o comportamento de cada grupo de pacientes em sua respectiva estratégia terapêutica, calculou-se quantos sangramentos eram esperados caso estes realizassem o tratamento sob demanda, ou seja, com uma TSA equivalente de 27, a partir disso, foi-se analisado quantos sangramentos ocorreram em cada estratégia terapêutica segundo os cálculos do modelo, e então quantos sangramentos foram evitados. O resultado é demonstrado na **Tabela 14**.

Tabela 14-Análise de sangramentos evitados por estratégia terapêutica.

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

Observação: Uma diferença de 211 de sangramentos potenciais é identificada entre as estratégias terapêuticas pois o modelo adotou uma maior taxa de mortalidade em pacientes tratados com concentrado de FVIII,

Fonte: Elaboração do demandante

7.1.7 Parâmetros de custo do modelo

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

7.1.8 Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)

Foi assumido que as profilaxias serão administradas durante todo o horizonte temporal, sem considerar interrupções, trocas (por preferência) ou descontinuação dos tratamentos. Para o cálculo dos custos, o modelo considerou o peso corporal mediano por faixa etária de acordo com dados do IBGE para o cálculo das doses médias esperadas, considerando que todos os tratamentos comparados apresentam doses calculadas pelo peso. Os custos dos medicamentos são apresentados na **Tabela 15**, além disso é apresentado na **Tabela 16** o custo médio anuais de um paciente de 16 kg para exemplificação.

Tabela 15-Custos unitários dos medicamentos utilizados no modelo

Medicamento	Preço	Fonte
Emicizumabe ^a (braço comparador, profilaxia para pacientes com inibidores)	R\$ 237,54/mg	Preço vigente segundo: Contrato Nº 317/2024 - Processo nº 25000.037987/2024-24 (35)
Emicizumabe ^a (braço intervenção, profilaxia de pacientes com e sem inibidores)	R\$ 188,84/mg	Preço proposto para incorporação
Concentrado de Fator VIII de coagulação recombinante	R\$ 0,76/UI	Contrato Nº 9/2024. Processo nº 25000.126400/2023-70 - 2º termo aditivo (125) ^c
Concentrado de fator VII ativado recombinante (FVIIar)	R\$ 2,52/mcgb	Contrato Nº 217/2023. Processo nº 25000.039374/2023-412 (126)

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

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

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

Fonte: Elaboração do demandante.

Tabela 16-Custo médio anual por paciente com 16 kg para exemplificação

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

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

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

c. Peso médio equivalente a um paciente de 3 anos de idade para exemplificação (17). Fonte: Elaboração do demandante.

Custos de artroplastia e hospitalizações

Os custos com artroplastias e hospitalizações foram estimados a partir do SIGTAP (127). Sendo que o custo de artroplastia considerou a soma dos procedimentos preconizados para artroplastia total de joelho na Portaria nº 503, de 08 de março de 2017 (128), resultando em R\$ 11.226,00. Já para hospitalização foi considerado o valor do procedimento 03.03.02.007-5 - tratamento de hemofilias, cujo valor de reembolso é R\$ 929,05 (127). Além disso, o estudo de Kim et al. (2021) (74) reportou a média de UI de concentrado de FVIII utilizada durante as hospitalizações e cirurgias para pacientes com HA que são submetidos a esses eventos, sendo respectivamente, 334 UI/kg e 541,7 UI/kg. Tais valores foram considerados na precificação da hospitalização e da cirurgia, conforme demonstrado na **Tabela 17**.

Tabela 17-Descrição dos procedimentos e custos unitários

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

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

Custos relacionados a eventos adversos

Com base nos EAs citados a incidência de eventos adversos foi anualizada e os custos foram estimados considerando o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (127). A **Tabela 18** apresenta os valores de reembolso e frequência anual de cada EA considerado.

Tabela 18-Valores de reembolso e frequência anual de eventos adversos

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

Fonte: SIGTAP 2025 (127).

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

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

7.1.9 Resultados

No caso-base, o custo total para profilaxia com emicizumabe e concentrado de FVIII ao longo do horizonte de tempo foi de R\$ 13.367.355 e R\$ 6.763.779, respectivamente. O ganho incremental de AVAQ foi de 3,85 para emicizumabe, em relação a profilaxia com concentrado de FVIII, resultando em uma relação de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 1.716.401,00/AVAQ (**Tabela 19**). Desta forma, emicizumabe apresentou maior custo de tratamento associado à maior ganho em saúde.

Tabela 19 - Avaliação de custo-utilidade incremental do emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII

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

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

As tabelas 20 e 21 apresentam os custos desagregados e os desfechos de saúde desagregados na análise de caso base.

Tabela 20 - Custos desagregados na análise do caso base

Comparador	Emicizumabe (R\$)	Concentrado de FVIII (R\$)
Profilaxia com medicamento	13.284.090,00	1.895.077,00
Profilaxia com EMI pós concentrado de FVIII (paciente com inibidor)	n/a	4.332.305,00
Cirurgia	243,00	1.639,00
Hospitalização	0,00	24.422,00
Manejo de sangramento s/ inibidor	74.342,00	442.140,00
Manejo de sangramento c/ inibidor	5.847,00	66.112,00
Paciente sem inibidor EA	2.833,00	2.085,00
Total	13.367.355,00	6.763.779,00

EAs, eventos adversos. Fonte: Elaboração do demandante.

Tabela 21 - Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.

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

Fonte: Elaboração do demandante.

Análise de custo por sangramento evitado

Foi realizada uma análise adicional de custo por sangramento evitado. Dessa maneira, avaliando os sangramentos potenciais dos pacientes, os sangramentos ocorridos em cada estratégia terapêutica e seus custos envolvidos, a presente análise resultou numa redução de R\$ 36,00 do custo por sangramento evitado adotando-se a profilaxia com emicizumabe vs. tratamento sob demanda, em comparação com profilaxia com concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda (**Tabela 22**).

Tabela 22-Resultados da análise de custo por sangramento evitado.

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

Fonte: Elaboração do demandante.

Análise de sensibilidade determinística

Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados no diagrama de tornado para a comparação entre emicizumabe e concentrado de FVIII (**Figura 5**).

