



Brasília, DF | Agosto de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 842

Alfalonoctocogue para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia

A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

Michael Ruberson Ribeiro da Silva – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do horizonte tecnológico

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

Thaís Conceição Borges

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes em uso de alfaonotocog e alfaotocog (estudo de 2004), antes e após o ajuste por correspondência. Linha de base da comparação indireta 01.	24
Tabela 2. Características basais dos pacientes em uso de alfaonotocog e alfaotocog (estudo de 2004), antes e após o ajuste por correspondência. Linha de base da comparação indireta 02.	25
Tabela 3. Estimativa de consumo mediano anual dos fatores de coagulação recombinantes reportado na literatura.	32
Tabela 4. Custo por UI dos fatores recombinantes avaliados na análise de custo-minimização.	33
Tabela 5. Análise de custo-minimização por cenários.	34
Tabela 6. Análise de sensibilidade determinística com incremento do preço de alfaonotocog em 20%.	35
Tabela 7. Análise de sensibilidade determinística com redução do preço de alfaonotocog em 18%.	36
Tabela 8. Estimativa de pacientes com hemofilia A, com idade igual ou superior a 12 anos, sem inibidores, sem imunotolerância e elegíveis para profilaxia secundária.	37
Tabela 9. Participação de mercado estimada para cada fator de coagulação recombinante. Cenário de referência.	38
Tabela 10. Participação de mercado estimada para cada fator de coagulação recombinante. Cenário proposto.	39
Tabela 11. Participação de mercado estimada para cada fator de coagulação recombinante. Cenário alternativo.	40
Tabela 12. Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 24/2023 - Alfaonotocog para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Contribuições de Experiência ou Opinião (n=145).	46
Tabela 13. Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 24/2023 - Alfaonotocog para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Contribuições Técnico-Científicas (n=18).	49

QUADROS

Quadro 1. Fatores de coagulação VIII recombinantes atualmente disponíveis no SUS.	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 3. Principais reações adversas ao alfaonotocog registradas.	19
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	20
Quadro 5. Pergunta PICO elaborada pelo demandante.	20
Quadro 6. Descrição dos estudos incluídos e excluídos pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec.	23
Quadro 7. Certeza da evidência para os desfechos de eficácia da comparação de alfaonotocog versus alfaotocog.	29

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	30
Quadro 9. Análise de impacto orçamentário. Cenário proposto. Melhor caso (menor consumo FVIIIr).....	39
Quadro 10. Análise de impacto orçamentário. Cenário proposto. Pior caso (maior consumo FVIIIr).....	40
Quadro 11. Análise de impacto orçamentário. Cenário alternativo. Melhor caso (menor consumo FVIIIr).....	40
Quadro 12. Análise de impacto orçamentário. Cenário proposto. Pior caso (maior consumo FVIIIr).....	41
Quadro 13. Medicamentos potenciais para adultos e adolescentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica).....	42

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da identificação e triagem dos estudos avaliados pela Secretaria-Executiva da Conitec.	22
Figura 2. Desfechos de eficácia comparativa entre alfaonocogênio e alfaonocogênio (2004) antes e após ajuste de correspondência. (A) Taxa de sangramento anualizada; (B) Proporção de pacientes com zero sangramento. Comparação indireta 01.....	26
Figura 3. Desfechos de eficácia comparativa entre alfaonocogênio e alfaonocogênio (2012) antes e após ajuste de correspondência. (A) Taxa de sangramento anualizada transformada; (B) Proporção de pacientes com zero sangramento; (C) Consumo mediano anual. Comparação indireta 02.....	26
Figura 4. Fluxo para identificação da população elegível para a análise de impacto orçamentário (20).	37

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2	Tratamento recomendado	13
4.3	Recomendações anteriores da Conitec	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1	Preço proposto para incorporação	19
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	20
6.2	Análise crítica da evidência apresentada	21
6.3	Evidências clínicas da tecnologia.....	23
6.3.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	25
6.3.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
6.4	Certeza geral das evidências (GRADE)	27
6.5	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	30
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
7.1	Avaliação econômica	30
7.1.1	Análise de custo-minimização	32
7.1.2	Análise de sensibilidade.....	35
8.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	36
8.2	Perspectiva e horizonte temporal	38
8.3	Cenários e participação de mercado	38
8.4	Análise de sensibilidade.....	40
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	41
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	41
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	44
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	45
14.	CONSULTA PÚBLICA	45
14.1.	Contribuições de Experiência ou Opinião	46
14.2.	Contribuições Técnico-Científicas.....	49
14.3.	Avaliação Global das Contribuições	53
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	54
16.	DECISÃO	55
17.	REFERÊNCIAS	56
18.	APÊNDICES.....	62
19.	ANEXOS.....	65

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 16/09/2022 pela empresa CSL Behring sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do medicamento alfaonotocogúe para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfalonoctocogue

Indicação: Profilaxia secundária em pacientes com hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor.

Demandante: CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Introdução: A hemofilia A, também conhecida como hemofilia clássica, é um distúrbio hemorrágico congênito raro ligado ao cromossomo X, caracterizado por uma deficiência do fator de coagulação VIII (FVIII). É o distúrbio hereditário mais comum da hemostasia e corresponde de 80% a 85% de todos os casos de hemofilia. Apresenta prevalência estimada de 24,6 casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino, dos quais aproximadamente 40% apresentam a forma grave da doença. A manifestação clínica mais frequente é o sangramento (espontâneo ou após trauma) nas principais articulações (hemartroses), o que pode resultar no desenvolvimento de artropatia. Sangramentos intracranianos e em órgãos internos podem ser fatais. Os concentrados de fator de coagulação são o tratamento de escolha para pessoas com hemofilia, pois são seguros e eficazes para tratar e prevenir sangramentos. A reposição do FVIII pode ser feita sob demanda, em caso de tratamento do episódio hemorrágico; ou de forma profilática para a manutenção dos níveis de FVIII para a prevenção dos episódios hemorrágicos. A terapia profilática é recomendada em relação a sob demanda, uma vez que esta última não altera a história natural da doença, o que leva a danos musculoesqueléticos e outras complicações por sangramento. Os concentrados de FVIII recombinante atualmente disponíveis podem ser classificados como produtos com meia-vida padrão e produtos com meia-vida estendida. Atualmente no SUS estão disponíveis um fator recombinante de meia vida padrão (alfaotocogue) e dois de meia vida estendida (alfadamotocogue pegol e alfaruriotocogue pegol).

Pergunta: O uso de alfalonoctocogue em adultos e adolescentes com hemofilia A para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica) é tão seguro e eficaz quanto comparado a outros tratamentos disponíveis no SUS?

Evidências clínicas: Não foram encontrados ensaios clínicos de comparação direta entre alfalonoctocogue e os fatores recombinantes atualmente disponíveis no SUS (alfaotocogue, alfadamotocogue pegol e alfaruriotocogue pegol). Foi incluído uma revisão sistemática com comparação indireta ajustada por pareamento que comparou a eficácia e consumo do alfalonoctocogue em comparação com alfaotocogue para profilaxia em adolescentes e adultos com hemofilia A previamente tratados. Bonanad e colaboradores (2021) não encontraram diferenças de eficácia entre as tecnologias para os desfechos de taxa de sangramento anual, taxa de sangramento anual transformada e proporção de pacientes sem sangramentos ($p > 0,05$). A certeza da evidência foi considerada muito baixa para os desfechos de eficácia avaliados. Por fim, foi observado um menor consumo mediano anual de alfalonoctocogue em comparação a alfaotocogue ($p < 0,05$).

Avaliação econômica: Um estudo de custo-minimização foi realizado baseado na premissa de equivalência clínica do estudo de Bonanad e colaboradores (2011), que indicou que alfalonoctocogue e alfaotocogue possuem a mesma eficácia. Foram utilizados como comparadores o alfaotocogue, alfadamotocogue pegol e alfaruriotocogue pegol na análise de custo-minimização. Foram analisados dois cenários, a depender do consumo mediano anual de fator de coagulação recombinante disponível na literatura. Em ambos os cenários, considerando o maior e o menor consumo anual de fator, alfalonoctocogue apresentou o menor custo anual por paciente.

Análise de impacto orçamentário: Os resultados da análise de custo-minimização foram utilizados para a construção da análise de impacto orçamentário. Dados do Perfil de Coagulopatias de 2019 e estimativas populacionais do IBGE foram utilizados para estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento. Ao final de cinco anos, estimou-se uma economia de R\$10,7 a R\$ 11,3 milhões com a incorporação de alfalonoctocogue, a depender o caso analisado (melhor e pior caso).

Experiências internacionais: Não foram encontradas avaliações de alfaonoctocogúe no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no *Scottish Medicines Consortium* (SMC), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas seis potenciais tecnologias para compor o esquema terapêutico da hemofilia A. Dentre elas, duas são terapias gênicas (giroctocogúe fitelparvovec e valoctocogúe roxaparvovec); um silenciador gênico direcionado ao RNA mensageiro (RNAm) codificador de antitrombina (fitusiran); um anticorpo monoclonal inibidor do inibidor da via do fator tissular (marstacimab); um fator VIII de coagulação recombinante (alfaefanesoctocogúe); e um antagonista de fatores IX e X da coagulação (mim-8). Apenas o valoctocogúe roxaparvovec e alfaefanesoctocogúe estão registradas na EMA e FDA, respectivamente.

Considerações finais: Não foram encontrados estudos de comparação entre alfaonoctocogúe e os fatores recombinantes atualmente disponíveis no SUS. Apenas um estudo de comparação indireta demonstrou não haver diferença estatística entre alfaonoctocogúe e alfaoctocogúe para os desfechos de eficácia. A avaliação de custo-minimização e o impacto orçamentário indicaram que a incorporação de alfaonoctocogúe resultará em economia para o SUS.

Perspectiva do paciente: A chamada pública nº 41/2022 para participação na Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 10/10/2022 a 20/10/2022 e sete pessoas se inscreveram. No entanto, os inscritos não preenchiam as especificidades da chamada, de modo que não ocorreu o relato da Perspectiva do Paciente para este tema.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 14ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 26 de abril de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do alfaonoctocogúe para o tratamento de adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. O Comitê de Medicamentos considerou que a tecnologia avaliada não oferece benefícios clínicos adicionais em comparação aos produtos existentes no SUS e não atende aos critérios para ser classificada como um fator VIII recombinante de meia vida estendida.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 24 ocorreu de 03 a 24 de julho de 2023, recebendo 163 contribuições. Destas, 18 foram contribuições técnico-científicas, enquanto 145 foram contribuições de experiência ou opinião. A maioria das contribuições discordou da recomendação preliminar da Conitec de não incorporar alfaonoctocogúe. As contribuições de experiência ou opinião favoráveis à incorporação da tecnologia destacaram alfaonoctocogúe como um produto de meia vida estendida, o que resulta em menos infusões, melhor qualidade de vida e maior adesão ao tratamento. Além disso, foi destacada a potencial economia para o SUS. Apenas duas contribuições relataram experiência com alfaonoctocogúe, destacando melhora na qualidade de vida e redução de infusões. A maioria das contribuições técnico-científicas foi baseada em opiniões, sem apresentar evidências científicas adicionais. A demandante descreveu um estudo observacional que indica que alfaonoctocogúe seria comparável a outros dois produtos de meia vida estendida. As contribuições técnico-científicas desfavoráveis a incorporação de alfaonoctocogúe foram provenientes de pessoas jurídicas. Os motivos mencionados para a não incorporação foram a não superioridade clínica da tecnologia frente as alternativas terapêuticas incorporadas no SUS, a necessidade de se disponibilizar os fatores recombinantes de meia vida estendida incorporados previamente (produtos peguilados) e que alfaonoctocogúe não pode ser classificado como de um produto de meia vida estendida.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do alfaonoctocogúe, devido ao medicamento não atender aos critérios para ser considerada um produto de meia-vida estendida e apresentar eficácia similar aos fatores recombinantes disponíveis no SUS. Além disso, destacou-se a

importância de a área técnica definir os critérios para a classificação dos produtos em meia-vida padrão e meia-vida estendida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 839/2023.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o alfaonocotocog para o tratamento de adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária, publicada no Diário Oficial da União nº 193, seção 1, página 143, em 9 de outubro de 2023.

Compêndio Econômico:

Compêndio Econômico	
Preço CMED	R\$ 2,83 por UI (PMVG 18%) em 13/10/2022 R\$ 2,98 por UI (PMVG 18%) em 14/08/2023
Preço final proposto para incorporação	R\$ 0,76 por UI
Desconto sobre o preço CMED	73% (PMVG 18%) em 13/10/2022
Custo de tratamento por paciente*	Custo anual por quilograma = R\$ 3.237,98
Custo-minimização*	Menor custo anual de tratamento por quilograma.
População estimada**	3.655 no 1º ano e 3.771 no 5º ano
Impacto orçamentário	-R\$ 1.621.859,23 no 1º ano e -R\$ 12.619.786,40 em 5 anos

*Considerando o menor consumo mediano anual de fator recombinante;

**Considerando o *market share* proposto para o cenário base (25% em cada ano da análise de impacto orçamentário).

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hemofilia engloba um grupo de doenças hereditárias que alteram a coagulação do sangue (1). É um distúrbio hemorrágico congênito raro ligado ao cromossomo X, caracterizado por uma deficiência do fator de coagulação VIII (FVIII), denominado hemofilia A, ou fator IX (FIX), denominado hemofilia B (2).

A hemofilia A, também conhecida como hemofilia clássica, se manifesta como sangramento prolongado e excessivo, espontâneo ou secundário a trauma (1). É o distúrbio hereditário mais comum da hemostasia e corresponde de 80 a 85% de todos os casos de hemofilia. Apresenta prevalência estimada de 24,6 casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino, dos quais aproximadamente 40% apresentam a forma grave da doença. Estima-se que a hemofilia A ocorra em 1,125 milhões de homens em todo o mundo, incluindo 418 mil na forma grave, muitos dos quais permanecem sem diagnóstico (2).

No ano de 2016, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil era de 24.228, dos quais 10.123 apresentavam hemofilia A (41,78% do total de coagulopatias hereditárias e 83,5% dos casos de hemofilia) e 1.996 hemofilia B (8,24% do total de coagulopatias hereditárias e 16,5% dos casos de hemofilia). Dentre as demais coagulopatias hereditárias, 7.811 apresentavam a doença de von Willebrand (32,24% do total), 1.828 coagulopatias raras (7,54% do total) e 2.470 tinham outras coagulopatias hereditárias e demais transtornos hemorrágicos (10,19% do total) (3).

A expectativa de vida média até a década de 1960 era de aproximadamente 30 anos, mas uma melhor compreensão da doença e o desenvolvimento de tratamentos eficazes baseados na reposição profilática do fator ausente causaram uma mudança de paradigma, com aumento da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes acometidos. No entanto, o potencial desenvolvimento de anticorpos inibitórios para o fator infundido ainda é um grande obstáculo a ser superado em uma proporção substancial de pacientes (4).

A hemofilia A geralmente acomete indivíduos do sexo masculino que herdaram um cromossomo X materno com mutação cromossômica. Mulheres com hemofilia são raras; nesses casos, ambos os cromossomos X são afetados ou um é afetado e o outro fica inativo. Uma mulher com apenas um cromossomo X afetado é chamada de portadora de hemofilia (2). No Brasil, em 2016, 98,39 % dos pacientes com hemofilia A eram do sexo masculino e cerca de 63 % tinham entre 15 e 49 anos (3).

A manifestação clínica mais frequente, principalmente nas formas graves não tratadas, é o sangramento (espontâneo ou após trauma) nas principais articulações (hemartroses), como tornozelos, joelhos e cotovelos, o que pode

resultar no desenvolvimento de artropatia. Sangramentos intracranianos e sangramentos em órgãos internos podem ser fatais (4).

Os episódios hemorrágicos variam de acordo com a atividade residual coagulante do fator VIII (FVIII), que determina a classificação da gravidade da hemofilia A como (2,5):

- Forma leve: se nível de FVIII de 5% a 40% ou 0,05 a 0,40 UI/ml;
- Forma moderada: se nível de FVIII de 1% a 5% ou 0,01 a 0,05 UI/ml e;
- Forma grave: se nível de FVIII inferior a 1% ou 0,01 UI/ml.

No Brasil, em 2016, 39,54% dos diagnósticos de hemofilia A eram relacionados a forma grave, 24,58% à forma leve e 22,65% relacionados à forma moderada (3).

A hemofilia grave geralmente se manifesta de forma espontânea nos primeiros meses de vida, enquanto a hemofilia leve ou moderada se apresenta mais tarde na infância ou adolescência, muitas vezes incidentalmente ou após trauma (1). O sangramento espontâneo é comum na forma grave, ocasional na forma moderada e raro na forma leve de hemofilia A (2).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da hemofilia envolve serviços de saúde multidisciplinares necessários para o diagnóstico, tratamento e manejo da doença e suas complicações. Esses serviços são normalmente prestados por um centro de tratamento de hemofilia ou centro de tratamento abrangente de hemofilia (2).

Os concentrados de FVIII de coagulação são o tratamento de escolha para pessoas com hemofilia A, pois são seguros e eficazes para tratar e prevenir sangramentos (2).

O FVIII é uma proteína coagulante produzida principalmente nos hepatócitos e em células endoteliais (6). Possui meia-vida de 12 horas e circula no plasma ligado ao fator de von Willebrand, o que evita sua degradação precoce (7). É constituída por 2332 aminoácidos, com seis domínios (A1, A2, B, A3, C1 e C2) (8). Os três domínios A compartilham identidade com o fator V da coagulação e a função do domínio B ainda não é totalmente conhecida (9). O domínio C2 interage com o fator de von Willebrand, sendo esta ligação potencializada pelo domínio C1, e também com a superfície de membrana das plaquetas (10).

Existem dois tipos principais de concentrados de fator de coagulação: os derivados de plasma humano submetidos a inativação viral e os recombinantes. Segundo a Federação Mundial de Hemofilia (*World Federation of Haemophilia*), não há preferência por concentrados de fator de coagulação recombinantes em relação aos derivados de plasma humano

inativado e a escolha deve ser feita de acordo com os critérios de disponibilidade, custo e preferências do paciente. Além disso, não há evidências de problemas de segurança para recomendar preferência entre os vários mecanismos de ação usados para estender a metade vida dos concentrados de fator de coagulação recombinantes, como exemplo, PEGuilação, fusão Fc, fusão de albumina, dentre outros (2).