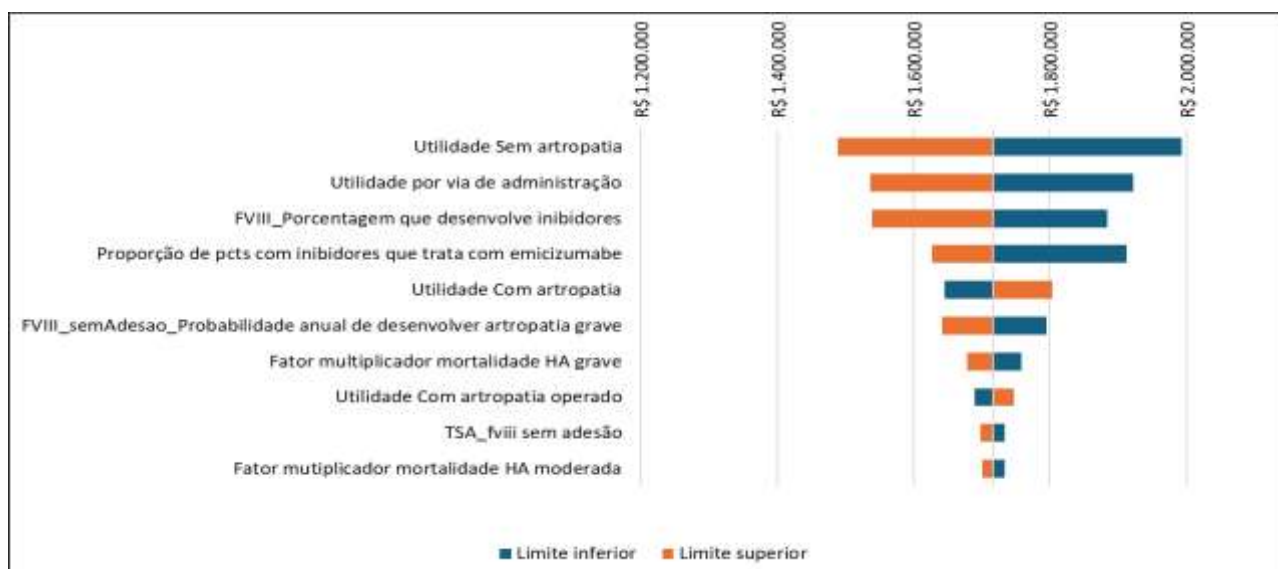


Figura 5-Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado. TSA, taxa de sangramento anualizado.

Fonte: Elaboração do demandante

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que, em 1.000 iterações do modelo, a RCUI média para emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII foi de R\$ 1.712.464 (limite superior, R\$ 2.469.663; limite inferior, R\$ 1.166.686) por AVAQ ganho, com base em um custo incremental positivo de R\$ 6.601.222 (limite superior, R\$ 7.922.234; limite inferior, R\$ 5.227.300) e AVAQ ganhos incrementais de 3,85 (limite superior, 3,21; limite inferior, 4,48) (Figura 6).

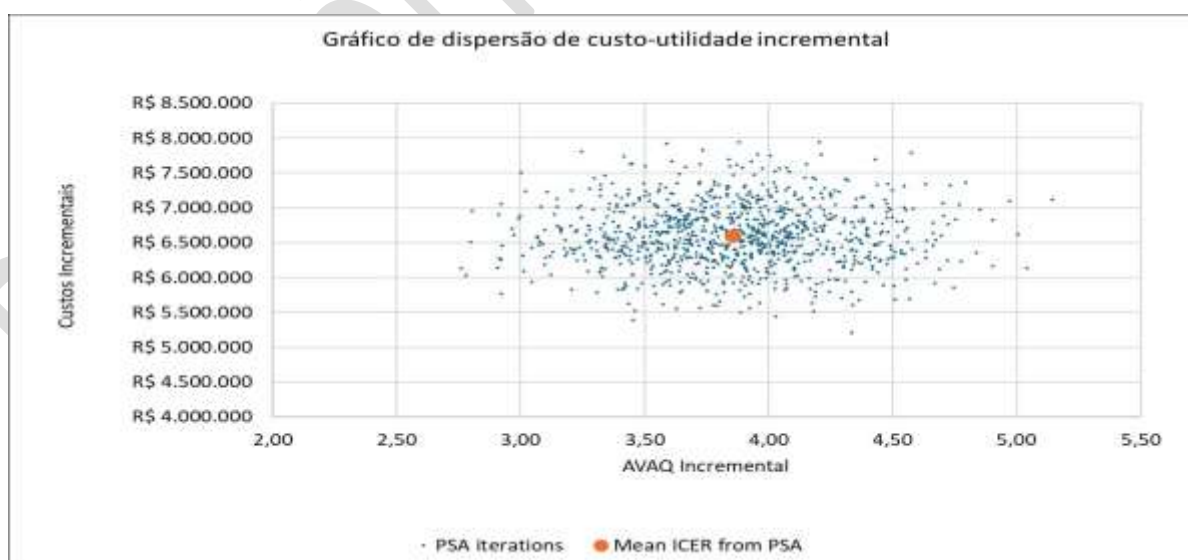


Figura 6-Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.

Fonte: Elaboração do demandante.

7.1.10 Avaliação crítica do estudo de avaliação econômica

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

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

Há de se destacar, na apresentação do demandante a seguinte frase: *“O estudo de Carroll et al. (2019) (65) avaliou utilidade com uma **amostra de mundo real** de pacientes com Hemofilia A através da escala EQ-5D-3L, na qual 122 pacientes na **França** e 62 no **Reino Unido** completaram a pesquisa. A amostra combinada consistiu principalmente de pacientes com hemofilia A, com **idade média de 41 anos**, sendo que 70% apresentavam hemofilia grave e 56% estavam em profilaxia de longo prazo”*.

Assim, devemos salientar que a busca constante nas avaliações econômicas visando dar suporte aos gestores para a tomada de decisão, buscam sempre minimizar as incertezas, logo, pode-se observar que o valor para as utilidades que foram utilizadas nas análises, possuem alto grau de incerteza, quer seja pelo fato de usar um trabalho de 2019 sem avaliação prévia da qualidade do mesmo, mas também pelo fato da população estudada não refletir a pretensão submetida.

Sem dúvidas que a metodologia possui limitações para a quantificação do impacto da enfermidade no contexto de doenças raras e em pacientes pediátricos, com poucas publicações relacionadas.