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, o tratamento das hemartroses (sangramento articular) e outros episódios hemorrágicos na hemofilia requer a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente, sendo o FVIII no caso da hemofilia A (5). A reposição do FVIII pode ser feita sob demanda, em caso de tratamento do episódio hemorrágico; ou de forma profilática para a manutenção dos níveis de FVIII para a prevenção dos episódios hemorrágicos. Outros agentes hemostáticos, como o acetato de desmopressina e o ácido tranexâmico (antifibrinolítico), também podem ser utilizados no tratamento sob demanda de algumas intercorrências hemorrágicas (2,5).

A profilaxia na hemofilia consiste na administração regular de produtos terapêuticos, incluindo os concentrados de fator de coagulação, destinados a manter a hemostasia para prevenir sangramentos, especialmente hemorragias articulares, que levariam à artropatia e incapacidade. A profilaxia deve permitir que as pessoas com hemofilia levem uma vida saudável e ativa, incluindo a participação na maioria das atividades físicas e sociais (em casa, escola, trabalho e na comunidade), semelhante à população não hemofílica. Portanto, a terapia profilática é recomendada em relação a sob demanda, uma vez que esta última não altera a história natural da doença, o que leva a danos musculoesqueléticos e outras complicações por sangramento (2).

A profilaxia com FVIII pode ser contínua ou intermitente. A profilaxia intermitente é considerada como periódica ou de curta duração, sendo realizada por período inferior a 45 semanas ao ano (5).

A profilaxia contínua é classificada em (2):

- Profilaxia primária: reposição regular contínua iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada por exame físico e/ou exames de imagem, e antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente e antes de 3 anos de idade;
- Profilaxia secundária: reposição regular contínua iniciada após 2 ou mais sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular; isso geralmente é aos 3 ou mais anos de idade
- Profilaxia terciária: reposição regular contínua iniciada após o início da doença articular documentada. A profilaxia terciária geralmente se aplica à profilaxia iniciada na idade adulta;

A profilaxia primária é a modalidade terapêutica recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave (2,5). Nesse sentido, pessoas que iniciaram profilaxia precoce (ou seja, profilaxia primária ou secundária) mostraram melhores resultados a longo prazo.

Além disso, o início precoce da profilaxia também reduz o risco e a incidência de hemorragia intracraniana, que é maior em crianças muito pequenas (2).

Os concentrados de FVIII recombinantes atualmente disponíveis podem ser classificados como produtos com meia-vida padrão e produtos com meia-vida estendida. As limitações da profilaxia com concentrados de fator de coagulação de meia-vida padrão levaram ao recente desenvolvimento, introdução e uso crescente de concentrados de fator de coagulação com meia-vida estendida. Entretanto, até 2020, os produtos com meia-vida estendida apresentavam uma melhora modesta (1,4 a 1,6 vezes) na meia-vida/depuração em comparação com os produtos de meia vida padrão, sem diferenças significativas nas propriedades farmacocinéticas (2).

Os principais benefícios associados ao seu uso podem estar associados a menor frequência de infusões, redução na quantidade de visitas aos serviços de saúde, redução da necessidade de uso de dispositivos de acesso venoso central, menor impacto sobre a produtividade (devido à redução de infusões em dias de trabalho ou escolares), aumento de pacientes em terapia profilática, dentre outros (2,11).

Atualmente há disponível no Brasil o fator recombinante alfaoctocogue, o qual é definido como um produto de meia vida-padrão. Em 2022 foram incorporados os fatores recombinantes de meia vida estendida alfaruriocogue pegol (12) e alfadamococogue pegol (13) (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores de coagulação VIII recombinantes atualmente disponíveis no SUS.

Tipo de produto	Nome comercial	Insumo Farmacêutico Ativo	SUS	Efeito
FVIII recombinante de extensão total	Advate®	Alfaoctocogue	Sim	P
FVIII recombinante de extensão total com peguilação de 20 kDa não específica para o sítio	Adynovate®	Alfaruriocogue pegol	Sim	E
FVIII com deleção do domínio B e polietilenoglicol de 60 kDa específico para o sítio	Jivi®	Alfadamococogue pegol	Sim	E
FVIII recombinante de cadeia única	Afstyla®	Alfalonococogue	Em avaliação	P/E

Referências: (2,12,13)

Legenda: (P): meia vida padrão; (E): meia vida estendida. kDa: kiloDalton.

O FVIII é uma proteína composta por 2332 aminoácidos com seis domínios (A1, A2, B, A3, C1 e C2) (8). A função do domínio B ainda não é totalmente conhecida (9).

Uma complicação relevante na hemofilia A é o desenvolvimento de anticorpos que neutralizam a ação dos concentrados de FVIII. Fatores de risco para desenvolvimento desses inibidores podem estar relacionados ao número de dias de exposição ao FVIII, intensidade do tratamento ou eventos como cirurgia, trauma, sangramento ou infecções concomitantes a infusão de FVIII (14,15). Entretanto, foi observado que inibidores raramente se desenvolvem após os primeiros 150 a 200 dias de exposição (16,17). Em 2016, no Brasil, 77,93% dos pacientes com hemofilia A foram testados para inibidor, sendo que 6,11% apresentaram resultado positivo (5).

Em relação aos aspectos econômicos, conforme a Federação Mundial de Hemofilia, o tratamento com concentrado de fator de coagulação é caro e representa mais de 90% do custo do tratamento da hemofilia. Nesse sentido, o custo da profilaxia é muito sensível ao custo dos concentrados de fator de coagulação e à intensidade (frequência e dose) da profilaxia. A longo prazo, parte do custo da profilaxia precoce e de rotina pode ser mitigada pela diminuição dos custos de saúde na idade adulta devido a melhores resultados de saúde articular que podem diminuir as hemartroses e outros sangramentos hemofílicos e, portanto, reduzir o número de visitas hospitalares e admissões ao longo do tempo, bem como diminuir ou eliminar a necessidade de cirurgia ortopédica dispendiosa no futuro (2).

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

A seguir, serão apresentadas recomendações anteriores da Conitec para fatores VIII recombinantes de meia-vida estendida com indicação idêntica ou similar a apresentada para o alfaonoctocogue.

Alfadamoctocogue pegol, um fator VIII recombinante de meia vida estendida, foi avaliado em 2021 pela Conitec no Relatório de Recomendação 668. A indicação proposta para a tecnologia foi para profilaxia secundária em pacientes com hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor, similar a indicação observada no presente relatório para o alfaonoctocogue (13).

As evidências clínicas comparando o alfadamoctocogue pegol com o alfaoctocogue (disponível no SUS) foi proveniente de um único estudo com baixa certeza da evidência, o qual não encontrou diferença de eficácia entre as tecnologias. Devido a não diferença de eficácia entre as tecnologias, uma análise de custo minimização foi proposta, a qual indicou uma economia por paciente de R\$ 1.342.233,18 no cenário base e de R\$ 3.625.885,71 no cenário proposto. Na análise de impacto orçamentário foi estimada uma economia de R\$323.024.411,22 ao final de 5 anos. A recomendação preliminar foi pela não incorporação de alfadamoctocogue pegol (13).

Após a consulta pública, os membros do plenário, presentes na 101ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de setembro de 2021, deliberaram, por maioria simples, a incorporação de alfadamoctocogue pegol para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor no SUS, conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se como justificativa para a decisão a maior vantagem posológica e a economia demonstrada ao SUS. A incorporação foi publicada pela Portaria nº 11, no Diário Oficial da União nº 31, seção 1, página 71, em 14 de fevereiro de 2022 (13).

Alfaruriococogue pegol, outro fator VIII recombinante de meia vida estendida, foi avaliado em 2021 pela Conitec no Relatório de Recomendação 669. A indicação proposta para a tecnologia foi para profilaxia, tratamento e controle sobre demanda e perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A (12).

As evidências clínicas demonstraram que alfaruriotocogue pegol foi eficaz no uso episódico (sob demanda) e profilaxia de episódios de sangramento em pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A grave e *previamente tratados* com FVIII. Além disso, foi identificado que o alfaruriotocogue pegol apresentou tempo de vida aumentado em 40% a 50% em relação a sua molécula original, o alfaotocogue, o que permite seu uso três vezes por semana em vez de duas na profilaxia.

A avaliação econômica empregada foi do tipo custo-minimização comparando o custo anual do tratamento com alfaruriotocogue pegol e alfaotocogue para tratamento profilático, sob demanda e perioperatório. O custo anual de tratamento com alfaruriotocogue pegol para uso em profilaxia se mostrou mais econômico em R\$2.032,80, custo por evento de uso sob demanda mais econômico em R\$ 362,82, custo por evento de cirurgia em uso em procedimentos médicos mais econômico em R\$ 497,72. Na análise de impacto orçamentário foi estimada uma economia de R\$ 8.868.842,10 no cenário base e de R\$ 17.943.230,31 no cenário alternativo ao final de 5 anos. A recomendação preliminar foi pela não incorporação de alfaruriotocogue pegol (12).

Após consulta pública, os membros do plenário, presentes na 101ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de setembro de 2021, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do alfaruriotocogue pegol para tratamento de profilaxia, sob demanda e perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A, conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (12).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Alfalonotocogue é um fator VIII recombinante de cadeia única produzido em células de ovário de hamster chinês. As cadeias pesada e leve do Fator VIII são ligadas covalentemente em uma estrutura de cadeia simples. Isso permite uma maior afinidade de ligação ao Fator Von Willebrand, protegendo o alfalonotocogue da degradação na circulação, o que leva a um aumento do seu tempo de meia vida e de ação no organismo (18). O produto foi registrado na ANVISA em 02/12/2019 sob o registro 101510130 (19).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alfalonotocogue
Nome comercial	Afstyla®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável (18–20).
Detentor do registro	CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA – CNPJ: 62.969.589/0001-98 (18–20)
Fabricante	CSL Behring GmbH Marburg – Alemanha (18–20)

Indicação aprovada na Anvisa	Alfalonoctocogue é indicado para adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica) (18–20).
Indicação proposta	Profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, acima de 12 anos, previamente tratados e sem inibidores (18–20).
Posologia e Forma de Administração	O esquema inicial recomendado para profilaxia é de 20 a 50 UI/kg de alfalonoctocogue administrado 2 a 3 vezes por semana. O esquema pode ser ajustado com base na resposta do paciente ao tratamento (18–20).

Fonte: elaboração própria. Adaptado (18–20).

Contraindicações: Alfalonoctocogue é contraindicado em pacientes que tiveram reações de hipersensibilidade com risco de vida, incluindo anafilaxia relacionada ao alfalonoctocogue, qualquer um dos seus componentes ou proteínas de hamster (18,20).

Cuidados e Precauções:

Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade do tipo alérgicas, incluindo anafilaxias, são possíveis com o alfalonoctocogue. Interrompa imediatamente a administração (18,20).

Inibidores: a formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Esses inibidores são geralmente imunoglobulinas G (IgG) direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, que são quantificadas em Unidades Bethesda por ml de plasma usando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado com a gravidade da doença, bem como com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua ao longo da vida, embora o risco seja incomum (18,20).

Monitoramento do tratamento: durante o curso do tratamento, é aconselhável a determinação apropriada dos níveis de fator VIII para orientar a dose a ser administrada e a frequência das injeções repetidas. Os pacientes individuais podem variar em suas respostas ao fator VIII, demonstrando diferentes meias-vidas e recuperações. A dose com base no peso corporal pode exigir ajustes em pacientes com baixo peso ou com sobrepeso. No caso de intervenções cirúrgicas de grande porte, em particular, é indispensável o monitoramento preciso da terapia de substituição por meio da análise da coagulação (atividade plasmática do fator VIII). O resultado do ensaio cromogênico reflete com maior precisão o potencial hemostático clínico de alfalonoctocogue e é preferido. Recomenda-se que a cada vez que alfalonoctocogue for administrado a um paciente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registrados de forma a manter rastreabilidade entre o paciente e o lote do medicamento (18,20).

Riscos cardiovasculares: em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular (18,20).

Complicações relacionadas ao cateter: se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter deve ser considerado (18,20).

Eventos adversos: Os eventos adversos estão apresentados em acordo com a classificação de sistemas de órgãos e Nível de Termo Preferencial do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (18,20). As frequências foram avaliadas por paciente baseadas nos dados dos estudos clínicos completos, de acordo com a seguinte convenção: muito comum > 1/10, comum > 1/100 e ≤ 1/10 e incomum > 1/1.000 e ≤ 1/100. As principais reações adversas estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3. Principais reações adversas ao alfafonotocogúe registradas.

Classificação de sistemas de órgãos MedDRA	Reação Adversa Termo preferencial MedDRA	Categoria de Frequência de acordo com o CIOMS
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Parestesia	Comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	“Rash”	Comum
	Eritema	Incomum
	Prurido	Incomum
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Comum
	Dor no local da injeção	Incomum
	Calafrios	Incomum
	Sentir-se quente	Incomum
Distúrbios do sangue e sistema linfático*	Inibição do fator VIII	Incomum (1) ou muito comum (2)

Fonte: Adaptado da bula do medicamento (18)

(1) Incomum em pacientes previamente tratados (18);

(2) muito comum em pacientes previamente não tratados (18).

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante é R\$ 0,76 por UI, o que é 73% inferior ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMGV) com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18% (Quadro 4). De acordo com a lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), de 13/10/2022, todas as apresentações do medicamento se encontram na lista positiva de concessão de crédito tributário PIS/COFINS (21).

Ressalta-se que no dossiê apresentado pela demandante não foi solicitado ou informado qualquer desoneração da tecnologia (20).

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação*	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²
250 UI; 500 UI; 1.000 UI; 2.000 UI e 3.000 UI	R\$ 0,76/UI	R\$ 2,83/UI

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (20);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 13 de outubro de 2022 (21);

Legenda: UI: Unidade Internacional; R\$: real brasileiro.

***Apresentações (18,20):**

Alfalonoctocogue 250 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de alfalonoctocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Alfalonoctocogue 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de alfalonoctocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Alfalonoctocogue 1000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de alfalonoctocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Alfalonoctocogue 2000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de alfalonoctocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5,0 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

Alfalonoctocogue 3000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 3000 UI de alfalonoctocogue em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5,0 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e um kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela CSL Behring sobre eficácia e segurança do alfalonoctocogue, para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante para nortear seu parecer técnico-científico é detalhada no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta PICO elaborada pelo demandante.

Acrônimo	Parâmetro	Descrição
P	População	Pacientes com idade ≥ 12 anos diagnosticados com Hemofilia A
I	Intervenção	Alfalonoctocogue
C	Comparador	Alfaoctocogue, alfaruriotocogue, alfadamotocogue ou placebo
O	Desfechos (Outcomes)	<i>Eficácia: desfecho primário – taxa de sangramento anual (TSA); desfechos secundários – número de infusões para profilaxia, sob demanda e perioperatório, dor crônica. Segurança: incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</i>
T	Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos Fase III, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises (RS)

Fonte: Dossiê do demandante (20)

Pergunta: O uso de alfaonotocogênio em adultos e adolescentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica) é tão seguro e eficaz quanto comparado a outros tratamentos disponíveis no SUS? (20)

De acordo com o demandante, a busca bibliográfica foi realizada no dia 28 de março de 2022 nas bases *Medline* via *Pubmed*, *Lilacs*, *Cochrane Library* e *Embase*. Foram considerados elegíveis estudos completos que comparavam de forma direta ou indireta o alfaonotocogênio com alfaotocogênio, alfaruriotocogênio, alfadamotocogênio ou placebo, publicados em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos estudos observacionais, sem comparador, resumos e estudos de extensão (20).

Foram incluídas duas revisões sistemáticas pelo demandante, uma com comparação estatística indireta (22) e uma sem comparação indireta (23). As estratégias de busca para cada base de dados, bem como o fluxograma com os resultados da seleção e triagem dos estudos pelo demandante estão apresentadas nos anexos 1 e 2 (20).

Para avaliação crítica das duas revisões sistemáticas incluídas (22), o demandante utilizou a ferramenta *Measurement Tool to Assess Reviews* (AMSTAR-2) (24). As duas revisões sistemáticas incluídas foram avaliadas com qualidade **criticamente baixa** pelo demandante (Anexo 3) (20).

A certeza da evidência pelo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (25) não foi mensurada e apresentada pelo demandante (20).

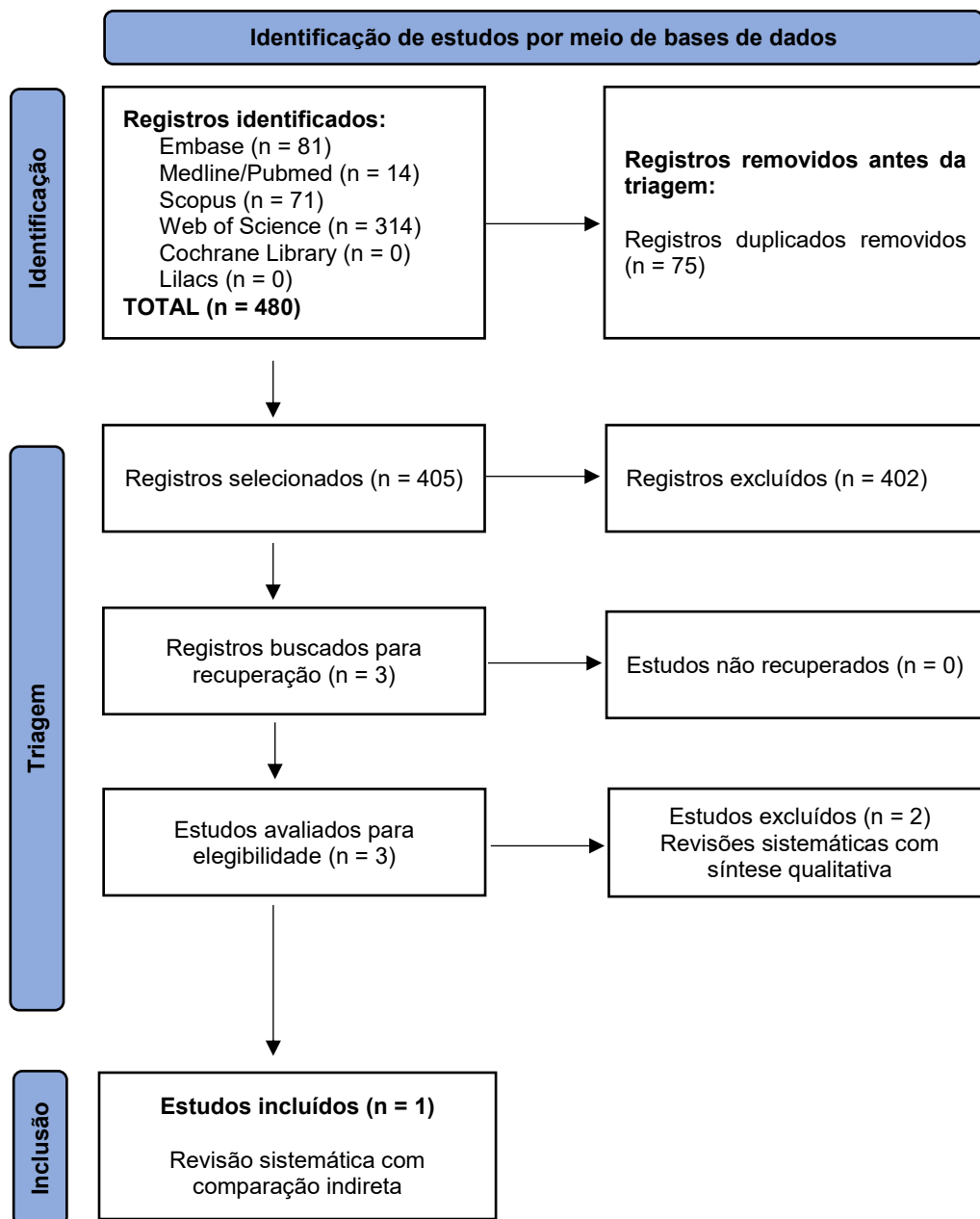
6.2 Análise crítica da evidência apresentada