Logo, o demandante sugeriu no documento a inserção de novas metodologias para refletir o impacto das doenças raras nos pacientes e seus cuidadores, e novas maneiras de avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde pediátrica, apresentando assim uma análise adicional de custo por sangramento evitado, que avaliou mais diretamente o benefício de cada estratégia terapêutica a este subgrupo de pacientes. Tal avaliação considerou os sangramentos potenciais dos pacientes, os sangramentos ocorridos em cada estratégia terapêutica e seus custos envolvidos, resultando assim numa redução de R\$ 36,00 do custo por sangramento evitado adotando-se a profilaxia com emicizumabe vs. tratamento sob demanda, em comparação com profilaxia com concentrado de FVIII vs. tratamento sob demanda.

Em síntese, ainda que o modelo apresentado tenha sido construído obedecendo a aspectos metodologicamente adequados, sua grande fragilidade vem dos pressupostos que o regem, que criaram o nível de incerteza de nota sobre os resultados apresentados, entretanto quando comparados aos relatórios anteriores submetidos, tal resultado não era um ponto de inflexão para não incorporação.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Foi elaborado pelo demandante uma Análise Impacto Orçamentário (AIO), de acordo com as diretrizes específicas do MS. Para pacientes que atenderiam aos critérios de elegibilidade em 2025.

Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Emicizumabe	Adequado
Opções de tratamento	Tratamento atual de profilaxia com reposição do concentrado de FVIII (alfa octocogúe fator VIII de coagulação)	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Taxa de sangramentos anualizada Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)	Adequado
Moeda	Real (R\$)	Adequado
Tipo de modelo	N/A	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise determinística	Adequado

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria

7.2.1 População alvo (população elegível)

Para a análise de impacto orçamentário considera-se que em 2024 existam 615 pacientes na indicação proposta, representando 5,2% da população geral com hemofilia A. Estes 615 pacientes foram então distribuídos dentre as faixas etárias de 0 a 6 anos de idade, de acordo com o relatório Coagulopatias 2024 (16) e os dados populacionais de homens descritos pelo IBGE 2024 (43). A partir população alvo estimada para 2024, foi necessário projetar essa população para o ano de 2026 (primeiro ano avaliado no modelo). Para isso foram utilizados os relatórios Webcoagulopatias de 2019 a 2023 (16,44–47), nos quais calculou-se o crescimento médio anual de 1,8% de pacientes com hemofilia A no Brasil. Tal taxa de

crescimento foi aplicada na população de 2024, resultando em 637 pacientes potenciais em 2026, sendo projetado um modelo de entrada de novos pacientes conforme a **Tabela 23**.

Tabela 23-Projeção populacional em 5 anos.

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

Fonte: Elaboração do demandante.

7.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada foi o uso com tratamento atual de profilaxia com reposição do concentrado de FVIII (alfa-2-glicoproteína de coagulação).

7.2.4 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos.

7.2.5 Custos

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

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

7.2.6 Análise de Sensibilidade

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

7.2.7 Cenários adotados e Resultados

O demandante construiu apenas 1 cenário: um correspondente à situação atual (0% de uso da tecnologia demandada) e outro no qual o acesso ao tratamento se iniciaria em 70% da população alvo, aumentando progressivamente (**Tabela 24**). Assim como no modelo de custo-utilidade e com base em Schneider et al. (2024) (54), projeta-se que parte da população não terá adesão à profilaxia com concentrado de FVIII. Como o modelo de impacto orçamentário avalia um horizonte de tempo de 5 anos, adotou-se a taxa constante de 41% dos pacientes com adesão à profilaxia com concentrado de FVIII ao longo do modelo, com base na estimativa adotada para pacientes de 6 anos do modelo de custo-utilidade.

Tabela 24. Taxa de distribuição dos pacientes nos cenários sem e com emicizumabe profilático

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

Fonte: Elaboração do demandante

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

Tabela 25-Resultados da AIO realizada pelo demandante (em R\$ milhões)

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

Fonte: Dossiê do demandante

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

7.2.8 Análise de cenário alternativo (AMPLO)

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

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

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

maneira mais ampla no orçamento do Ministério da Saúde, vale destacar que esta população só será considerada no “Caso amplo”. Desta maneira, projeta-se que em 2024, existam 636 pacientes elegíveis ao tratamento com emicizumabe no Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (12), conforme demonstrado na

Tabela 26.

Tabela 26- Projeção de pacientes em tratamento com emicizumabe em 2024

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

a. Federação Brasileira De Hemofilia (FBH) em2024 (37),

Desta maneira, a Tabela 27 apresenta a projeção de pacientes avaliada no caso amplo.

Tabela 27-Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto

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

* Considerado apenas no caso amplo, ou seja, inclui pacientes com inibidores no ano 0, tratados pelo protocolo vigente

(12). Fonte: dossiê.

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

Tal resultado ocorre, pois, a proposta presente no dossiê se estenderá aos pacientes com inibidores que já

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

Tabela 28-Resultados do caso amplo (em R\$ milhões)

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

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

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

Fonte: Elaboração do demandante.

7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário

A AIO realizada pelo demandante avaliou o impacto orçamentário da incorporação de emicizumabe no tratamento profilático de pacientes com HA grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento e seguiu os princípios preconizados na diretriz específica do MS. Tendo sido considerada, a partir de uma abordagem crítica, sem inconsistências, problemas ou uso de ilações. A incorporação de emicizumabe profilático na presente proposta gera um impacto no orçamento de aproximadamente R\$ 81 milhões no 1º ano e de aproximadamente R\$ 144 milhões no 5º ano, acumulando R\$ 526 milhões ao longo de 5 anos.

O fabricante também realizou, ainda que não seja o escopo da submissão, uma análise mais ampla, considerando o impacto total da proposta ofertada no orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, uma vez que, a condição comercial descrita neste dossiê abrangerá também os pacientes com inibidores em tratamento pelo Protocolo de Uso vigente (Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (12)). Desta forma, considerando que toda a população que terá indicação ao emicizumabe

desfrutará da mesma condição comercial (ou seja, os pacientes da indicação pleiteada e aqueles da indicação já incorporada (12)), a presente proposta representa uma oportunidade de economia ao longo de 5 anos, iniciando em R\$ 38 milhões no 1º ano (-6% vs. cenário atual), até R\$ 26 milhões no 5º ano (- 3% vs. cenário atual), acumulando R\$ 204 milhões ao longo de 5 anos (-5% vs. cenário atual).