A pergunta de pesquisa, o acrônimo PICOT, bem como os critérios de inclusão e de exclusão definidos pelo demandante foram consideradas adequados. No entanto, foi necessário realizar novas estratégias de busca para as bases de dados consultadas pelo demandante.

Tendo em vista que não foram identificados pelo demandante ensaios clínicos randomizados com comparação direta de alfaonotocogênio com os fatores recombinantes atualmente disponíveis no SUS, alfaotocogênio, alfaruriotocogênio pegol e alfadamotocogênio pegol, para profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A com idade igual ou superior a 12 anos, priorizou-se as revisões sistemáticas com meta-análise indireta que incluíram os fatores recombinantes de interesse. Além disso, foram incluídas duas novas bases de dados: a *Scopus* e a *Web of Science*. A nova busca foi conduzida em 28 de outubro de 2022 e as estratégias de busca utilizadas para cada base de dados estão descritas no apêndice 1.

Ao todo, foram identificados 480 registros nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção de duplicatas, 405 estudos foram avaliados pelo título e resumo para identificar se atendiam aos critérios de inclusão. Ao final, três revisões sistemáticas foram localizadas para leitura completa (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da identificação e triagem dos estudos avaliados pela Secretaria-Executiva da Conitec.



Referência: Adaptado de Page e colaboradores (2021) (26)

Das três revisões sistemáticas da literatura avaliadas na leitura completa (22,23,27), uma revisão sistemática realizou comparação estatística indireta entre os fatores recombinantes (22). As demais apresentaram síntese qualitativa, sem comparação estatística entre os fatores recombinantes, as quais foram excluídas (23,27).

As revisões sistemáticas encontradas apresentam qualidade **criticamente baixa** pelo AMSTAR-2, apresentando diversos pontos fracos críticos, conforme observado no apêndice 2. A lista dos estudos incluídos e excluídos pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec encontram-se no Quadro 6.

Quadro 6. Descrição dos estudos incluídos e excluídos pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Estudo	Amstar-2	Financiamento	Demandante	SE Conitec	Justificativa
Bonanad et al., 2021 (22)	Criticamente baixo	CSL Behring	Incluído	Incluído	Comparação indireta
Graf et al., 2020 (23)	Criticamente baixo	CSL Behring	Incluído	Não incluído	Sem comparação estatística
Minno et al., 2020 (27)	Criticamente baixo	Bayer	Não incluído	Não incluído	Sem comparação estatística

Fonte: Elaboração própria. SE: Secretaria-Executiva

6.3 Evidências clínicas da tecnologia

As evidências clínicas de eficácia do alfaonocotocog (Afstyla®) em comparação com alfaotocog (Advate®) para profilaxia em adolescentes (acima de 12 anos) e adultos com hemofilia A previamente tratados foram provenientes de uma revisão sistemática com comparação indireta incluída pelo demandante da tecnologia e pelo parecerista (22).

Bonanad e colaboradores conduziram uma revisão sistemática para comparar a **eficácia e consumo** de rVIII-SingleChain (alfaonocotocog, Afstyla®) com rAHF-PFM (alfaotocog, Advate®) e rFVIIIc (alfaefmorotocog, Elocta®), na profilaxia e tratamento de episódios hemorrágicos em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos previamente tratados com hemofilia A grave, por meio de uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC, do inglês: *matching-adjusted indirect comparison*) (22).

O MAIC é um método de ajuste populacional validado que garante que as comparações sejam realizadas entre populações de pacientes mais equilibradas em relação a comparações indiretas sem ajuste (22). Esse método tem sido usado na ausência de estudos de comparações diretas (*head-to-head*), principalmente quando são de difícil execução como acontece em doenças raras como a hemofilia. Comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC) usam dados de pacientes individuais de ensaios de um tratamento (intervenção) para corresponder às estatísticas resumidas de linha de base relatadas de ensaios de outro tratamento (controle). Após a correspondência, usando uma abordagem semelhante à ponderação do escore de propensão (*propensity score weighting*), os resultados do tratamento são comparados em populações de ensaios balanceados (28).

Desde 2017, esse método tem sido reconhecido pelo NICE como uma alternativa válida de abordagem de ajuste populacional indireto para fazer comparações entre tecnologias (29).

Dentre os comparadores do estudo, somente o alfaoctocogue (Advate®) está disponível no SUS e, por isso, os resultados foram apresentados em relação a esse comparador. O outro comparador do estudo foi o alfaefmorococogue (eloctate®), um fator recombinante de meia vida estendida (22).

Essa revisão incluiu dados de pacientes adolescentes e adultos com hemofilia A severa e moderadamente severa, previamente tratados com FVIII que estavam recebendo rFVIII como tratamento profilático. Foram incluídos dois ensaios clínicos com pacientes em uso de alfaoctocogue, com 111 e 32 pacientes, respectivamente, e um estudo com pacientes em uso de alfaonococogue, com 145 pacientes (22).

Os dados em nível individual dos pacientes provenientes do estudo com alfaonococogue foram usados para ajuste as características basais dos pacientes de cada estudo de alfaocotocogue, um de 2004 e um de 2012. Portanto, em ambas as comparações, os pacientes foram balanceados de acordo com as características basais descritas nos ensaios clínicos, o que permitiu uma análise antes (análise não ajustada) e outra após a correspondência (análise ajustada) entre os pacientes dos ensaios clínicos. As características dos pacientes antes e após o ajuste podem ser observadas nas tabelas 1 e 2 (22).

A comparação indireta 01 foi entre o ensaio clínico de alfaonococogue e o ensaio clínico de 2004 de alfaoctocogue para os desfechos de taxa de sangramento anual (TSA) e porcentagem (%) de pacientes com zero sangramento (22).

Tabela 1. Características basais dos pacientes em uso de alfaonococogue e alfaocotocogue (estudo de 2004), antes e após o ajuste por correspondência. Linha de base da comparação indireta 01.

Variáveis	Antes da correspondência		Após a correspondência	
	Alfaonococogue	Alfaoctocogue (2004)	Alfaonococogue	Alfaoctocogue (2004)
N	146	111	146	111
Idade > 18 anos, %	84,2	44,1	44,1	44,1
Raça, % branca	69,9	92,8	92,8	92,8
Peso (kg), média	74,0	65,8	65,8	65,8
Altura (cm), média	174,4	169,3	169,3	169,3

Fonte: Adaptado de Bonadad e colaboradores (2021) (22)

A comparação indireta 02 foi entre o ensaio clínico de alfaonotocog e o ensaio clínico de 2012 de alfaotocog para os desfechos de taxa de sangramento anual transformada¹ ($\sqrt{TSA} + 0,5$), porcentagem de pacientes com zero sangramento e mediana de consumo anual de fator de coagulação recombinante (22).

Tabela 2. Características basais dos pacientes em uso de alfaonotocog e alfaotocog (estudo de 2004), antes e após o ajuste por correspondência. Linha de base da comparação indireta 02.

Variáveis	Antes da correspondência		Após a correspondência	
	Alfaonotocog	Alfaotocog (2012)	Alfaonotocog	Alfaotocog (2012)
N	146	32	146	32
Idade > 16 anos, %	96,6	87,5	87,5	87,5
Raça, % branca	69,9	93,8	93,8	93,8

Fonte: Adaptado de Bonadad e colaboradores (2021) (22)

A profilaxia de rotina com alfaonotocog foi prescrita como 20 a 40 UI/kg a cada dois dias; ou 20 a 50 UI/kg de alfaotocog de duas a três vezes por semana, ou em outras doses/frequências a critério do investigador (22).

A profilaxia de rotina para alfaotocog consistiu em 25 a 40 UI/kg, administrado três vezes por semana; ou em dias alternados; ou outras doses a critério do investigador (22).

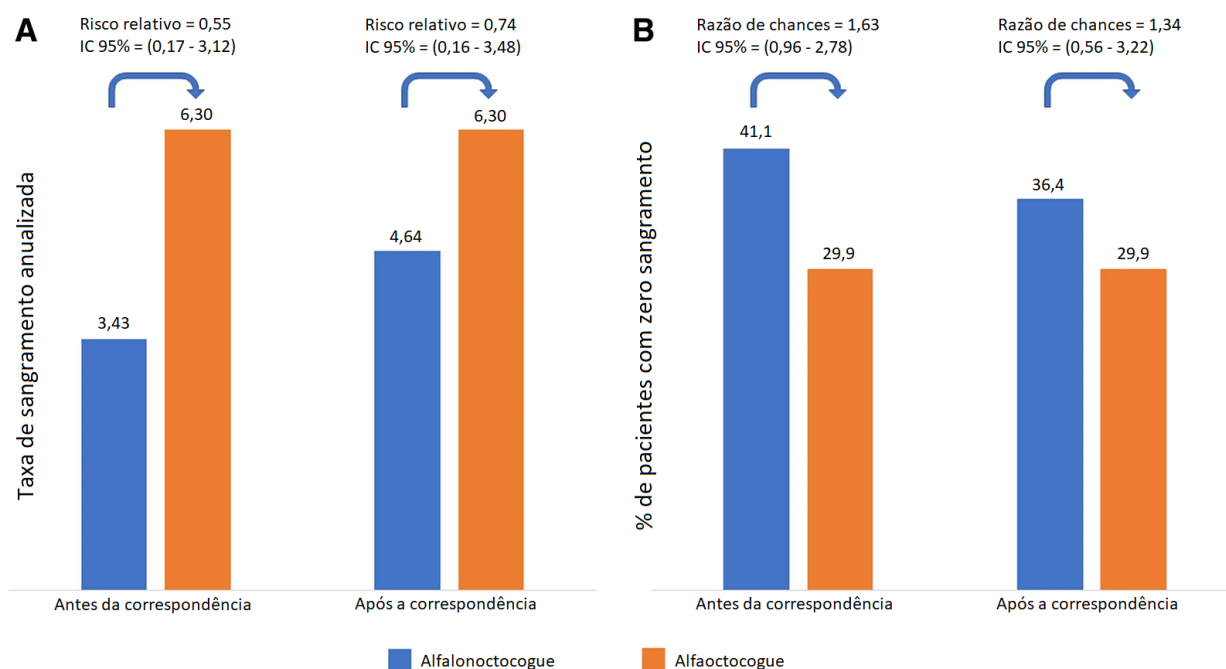
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Taxa de sangramento anual (TSA)

Na comparação indireta 01, após ajuste entre alfaonotocog e alfaotocog (2004), a TSA média foi de 4,64 para alfaonotocog e de 6,30 para alfaotocog (RR = 0,74; IC 95% = 0,16 a 3,48; valor de p = 0,70) (Figura 2). Portanto, não foi observada diferença entre os medicamentos (22).

¹ O ensaio clínico de alfaotocog de 2012 utilizou como desfecho a TSA transformada, enquanto o ensaio clínico de alfaotocog de 2004 utilizou a TSA.

Figura 2. Desfechos de eficácia comparativa entre alfaonocotocog e alfaotocog (2004) antes e após ajuste de correspondência. (A) Taxa de sangramento anualizada; (B) Proporção de pacientes com zero sangramento. Comparação indireta 01.

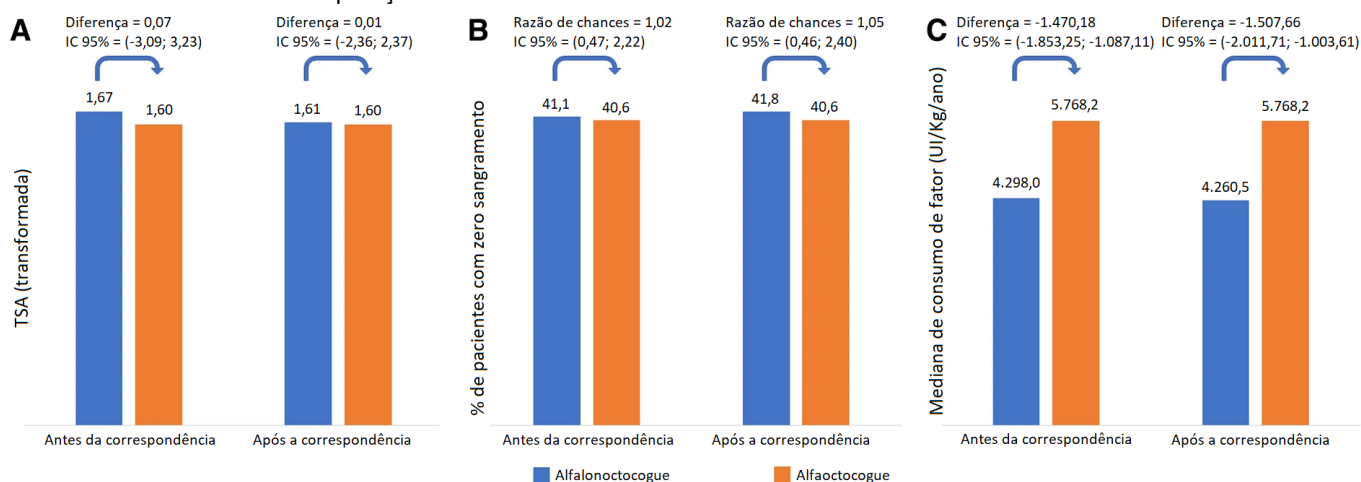


Fonte: Adaptado de Bonadad e colaboradores (2021) (22)

Taxa de sangramento anual transformada ($\sqrt{TSA} + 0,5$)

Na comparação indireta 02, após ajuste entre alfaonocotocog e alfaotocog (2012), a TSA transformada média foi de 1,61 para alfaonocotocog e de 1,60 para alfaotocog (Diferença = 0,01; IC 95% = -2,36 a 2,37; valor de p = 0,99) (Figura 3). Portanto, não foi observada diferença entre os medicamentos (22).

Figura 3. Desfechos de eficácia comparativa entre alfaonocotocog e alfaotocog (2012) antes e após ajuste de correspondência. (A) Taxa de sangramento anualizada transformada; (B) Proporção de pacientes com zero sangramento; (C) Consumo mediano anual. Comparação indireta 02.



Fonte: Adaptado de Bonadad e colaboradores (2021) (22)

Porcentagem de pacientes com zero sangramento

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a proporção de pacientes com zero sangramentos entre alfaonotocogúe e alfaotocogúe (valor de $p > 0,05$). Na comparação 01, após ajuste, a proporção de pacientes sem sangramentos em uso de alfaonotocogúe foi de 36,4%, enquanto 29,9% dos pacientes em uso de alfaotocogúe (2004) não apresentaram sangramentos (Figura 2). Na comparação 02, após ajuste, a proporção de pacientes sem sangramentos em uso de alfaonotocogúe foi de 41,8 %, enquanto 40,6% dos pacientes em uso de alfaotocogúe (2012) não apresentaram sangramentos (Figura 3) (22).

Consumo mediano anual

O consumo mediano anual foi inferior para alfaonotocogúe em comparação ao alfaotocogúe (2012). Após a correspondência, foi estimada uma diferença mediana de 1.508 UI/kg/ano (IC 95%: 1.004 a 2.012 UI/kg/ano) em favor de alfaonotocogúe (Figura 3) (22).

Portanto, os resultados da revisão sistemática incluída sugerem que os desfechos de eficácia são semelhantes entre alfaonotocogúe (valor de $p > 0,05$), e o consumo mediano anual de alfaonotocogúe foi inferior ao alfaotocogúe (valor de $p < 0,001$) (22).

Adicionalmente, não foram identificadas diferenças para os desfechos de eficácia e consumo entre alfaonotocogúe e alfaefmorotocogúe (elotat®)² (valor $p > 0,05$) (22).

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A revisão sistemática incluída não avaliou de forma comparativa desfechos de segurança relacionados aos fatores recombinantes (22). De acordo com as diretrizes para gerenciamento da hemofilia da Federação Mundial de Hemofilia, a forma de alteração na molécula do fator VIII recombinante para gerar um fator de meia vida estendida não traz problemas de segurança associados (2). Por fim, os efeitos indesejáveis específicos para a alfaonotocogúe estão descritos no item 5, Ficha da tecnologia, nos subitens “Cuidados e precauções” e “Efeitos adversos”.

6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências por desfecho foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (25). Para essa avaliação, foram considerados os desfechos de eficácia

² Os resultados de alfaonotocogúe em comparação com alfaefmorotocogúe (elotat®) não foram descritos em detalhes, pois alfaefmorotocogúe (elotat®) não está disponível no SUS.

taxa de sangramento anualizada, taxa de sangramento anualizada transformada e proporção de pacientes com zero sangramento. Os resultados foram provenientes da revisão sistemática de Bonanad e colaboradores (22).

Tendo em vista os fatores avaliados pelo sistema GRADE, a qualidade da evidência **foi rebaixada em um nível para a avaliação do risco de viés** de alfaonocogum quando comparado ao alfaocogum para todos os desfechos devido às limitações metodológicas. Como justificativa, observa-se que a revisão sistemática de Bonanad e colaboradores foi conduzida da seguinte forma: a) dados individuais ao nível do paciente de adolescentes e adultos previamente tratados inscritos no ensaio clínico principal, prospectivo, aberto, não randomizado, multicêntrico de fase I/III de alfaonocogum como parte do programa clínico *AFFINITY* foram fornecidos pelo patrocinador do estudo; b) para identificar ensaios clínicos publicados de alfaocogum e alfaefmorcogum para a profilaxia de episódios hemorrágicos entre pacientes previamente tratados com hemofilia A grave, uma revisão sistemática da literatura foi realizada usando três bancos de dados eletrônicos (*Medline, Cochrane CENTRAL e Web of Science*); c) os autores da revisão sistemática não avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos; d) a qualidade da revisão sistemática foi considerada criticamente baixa pelo AMSTAR-2, o que incluiu o não atendimento de um domínio crítico da ferramenta AMSTAR-2 (critério 9), a não utilização de uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão, o que está intimamente relacionada com o ponto anterior (c).