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

Não há outros aspectos relevantes que possam ser mencionados em relação à construção e realização do AIO.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. A busca foi realizada em março de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 D66, fases de estudo 2,3,4 (131)
- (2) ClinicalTrials: *Hemophilia A | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | 0 Months to 6 Years old | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* (132)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Factor VIII deficiency) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("severe")* (133)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (134, 135, 136)

Foram excluídas as tecnologias alfadamoctocogue pegol, alfaruriococogue pegol e fator VIII recombinante, tendo em vista que as tecnologias estão incorporadas ao SUS para tratamento e profilaxia de Hemofilia A (137).

Cabe informar que diante da escassez de dados específicos para a população que tenha iniciado o tratamento aos 6 anos de idade, optou-se por fazer a busca ampla, sem limitar a idade de início do tratamento.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se 10 tecnologias para compor o esquema terapêutico para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII. (**Quadro 6**).

Quadro 6-Medicamentos potenciais para o tratamento da hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Valoctogene roxaprovec	Sorotipo 5 do vírus adeno-associado (AAV5)	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2024) FDA Registrado (2023) EMA Registrado (2022)	-
Alfaefanesoctocog	Modulador de FVIII	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA Registrado (2023) EMA Registrado (2024)	NICE: recomendação favorável CAD-AMC: recomendação favorável
Concizumabe	Inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA e EMA Registrado (2024)	-
Eptacog beta	Agonista do fator VII ativado de coagulação	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA Registrado (2020) EMA Registrado (2022)	-
Marstacimab (PF-06741086)	Inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA e EMA Registrado (2024)	-
Denecimig (Min-8)	Antagonista de fatores IX e X da coagulação	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro	-
Giroctogene fitelparovec	Vírus adeno-associado recombinante (AAV) 2/6	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro	-
Fitusiran	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	Fase 3	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2025) Sem registro	-
Asc-618	Vetor de vírus adenoassociado (AAV) recombinante sorotipo 8 (RAAV2/8)	Intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro	-

Nxt-007	Anticorpo monoclonal biespecífico anti-FIXa/FX que imita a função do fator VIII	Intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA Sem registro	-
---------	---	-------------	--------	-----------------------------------	---

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA-AMC - Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada

O valoctogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ; BMN 270) é uma terapia gênica em investigação, mediada por AAV5 que codifica FVIII com domínio B humano deletado (hFVIII-SQ) para o tratamento de HA (133). No FDA, o medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave (deficiência congênita do fator VIII (FVIII) com atividade do FVIII < 1 UI/dl) sem anticorpos para o vírus adeno-associado sorotipo 5 (AAV5) detectados por um teste aprovado pela FDA (136). Na EMA, o medicamento é indicado para o tratamento de hemofilia A grave (deficiência congênita do fator VIII) em pacientes adultos sem histórico de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detectáveis para AAV5. Já na Anvisa, o produto foi registrado em março de 2024 e é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave que não possuem histórico de inibidores do fator VIII e nem anticorpos detectáveis contra o vírus adenoassociado do sorotipo 5 (AAV5).

O alfaefanesoctocogue (rFVIIIc-VWF-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 (3). Esse medicamento obteve registro no FDA em fevereiro de 2023, indicado para adultos e crianças (sem restrição de faixa etária) para profilaxia, tratamento sob demanda e controle de episódios hemorrágicos e para manejo perioperatório de sangramento (136). No EMA, foi designado como medicamento órfão e foi autorizado para tratamento e profilaxia em pacientes com Hemofilia A (135). Neste ano, ganhou recomendação favorável no NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e no CDA-AMC (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) (138, 139).

O anticorpo monoclonal IgG4 concizumabe previne a inibição do FXa e promove a coagulação sanguínea, sendo utilizado para o tratamento da hemofilia A (133). Em dezembro de 2024, o medicamento foi aprovado no FDA e na EMA em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A ou B com inibidores para profilaxia para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento (135, 136).

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 (133). Na EMA, está indicado para utilização em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos nos seguintes grupos de doentes: a) em pacientes com hemofilia congênita com inibidores de alta resposta aos fatores de coagulação VIII ou IX (ou seja, 15 Unidades Bethesda (BU)); b) em pacientes com hemofilia congênita com inibidores de baixo título (BU <5), mas com expectativa de resposta anamnésica alta à administração de fator VIII ou fator IX ou refratária ao aumento da dose de FVIII ou FIX (135). 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 (136).

O anticorpo monoclonal IgG4 marstacimab é um inibidor da via do fator tissular (TFPI), administrado por via subcutânea (133). Em outubro de 2024, o FDA aprovou a tecnologia para o tratamento profilático de adultos e pacientes pediátricos com 12 anos ou mais com hemofilia A sem inibidores do fator VIII (136). Já na EMA, o medicamento é indicado para o tratamento profilático de episódios hemorrágicos em pacientes com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 35 kg com hemofilia A grave (deficiência congênita do fator VIII, FVIII <1%) sem inibidores do FVIII (135).

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 (132).

O giroctogene fitelparvovec é um vetor rAAV6 hepatotrópico que carrega um gene F8 com domínio B deletado, administrado por meio de uma única infusão intravenosa. A terapia tem como objetivo fornecer uma cópia funcional do gene F8 ao fígado para que as células hepáticas possam começar a produzir o fator de coagulação FVIII funcional (133). Um estudo de fase III (NCT05568719) está em andamento para avaliar a segurança e eficácia do produto de terapia gênica com previsão de conclusão em setembro de 2024 (132).

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 dose mensal do medicamento por via subcutânea (132, 133).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

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

Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada 2020 (CDA-AMC, Canadá): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (25).

National Health Service 2019 (NHS, UK): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (26,27).

Medical Services Advisory Committee 2019 (MSAC, Austrália): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave e moderada sem inibidores (28).

Haute Autorité de Santé 2019 (HAS, França): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave e moderada (FVIII $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$) com fenótipo hemorrágico grave sem inibidores (29,30).