Adicionalmente, **a qualidade da evidência foi rebaixada em um nível para todos os desfechos devido a ocorrência de evidência indireta**. As medidas de efeito estimadas foram provenientes de comparação indireta ajustada por correspondência, e não de comparações diretas entre alfaonocogum e alfaocogum.

Por fim, **a qualidade da evidência foi rebaixada em um nível por imprecisão**. Isso se deve ao fato de que os Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%) estimados atravessaram a linha de não efeito para os três desfechos avaliados, ou seja, não há precisão sobre a real estimativa de efeito.

A evidência não foi rebaixada nos critérios inconsistência, pois foi realizado um ajuste para balancear os grupos e permitir uma melhor comparabilidade entre os medicamentos. Adicionalmente, a evidência não foi rebaixada por viés de publicação.

Portanto, **a certeza da evidência foi considerada muito baixa** para os desfechos avaliados (Quadro 7).

Quadro 7. Certeza da evidência para os desfechos de eficácia da comparação de alfaonocoguet versus alfaocoguet.

Desfecho	Efeito observado RR (IC 95%)	Avaliação da certeza da evidência (GRADE)						Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	
TSA	RR = 0,74; IC 95% = (0,16 ; 3,48) ¹	grave	não grave	grave	grave	não grave	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
% zero sangramento	RC = 1,34; IC 95% = (0,56 ; 3,22) ¹ RC = 1,05; IC 95% = (0,46 ; 2,40) ²	grave	não grave	grave	grave	não grave	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
TSA transformada	Diferença = 0,01 IC 95% = (-2,36 ; 2,37) ²	grave	não grave	grave	grave	não grave	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO

1 = Comparação de alfaonocoguet com alfaocoguet (2004);

2 = Comparação de alfaonocoguet com alfaocoguet (2012);

TSA = Taxa de Sangramento Anualizada; RR = Risco Relativo; RC = Razão de Chances; IC = Intervalo de Confiança.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre alfaonocogum e alfaocogum (atualmente disponível no SUS) para os desfechos de taxa de sangramento anualizada, taxa de sangramento anualizada transformada e porcentagem de pacientes sem sangramentos. A certeza da evidência para esses desfechos de eficácia foi considerada muito baixa. Desfechos de segurança não foram avaliados pela revisão sistemática incluída neste parecer.

O menor consumo anual de alfaonocogum demonstrado no estudo incluído pode ser um potencial benefício em comparação com o alfaocogum.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (30).

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre alfaocogum e alfaonocogum para os desfechos de eficácia
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)	Intervenção: alfaonocogum Comparador: alfaocogum, alfaruriocogum pegol, alfadamocogum pegol	Adequado. Alfaocogum é disponibilizado pelo SUS. Alfaruriocogum pegol e alfadamocogum pegol foram incorporados ao SUS pela Conitec em 2022. Alfaonocogum foi comparado ao alfaocogum no estudo de Bonanad e colaboradores (2021) (22). Alfaruriocogum pegol (12) e alfadamocogum pegol (13) foram comparados ao alfaocogum nos relatórios de recomendação 668 e 669 de 2021, respectivamente. Não foram identificadas diferenças nos desfechos de eficácia para alfaocogum em comparação com o alfaonocogum, alfaruriocogum pegol e alfadamocogum pegol.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com hemofilia A com idade \geq 12 anos, em profilaxia secundária, sem presença de inibidores e previamente tratados	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Diferença de custo de tratamento profilático	Adequado.
Horizonte temporal	1 ano	Adequado à proposta de incorporação.
Taxa de desconto	Não utilizado	Adequado à proposta de incorporação.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.

Medidas da efetividade	Taxa de sangramento anual	Adequado. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre alfaonocogum e alfaocogum (atualmente disponível no SUS) para a taxa de sangramento anualizada, na comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC – <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>) do estudo de Bonanad e colaboradores (2021). O estudo concluiu que a eficácia dos medicamentos é similar e comparável (22). Observação: o consumo anual de fator em UI não foi considerada como uma medida de eficácia.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Aquisição da droga (tratamento profilático)	Adequado. Os concentrados de fator de coagulação em geral representam mais de 90% dos custos dos cuidados para hemofilia (2).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Não informado	Foi realizada a comparação dos custos anuais por comparador.
Pressupostos do modelo	Foi considerado que alfaruriocogum pegol e alfadamocogum pegol não apresentaram diferença de eficácia para alfaonocogum e alfaocogum.	Parcialmente adequado. Não houve comparação indireta entre alfaonocogum e alfaruriocogum pegol e alfadamocogum pegol. Entretanto, não foram identificadas diferenças nos desfechos de eficácia para alfaocogum em comparação com o alfaonocogum, alfaruriocogum pegol e alfadamocogum pegol (12,13,22).
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de Tornado.	Não adequado. A análise foi informada no dossiê, mas não foi apresentada pelo demandante (20).

Com base numa análise de comparação indireta via MAIC (*Matching- Adjusted Indirect Comparison*) de Bonanad e colaboradores (2021), não foram identificadas diferenças na taxa de sangramento anualizada entre alfaonocogum e alfaocogum (22).

Seguindo a premissa de eficácia similar entre as tecnologias, o demandante propôs um desenho de custo-minimização para a análise econômica. Estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários (30).

Apesar da certeza da evidência ser criticamente baixa para equivalência de eficácia entre alfaonocogum e alfaocogum, o desenho de estudo por análise de custo-minimização foi considerado adequado pois ambas as tecnologias são fatores de coagulação VIII recombinantes, tendo como principal diferença observada até então o consumo anual em UI.

Como comparadores foram adotados pelo demandante o alfaocogum, o alfaruriocogum pegol e o alfadamocogum pegol, os dois últimos incorporados em 2022 no SUS pela Conitec (12,13). Os comparadores foram considerados como parcialmente adequados, pois a evidência clínica do presente parecer contempla a comparação indireta entre alfaonocogum e alfaocogum, não sendo encontrada diferença entre eles para o desfecho de eficácia

de taxa de sangramento anual (22). Não foram identificadas comparações indiretas entre alfaonocotocog e alfaruriocotocog pegol e alfadamocotocog pegol. Entretanto, alfaruriocotocog pegol e alfadamocotocog pegol foram comparados individualmente com o alfaocotocog, não sendo encontradas diferenças de eficácia entre alfaruriocotocog pegol e alfaocotocog, e entre alfadamocotocog pegol e alfaocotocog (12,13).

O horizonte temporal do estudo de custo-minimização adotado pelo demandante foi de 1 ano. Apesar de ser recomendada a adoção de um horizonte temporal com base o curso natural da condição e o provável impacto que a intervenção tem sobre ele, como se trata de um estudo de custo-minimização, em que somente os custos serão comparados, optou-se pela manutenção desse horizonte temporal. Além disso, esse mesmo horizonte temporal foi utilizado para a comparação de custo-minimização em uma análise prévia de fatores VIII recombinantes para a profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A (12). Por fim, um estudo recente de custo minimização comparando fator de coagulação recombinante com eculizumabe para profilaxia de sangramentos em pacientes com hemofilia A também adotou um horizonte temporal inferior (5 anos) ao tempo estimado de vida dos pacientes (31).

Não foi utilizada taxa de desconto no modelo uma vez que o horizonte de tempo considerado foi de apenas 1 ano (30).

7.1.1 Análise de custo-minimização

Para a análise de custo-minimização, foram considerados apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos. De acordo com o demandante, mesmo que outros recursos podem ser necessários para o cuidado do paciente, entendeu-se que estes recursos seriam similares entre os tratamentos (20). De acordo com a Federação Mundial de Hemofilia, mais de 90% dos custos com hemofilia são com medicamentos (2). Nesse sentido, optou-se por manter a análise somente pelos custos dos medicamentos.

Para cálculo de custos dos tratamentos foram considerados o consumo mediano de fator recombinante em UI disponíveis na literatura, conforme mostra a Tabela 3:

Tabela 3. Estimativa de consumo mediano anual dos fatores de coagulação recombinantes reportado na literatura.

Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Posologia	Consumo mediano (UI/Kg/ano)	Referência
Alfaonocotocog	Afstyla®	20-50 UI/Kg 2 ou 3 vezes por semana	4.260,5 a 4.298,0	Bonanad et al (2021) (22); Graf et al (2020) (23)
Alfaocotocog	Advate®	20-40 UI/Kg 2 ou 3 vezes por semana	5.590,0 a 5.768,2	Bonanad et al (2021) (22); Batt et al (2019) (32)
Alfaruriocotocog pegol	Adynovate®	45 ± 5 UI/Kg 2 vezes por semana	4.546,0	Graf et al (2020) (23)
Alfadamocotocog pegol	Jivi®	30-40 UI/Kg 2 vezes por semana	3.307,2 a 3.343,6	Batt et al (2019) (32)

Poucas variações no consumo mediano anual foram observadas. A consumo mediano anual de alfaonocogúe no estudo de Graf e colaboradores (2020) foi de 4.282,9 UI/Kg/ano (23). Já no estudo de Bonanad e colaboradores (2021), o consumo variou de 4.298,0 UI/Kg/ano (antes da correspondência) a 4.260,5 UI/Kg/ano (após a correspondência entre os pacientes dos estudos) (22). O consumo de alfaurionocogúe pegol foi de 4.546,0 UI/Kg/ano proveniente do estudo de Graf e colaboradores (23).