Pharmac 2023 (Nova Zelândia): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (31).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2020 (AEMPS, Espanha): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (32).

Diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) para o manejo da hemofilia - Recomendação 6.5.1: “Para pacientes com hemofilia A com fenótipo de sangramento grave sem inibidores, a profilaxia com emicizumabe evitará hemartrose, sangramento espontâneo e de escape” (18).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Comparado à última avaliação realizada em 2023 (1), o presente dossiê traz uma nova proposta comercial, uma nova população pleiteada, novos estudos incluídos e modelos econômicos reformulados com parâmetros que refletem a realidade brasileira. A proposta de submissão de emicizumabe para pacientes sem inibidores foi reestruturada levando em conta a última avaliação da Conitec (1) e as principais necessidades levantadas pelos atores envolvidos no cuidado da HA.

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

A tecnologia apresentou ganhos nos quesitos eficácia no controle de sangramentos, redução de desenvolvimento inibidores, óbitos, artropatia, hospitalizações e cirurgias; além de favorecer a melhor adesão ao tratamento e uma melhor qualidade de vida, quando comparado com a profilaxia com concentrado de FVIII. Como resultado, o presente modelo apresentou a uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 1.716.401/AVAQ da incorporação de emicizumabe quando comparado ao concentrado de FVIII.

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 35/2025 esteve aberta de entre 1º e 10 de abril de 2025. 11 pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e gravação enviada para todos os inscritos.

A representante titular relatou que seu filho, hoje com oito meses, possui hemofilia A grave, sendo o primeiro caso da doença ocorrido em sua família. Os sintomas tiveram início desde o primeiro dia de vida, quando o bebê recebeu a vacina contra hepatite B e aparentou sofrer uma dor incomum, à qual a pediatra atribuiu a um erro de aplicação. Quatro dias após o nascimento foi feita uma punção para realizar o teste do pezinho, mas o bebê apresentou uma dor muito forte no braço, que logo depois ficou inchado e roxo. O quadro foi piorando, alguns exames foram realizados e um deles indicou alteração no tempo de coagulação. Com isso o bebê foi encaminhado para a UTI. Os médicos suspeitaram de síndrome compartimental e de hemorragia intracraniana, com temor da instalação de sequelas físicas e cognitivas. Foi feita aplicação de plasma para sanar o quadro e o acesso só foi possível por meio de uma veia situada no pé do bebê.

A representante titular relatou que foram encaminhados para um hemocentro situado em outra cidade, onde receberam algumas caixas de fator VIII e orientações sobre a utilização. Ela prosseguiu ponderando que usar o fator VIII com frequência envolveria o risco sucessivo de ocorrer a arrebentação de veias, devido ao volume do medicamento e à dificuldade de acesso, além de implicar uma busca contínua por veias alternativas. Neste sentido, cogitou-se usar, por exemplo, uma veia no couro cabeludo. Ela também recebeu a sugestão de colocar um acesso no coração da criança. No retorno à cidade onde reside, foi a um hospital buscar ajuda especializada para aplicar o fator VIII, mas se deparou com a recusa por parte de profissionais, por receio de as veias do bebê sofrerem danos no decurso da aplicação.

Informou que ficou muito apreensiva com toda a situação e continuou seu relato dizendo que o hemocentro ficava longe de sua casa. Prosseguiu explicando que necessitava que o fator VIII fosse aplicado, de forma profilática, para seu bebê poder receber outras vacinas e que a ida constante ao hemocentro inviabilizaria sua permanência no trabalho. Uma hematologista pediátrica receitou então o emicizumabe.

Contou que ouviu histórias animadoras sobre o medicamento, conversou com especialistas, leu estudos e buscou o máximo possível de informações. Constatou que seriam necessárias menos aplicações, em comparação ao fator VIII, para realizar as profilaxias. Com isso, resolveu comprar o medicamento. O bebê tinha cerca de três meses quando iniciou o uso emicizumabe, cuja primeira aplicação foi feita no hemocentro. Após as doses iniciais, chamadas “de ataque”, o bebê foi liberado para tomar as vacinas e com isso foi possível iniciar contato com o irmão mais velho, de dois anos, algo que era evitado por medo da ocorrência de movimentos bruscos que pudessem resultar em hematomas ou provocar sangramentos internos.

A participante prosseguiu compartilhando histórias de dificuldades de outras mães em situação similar à sua e de crianças com traumas e sequelas, além de dificuldades relacionadas ao uso do fator VIII. Explicou que a meia vida do medicamento é de oito horas, que algumas famílias precisam fazer infusões diárias e ainda assim o risco de sangramento permanece. Desenvolver marcas roxas é comum e, além disso, e ocorrem sangramentos

espontâneos. Muitas vezes é preciso voltar para o hospital e a família vive sob tensão e até mesmo com medo de cometer erro na aplicação do medicamento. Mães vivem sem poder trabalhar, muitas crianças não podem ir à escola, o que pode gerar dificuldades para inserção no mercado de trabalho no futuro. Ela considerou que a utilização de emicizumabe, por ser subcutânea e mais fácil de efetuar, poderia evitar tudo isso, constituindo uma profilaxia mais digna, de acordo com suas palavras.

Após finalizar o relato, em resposta às perguntas do Comitê, ela informou que o armazenamento de emicizumabe é fácil, com o medicamento permanecendo na geladeira até o momento do uso. Contou que após dose de ataque, que ocorreu em quatro semanas consecutivas, o uso se tornou quinzenal. Avaliou que a aplicação de emicizumabe não exige nenhuma medida especial e completou seu relato dizendo que depois do emicizumabe seu bebê não teve mais episódios de sangramento, não apresentou inchaços e que leva a vida como se não tivesse a hemofilia.

O vídeo da 142ª Reunião Ordinária pode ser acessado em https://youtu.be/0DWJTew_7Cc?t=1783

12. DISCUSSÃO INICIAL

Durante a deliberação preliminar da Conitec, salientou-se que o presente documento trouxe uma nova proposta comercial, uma nova população pleiteada, novos estudos incluídos e modelos econômicos reformulados com parâmetros que refletem a realidade brasileira, todavia discutiu-se sobre a delimitação da população de crianças, a necessidade de melhor discussão do impacto orçamentário e do horizonte tecnológico, bem como a possibilidade de incluir os diversos agentes do assunto na discussão ampla.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 04 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação DESFAVORÁVEL à incorporação do emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII (FVIII) inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. Para essa recomendação preliminar foram levados em consideração os seguintes fatores que foram amplamente discutidos. 1) os estudos de impacto orçamentário carecem de melhor delimitação e explicação de longo prazo; 2) Necessidade de ampliação do MHT; 3) a proposta comercial precisa de esclarecimentos; 4) Necessidade de diálogo com outras áreas do Ministério da Saúde e com Hemobrás, uma vez que a hemobrás produz o fator VIII e possui dados de demanda e de eventos adversos.

14. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - MEDICAMENTO - nº 840 - Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. 2023. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_final_emicizumabe_sem-inibidor-12a_hemofilia_840_2023.pdf. Acesso em Jan/25
2. Bennett J, Cheung M. Intravenous access in children. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2020;30(6):224–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172222030055X>
3. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, Antunes S V, Villaca PR, Young NL, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the São Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017 Sep;23(5):682–8.
4. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave. 2022.
5. Guedes VG, Corrente JE, Farrugia A, Thomas S, Wachholz PA, de Oliveira Vidal EI. Comparing objective and self-reported measures of adherence in haemophilia. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):821–30.
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug;379(9):811–22.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de hemofilia – 2. ed., 1. reimpr. — Brasília : Ministério da Saúde, 2015.
8. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017 Oct;179(2):298–307.
9. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*. 2024 Apr;143(14):1355–64.
10. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Hemcibra® (emicizumabe) — Bula para profissionais de saúde. 2024. Available from: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/hemcibra/Hemcibra_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: Jan/25
11. Mahajerin A, Khairnar R, Meyer CS, Abbass IM, Wang R, Lee L, et al. Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis. *Blood* [Internet]. 2020;136:13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118701110>
12. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea. 2024.
13. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May;7:24.

14. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* (London, England). 2016 Jul;388(10040):187–97.
15. Ministério da Saúde. Solicitação de Acesso à Informação - Plataforma “Fala.BR” - Protocolo NUP nº 25072.059590/2024-40.
16. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2023. 2024.
17. IBGE - Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2010. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. Acessado em: Jan/25
18. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1–158.
19. Antunes S V, Vicari P, Cavalheiro S, Bordin JO. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia*. 2003 Sep;9(5):573–7.
20. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015 Dec;12(4):237–41.
21. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2112–21.
22. Tlacuilo-Parra A, Villela-Rodriguez J, Garibaldi-Covarrubias R, Soto-Padilla J, Orozco- Alcala J. Functional independence score in hemophilia: a cross-sectional study assessment of Mexican children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):394–7.
23. Veja Saúde. Um retrato da hemofilia no Brasil. 2022. Disponível em: <https://acaoresponsavel.org.br/index/wp-content/uploads/2022/05/um-retrato-da-hemofilia-no-brasil.pdf>. Acesso em Jan/25.
24. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 62, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2019. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portariasctie_62_2019.pdf. Acesso em Jan/25.
25. CDA-AMC. CADTH Reimbursement Recommendation. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20post%20ing.pdf. Acesso em: Jan/25.
26. NHS. Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-a-without-factor-viii-inhibitors-all-ages/>. Acesso em: Jan/25
27. NHS. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>. Acesso em: Jan/25

28. MSAC. Application No. 1579 – Emicizumab for routine prophylaxis to prevent or reduce frequency of bleeding episodes in patients with haemophilia A without factor VIII inhibitors. 2019. Available from: <https://www.msac.gov.au/applications/1579>. Acesso em: Jan/25
29. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - emicizumab. 2019. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra_summary_ct17765.pdf. Acesso em: Jan/25
30. HAS. AVIS SUR LES MEDICAMENTS - emicizumab. 2024. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20788_HEMLIBRA_PIS_INS_AvisDef_CT20788.pdf. Acesso em: Jan/25
31. Pharmac. Decision to widen access to medicines for severe haemophilia A and multiple sclerosis. 2023. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-09-04-decision-to-widen-access-to-medicines-for-severe-haemophilia-a-and-multiple-sclerosis>. Acesso em: Jan/25
32. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII y en hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. 2024. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emicizumab-Hemlibra-hemofilia-A-v2.pdf>. Acesso em: Jan/25
33. WFH. Report on the Annual Global Survey 2023. 2024. Available from: <https://wfh.org/research-and-data-collection/annual-global-survey/>. Acesso em: Jan/25
34. Mahlangu J, Jiménez-Yuste V, Ventriglia G, Niggli M, Barlera S, Hermans C, et al. Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Feb;8(2):102364.
35. Ministério da Saúde. CONTRATO Nº 317/2024 - Processo nº 25000.037987/2024-24. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-317-2024-processo-no-25000-037987-2024-24>. Acessado em: Jan/25
36. Looby A, Dymond A, Green W, Wentzel H, Malottki K. Uncertainties in evaluating the health-related quality of life and disease burden of people with rare diseases and their caregivers in NICE HST submissions. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2024;19(1):391. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03382-9>
37. Federação Brasileira de Hemofilia. 5º Juntos pela Hemofilia | Federação Brasileira de Hemofilia. 2024. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/vPjA9Cm7OB0?si=fcj0UmrPiJlqS7K&t=23406>. Acesso em Jan/25.
38. Unidos pela Hemofilia. A Hemofilia. Disponível em: <https://www.unidospelahemofilia.pt/>. Acesso em Jan/25.
39. Pfrepper C, Ettingshausen CE, Klamroth R, Oldenburg J, Olivieri M. Expert Opinion for Defining a Severe Bleeding Phenotype to Guide Prophylaxis in Patients with Nonsevere Hemophilia. *Hamostaseologie*. 2024 Nov;
40. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):192–8.
41. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):85–96.

42. Ministério da Saúde. Hemovida Web — Coagulopatias. Disponível em: <http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br/>. Acesso em: Jan/25.
43. IBGE - Projeções da População. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acessado em Jan/25
44. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2022. 2023.
45. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2021. 2022.
46. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2020. 2021.
47. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2019. 2020.
48. Mannucci PM, Kessler CM, Germini F, Nissen F, Ofori-Asenso R, Brocchieri C, et al. Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. *Haemophilia*. 2023 Jul;29(4):954–62.
49. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD. Hemophilia in a Changing Treatment Landscape. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Jun;33(3):409–23.
50. McCall M, Koerner P, Miller R, Radi M. Comparison of extended to standard half-life recombinant factor VIII therapy in patients with hemophilia A on prophylactic therapy. Vol. 8, *Journal of Drug Assessment*. 2019. p. 46–7.
51. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus*. 2014 Jul;12(3):314–9.
52. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Rev*. 2021 Nov;50:100852.
53. Hartman JH, Baker J, Bena JF, Morrison SL, Albert NM. Pediatric Vascular Access Peripheral IV Algorithm Success Rate. *J Pediatr Nurs*. 2018;39:1–6.
54. Schneider NB, de Araujo CLP, Godoy Dos Santos HW, Lima S, Falavigna M, Pachito DV. Epidemiology, patient journey and unmet needs related to hemophilia in Brazil: a scoping review with evidence map. *Hematol Transfus cell Ther*. 2024;46(4):533–41.
55. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):452–8.
56. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019 Sep;17(5):378–84.
57. Şebnem Kader, Pınar Gökçe Reis, Mehmet Mutlu, Yakup Aslan, Erol Erduran, Uğur Yazar. A newborn with moderate hemophilia A with severe intracranial and extracranial hemorrhage: A case report. 2017. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal* (2017) 44 (3).
58. Lassandro G, Amoroso A, Palladino V, Palmieri VV, Giordano P. The risk of venipuncture in newborn with severe

hemophilia: Case report of a large elbow hemorrhage and literature review of compartment syndrome. Hematol Rep. 2021 Jun;13(2):8967.

59. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, Palmer B, Collins PW, Stephensen D, et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. Haemophilia. 2019 Mar;25(2):205–12.
60. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. Eur J Pediatr. 1999 Dec;158 Suppl:S166-70.
61. Akretche N and Nemmar R. Evaluation of Hemophilic Arthropathy in Children in Algiers Center. Acta Scientific Medical Sciences 6.6 (2022):269-276.
62. Hassab et al. Quality of life and clinical assessment of joint health in children with hemophilic arthropathy. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation (2022) 49:22.
63. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007 Aug;357(6):535–44.
64. Chung SW, Seo YJ, You CW, Chun TJ, Jung KJ, Kim JH. A Combined Ultrasonographic and Conventional Radiographic Assessment of Hemophilic Arthropathy. Indian J Hematol blood Transfus an Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus. 2017 Sep;33(3):380–8.
65. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient Prefer Adherence. 2019;13:941–57.
66. Gomes T et al. Reabilitação na Artropatia Hemofílica. 2018. Faculdade de Medicina Lisboa. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42595/1/TeresaCGomes.pdf>. Acesso em: Jan/25.
67. Pathak N, Munger AM, Charifa A, Laskin WB, Bisson E, Kupfer GM, et al. Total knee arthroplasty in hemophilia A. Vol. 6, Arthroplasty today. United States; 2020. p. 52-58.e1.
68. G1. Paciente espera há 10 anos por cirurgia de joelho no Into. 2023. Available from: <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2023/04/06/paciente-espera-ha-10-anos-por-cirurgia-de-joelho-no-into.ghml>. Acesso em: Jan/25
69. Trindade GC, Viggiano LG de L, Brant ER, Lopes CA de O, Faria ML de, Ribeiro PHN de S, et al. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo- A-Qol questionnaires. Hematol Transfus cell Ther. 2019;41(4):335–41.
70. Fornari A, Antonazzo IC, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, et al. The psychosocial impact of haemophilia from patients' and caregivers' point of view: The results of an Italian survey. Haemophilia [Internet]. 2024 Mar 1;30(2):449–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14926>
71. Rede Nacional Primeira Infância (RNPI). Guia para elaboração do Plano Municipal Pela Primeira Infância. ANDI Comunicação e Direitos. - 4ª ed. - Brasília, DF: ISBN 978-65-992607- 2-8.
72. Villaça PR, Carneiro JDA, D'Amico EA, Blanchette V, Brandão LR, Cassis FRMY, et al. Process and experience of cross-cultural adaptation of a quality of life measure (CHO-KLAT) for boys with haemophilia in Brazil. Haemophilia. 2013 Nov;19(6):861–5.
73. Câmara dos Deputados. Mães de pessoas com deficiência ou doenças raras pedem programas públicos de

apoio. 2022. Available from: <https://www.camara.leg.br/noticias/919254-maes-de-pessoas-com-deficiencia-ou-doencas-raras-pedem-programas-publicos-de-apoio>. Acesso em Jan/25.

74. Kim JY, Park SJ, You CW. Clinical Analysis of Hospitalized Patients with Hemophilia A: Single-hemophilia Treatment Center Experience in Korea over 10 years. *Blood Res.* 2021 Sep;56(3):141–9.
75. Thornburg CD, Carpenter S, Zappa S, Munn J, Leissinger C. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia.* 2012 Jul;18(4):568–74.
76. Ozelo MC, Antunes SV, Villaca PR, Oliveira LC, Pinto IS, Lorenzato CS, et al. Extended half- life recombinant factor VIII treatment of hemophilia A in Brazil: an expert consensus statement. *Hematol Transfus cell Ther.* 2024;46(1):36–41.
77. Magliano C, Pereira A, Fernandes R, Sato-Kuwabara Y, Loze P, Carlos N, et al. Statements about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel. *J Bras Econ Saúde* 2022;14(1)96-103.
78. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, Ljung R, Nolan B, Petrini P, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia.* 2015 Jul;21(4):444–50.
79. Rodríguez-Calero MA, Blanco-Mavillard I, Morales-Asencio JM, Fernández-Fernández I, Castro-Sánchez E, de Pedro-Gómez JE. Defining risk factors associated with difficult peripheral venous Cannulation: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung* [Internet].2020;49(3):273–86.Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147956320300091>
80. Hacker MR, Page JH, Shapiro AD, Rich-Edwards JW, Manco-Johnson MJ. Central Venous Access Device Infections in Children With Hemophilia: A Comparison of Prophylaxis and Episodic Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2007;29(7). Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/fulltext/2007/07000/central_venous_access_device_infections_in.5.aspx
81. Worthington T, Elliott TSJ. Diagnosis of central venous catheter related infection in adult patients. *J Infect* [Internet]. 2005 Nov 1;51(4):267–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.06.007>
82. Soares BMD, Simeoni LA, de Almeida KJQ, de Souza JL, Mizusaki Imoto A, Swain Braverman M, et al. Factors Associated with Compliance with the Treatment Protocol and Mortality in Adults with Hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:2279–85.
83. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia.* 2022 May;28 Suppl 4(Suppl 4):103–10.
84. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017 Aug;377(9):809–18.
85. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019 Dec;134(24):2127–38.
86. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019 Jun;6(6):e295–305.

87. Yang R, Wang S, Wang X, Sun J, Chuansumrit A, Zhou J, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Feb;6(2):e12670.
88. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2023 Mar;10(3):e168–77.
89. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019 Nov;25(6):979–87.
90. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 Apr;137(16):2231–42.
91. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Nov;6(8):e12837.
92. Mahlangu J. Emicizumab and unmet needs of patients with hemophilia a who are managed with replacement therapies. *Expert Rev Hematol*. 2024 Oct;17(10):741–8.
93. Ministério da Saúde. PORTARIA SECTICS/MS Nº 55, DE 5 DE OUTUBRO DE 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-n-55.pdf>. Acesso em Jan/25.
94. Mazurkiewicz Ł, Czernikiewicz K, Rupa-Matysek J, Gil L. Emicizumab: a novel drug in hemophilia A prophylaxis - a narrative review. *Expert Rev Hematol*. 2022 Oct;15(10):933–42.
95. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de preços de medicamentos. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em Jan/25
96. Kenet, G. et al. Emicizumab treatment in pediatric haemophilia A patients: >1 year safety based on real-world data from the pednet cohorts. *Res Pract Thromb Haemost* 5 (2021).
97. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020 Jul;26(4):631–6.
98. Higgins JC, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M. J.; Welch, V. A. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2021.
99. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Ministério da Saúde, 2021. 122 p. : il.
100. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
101. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

102. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
103. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
104. van der Zwet K, de Kovel M, Motwani J, van Geet C, Nolan B, Glosli H, et al. Bleeding control improves after switching to emicizumab: Real-world experience of 177 children in the PedNet registry. *Haemophilia*. 2024 May;30(3):685–92.
105. Lee MW, Cheong MA, Ng HJ, Tien SL, Lam JCM. Real-world data on the use of emicizumab in patients with haemophilia A with and without inhibitors in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2023 Nov;52(11):580–9.
106. Levy-Mendelovich S, Greenberg-Kushnir N, Budnik I, Barg AA, Cohen O, Avishai E, et al. Emicizumab prophylaxis in infants: Single-centre experience. *Br J Haematol*. 2024 Apr;204(4):1375–82.
107. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Oct 1;191(2):282–90. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16964>
108. Barg AA, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Bashari D, Misgav M, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):383–91.
109. Lambert C, Meité N, Kouassi GK, Dohoma AS, Bognini Akou SA, Sanogo I, et al. Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2023;7(1):100033. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475037922022865>
110. Hassan E, Lancashire J, Motwani J. Emicizumab in previously untreated and minimally treated infants. Vol. 28, *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. England; 2022. p. e61–3.
111. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. *BMC Pediatr*. 2022 Aug;22(1):487.
112. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):213–20.
113. Food and Drug Administration. Human Gene Therapy for Hemophilia - Guidance for Industry. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/113799/download>. Acesso em Jan/25
114. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
115. Zhou ZY, Raimundo K, Patel AM, Han S, Ji Y, Fang H, et al. Model of Short- and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. *J Manag care Spec Pharm*. 2020 Sep;26(9):1109–20.
116. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de fator VIII da coagulação na imunotolerância para indivíduos com hemofilia A e inibidor do fator VIII da coagulação sanguínea. 2024.
117. IBGE - Tábuas Completas de Mortalidade. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-demortalidade>.

- html?=&t=resultados.Acesso em Jan/25
118. NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - Bula do profissional Novoseven (alfaheptacogúe ativado). 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3829?numeroProcesso=250000004989> 774. Acessado em: Jan/25
 119. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med. 1994 Oct;236(4):391–9.
 120. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. Semin Hematol. 2016 Jan;53(1):10–9.
 121. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin SY, et al. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia. Haemophilia. 2017 Mar;23(2):284–91.
 122. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007 Aug;110(3):815–25.
 123. Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, et al. Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample. Patient Prefer Adherence. 2021;15:1407–17.
 124. Munawar Ali R, Abid M, Zafar S, Ali MS, Nadeem R, Ahmed R, et al. Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment. Cureus. 2023 Jul;15(7):e41410.
 125. Ministério da Saúde. CONTRATO No 9/2024. Processo no 25000.126400/2023-70 - 2o adendo. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-ainformacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-009-2024-processo-no-25000-126400-2023-70>. Acessado em: Jan/25
 126. Ministério da Saúde. CONTRATO No 217/2023 - Processo no 25000.039374/2023-41. 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-econtratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-217-2023-processo-no-25000-039374-2023-41/ct-217-2023.pdf>. Acessado em: Jan/25
 127. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acesso em Jan/25
 128. Ministério da Saúde. Portaria no 503, de 08 de março de 2017. Aprova normas de autorização de prótese total de joelho e de prótese total de quadril híbrida. Available from: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/normas_protesejoelho_quadrilhíbrida.pdf/view. Acesso em Jan/25.
 129. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos).
 130. Mauskopf, J. A. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. Value Heal. 10, 336–347 (2007).
 131. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
 132. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
 133. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
 134. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

135. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
136. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
137. Página da CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>.
138. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>. Acessado em maio de 2025.
139. CDA-AMC - Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>. Acessado em maio de 2025.

APÊNDICE

Busca de patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 11 de abril de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["\"emicizumab\" OR Hemcibra"].
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia emicizumabe, foi identificado 1 (um) documento patentário na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia emicizumabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112017005801	Anticorpo que neutraliza uma substância com atividade de substituir funcionalmente o fator viii da coagulação, e seu método de produção	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha (JP)	24/09/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(a)

^(a)Diagnóstico, Análise e Ensaio - Aplicações analíticas e de diagnóstico.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 11 de abr. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 11 de abr. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 11 de abr. de 2025.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136