O consumo de alfadamocogúe pegol variou de 3.307,2 UI/Kg/ano (após a correspondência com os pacientes do estudo de alfaocogúe - 2012) a 3.343,6 UI/Kg/ano (antes da correspondência) (32). Por fim, o consumo de alfaocogúe variou de 5.590,0 UI/Kg/ano (proveniente do estudo de alfaocogúe - 2004) a 5.768,2 UI/Kg/ano (proveniente do estudo de alfaocogúe - 2012) (22,32). Verificou-se, portanto, que alfadamocogúe pegol (Jivi®) foi o medicamento de menor consumo anual, seguido por alfaonocogúe (Afstyla®), alfarurionocogúe pegol (Adynovate®) e por alfaocogúe (Advate®).

O preço proposto para incorporação de alfaonocogúe (Afstyla®) é de R\$ 0,76 por unidades internacionais (20). Os custos por UI de alfarurionocogúe pegol (Adynovate®) e alfadamocogúe pegol (Jivi®) foram extraídos dos dados disponíveis nos Relatórios de recomendação da Conitec nº 668 e 669 de 2021 (12,13). Os custos de alfaocogúe (Advate®) foram extraídos dos dois últimos contratos de compra do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde com a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) celebrados em 2022 (33,34). Todos os custos por UI estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Custo por UI dos fatores recombinantes avaliados na análise de custo-minimização.

Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Referência
Alfaonocogúe	Afstyla®	R\$ 0,76	(20)
Alfaocogúe	Advate®	R\$ 1,10 ¹	(33,34)
Alfarurionocogúe pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	(12)
Alfadamocogúe pegol	Jivi®	R\$ 0,98	(13)

¹ O preço adotado pelo demandante no dossiê de incorporação foi de R\$ 1,089, adotado nos relatórios de recomendação 668 e 669 de 2021 (12,13). Este valor (R\$ 1,089) foi com base em uma compra pública de 2019, contrato 205/2019. Nesse sentido, o valor utilizado no presente relatório é o de R\$ 1,10, o que reflete as compras do Ministério da Saúde de 2022 (29,30).

Na análise de custo-minimização anual foram construídos dois cenários de análise com base no consumo mediano anual apresentado na Tabela 3:

- **Cenário 01:** considerando o menor consumo mediano anual de fator recombinante reportado pelos estudos;
- **Cenário 02:** considerando o maior consumo mediano anual de fator recombinante reportado pelos estudos.

Em ambos os cenários avaliados, alfaonocogum (Afstyla®) foi o medicamento com menor custo anual por paciente, variando de R\$ 3.237,98 a R\$ 3.266,48, no cenário 01 e 02, respectivamente (Tabela 5).

O custo anual por paciente com alfaocogum (Advate®) variou de R\$ 6.149,00 a R\$ 6.345,02, o que representou um custo incremental de R\$ 2.911,02 a R\$ 3.078,54 por paciente ao ano, quando comparado a alfaonocogum (Afstyla®).

O custo anual por paciente com alfaruriocogum pegol (Adynovate®) foi de R\$ R\$ 4.591,46 em ambos os cenários, o que representou um custo incremental de R\$ 1.324,98 a R\$ 1.353,48 por paciente ao ano, quando comparado a alfaonocogum (Afstyla®).

O custo anual por paciente com alfadamocogum pegol (Jivi®) variou de R\$ R\$ 3.241,06 a R\$ R\$ 3.276,73, o que representou um custo incremental de R\$ 3,08 a R\$ 10,25 por paciente ao ano, quando comparado a alfaonocogum (Afstyla®).

Portanto, conclui-se que alfaonocogum (Afstyla®) tem o potencial de reduzir os custos (*cost-saving*) por paciente quando comparado aos demais fatores de coagulação recombinantes incorporados ao SUS para o tratamento da hemofilia A (Tabela 5).

Tabela 5. Análise de custo-minimização por cenários.

Cenário 01 - Menor consumo mediano anual de fator recombinante					
Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Consumo anual	Custo anual	Custo incremental
Alfaonocogum	Afstyla®	R\$ 0,76	4.260,50	R\$ 3.237,98	-
Alfaocogum	Advate®	R\$ 1,10	5.590,00	R\$ 6.149,00	R\$ 2.911,02
Alfaruriocogum pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	4.546,00	R\$ 4.591,46	R\$ 1.353,48
Alfadamocogum pegol	Jivi®	R\$ 0,98	3.307,20	R\$ 3.241,06	R\$ 3,08
Cenário 02 - Maior consumo mediano anual de fator recombinante					
Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Consumo anual	Custo anual	Custo incremental
Alfaonocogum	Afstyla®	R\$ 0,76	4.298,00	R\$ 3.266,48	-
Alfaocogum	Advate®	R\$ 1,10	5.768,20	R\$ 6.345,02	R\$ 3.078,54
Alfaruriocogum pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	4.546,00	R\$ 4.591,46	R\$ 1.324,98
Alfadamocogum pegol	Jivi®	R\$ 0,98	3.343,60	R\$ 3.276,73	R\$ 10,25

7.1.2 Análise de sensibilidade

A demandante não apresentou análise de sensibilidade para a análise de custo-minimização apresentada. Além disso, a demandante não apresentou informação sobre a desoneração ou incidência de impostos sobre o preço proposto para a tecnologia (20).

Nesse sentido, para identificar o impacto da variação do preço por UI da tecnologia, realizou-se análise de sensibilidade univariada com uma variação de $\pm 20\%$ no custo de alfaonocogues (30), em linha com o observado nos relatórios de recomendação dos FVIII recombinantes de meia vida estendida alfaruriocogues pegol (12) e alfadamocogues pegol (13).

Verifica-se que, em caso de acréscimo de 20% no valor de alfaonocogues, o fator recombinante alfadamocogues pegol se torna o medicamento de menor custo anual por paciente, seguido por alfaonocogues, alfaruriocogues pegol e alfaocogues (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de sensibilidade determinística com incremento do preço de alfaonocogues em 20%.

Cenário 01 - Menor consumo mediano anual de fator recombinante					
Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Consumo anual	Custo anual	Custo incremental
Alfaonocogues	Afstyla®	R\$ 0,91	4.260,50	R\$ 3.885,58	-
Alfaocogues	Advate®	R\$ 1,10	5.590,00	R\$ 6.149,00	R\$ 2.263,42
Alfaruriocogues pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	4.546,00	R\$ 4.591,46	R\$ 705,88
Alfadamocogues pegol	Jivi®	R\$ 0,98	3.307,20	R\$ 3.241,06	R\$ - 644,52
Cenário 02 - Maior consumo mediano anual de fator recombinante					
Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Consumo anual	Custo anual	Custo incremental
Alfaonocogues	Afstyla®	R\$ 0,91	4.298,00	R\$ 3.919,78	-
Alfaocogues	Advate®	R\$ 1,10	5.768,20	R\$ 6.345,02	R\$ 2.425,25
Alfaruriocogues pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	4.546,00	R\$ 4.591,46	R\$ 671,68
Alfadamocogues pegol	Jivi®	R\$ 0,98	3.343,60	R\$ 3.276,73	R\$ - 643,05

Em vermelho e itálico: parâmetros alterados para alfaonocogues. Em azul: mudança observada na tecnologia com menor custo anual por paciente.

Entretanto, em caso de redução de 20% no valor de alfaonocogues, ele continua como a alternativa com menor custo anual por paciente, com maximização do seu potencial de economizar recursos financeiros, conforme descrito na Tabela 7.

Tabela 7. Análise de sensibilidade determinística com redução do preço de alfaonocogum em 18%.

Cenário 01 - Menor consumo mediano anual de fator recombinante					
Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Consumo anual	Custo anual	Custo incremental
Alfaonocogum	Afstyla®	R\$ 0,61	4.260,50	R\$ 2.590,38	-
Alfaoctocogum	Advate®	R\$ 1,10	5.590,00	R\$ 6.149,00	R\$ 3.558,62
Alfaruriocogum pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	4.546,00	R\$ 4.591,46	R\$ 2.001,08
Alfadamocogum pegol	Jivi®	R\$ 0,98	3.307,20	R\$ 3.241,06	R\$ 650,68
Cenário 02 - Maior consumo mediano anual de fator recombinante					
Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	Custo por UI	Consumo anual	Custo anual	Custo incremental
Alfaonocogum	Afstyla®	R\$ 0,61	4.298,00	R\$ 2.613,18	-
Alfaoctocogum	Advate®	R\$ 1,10	5.768,20	R\$ 6.345,02	R\$ 3.731,84
Alfaruriocogum pegol	Adynovate®	R\$ 1,01	4.546,00	R\$ 4.591,46	R\$ 1.978,28
Alfadamocogum pegol	Jivi®	R\$ 0,98	3.343,60	R\$ 3.276,73	R\$ 663,55

Em vermelho e itálico: parâmetros alterados para alfaonocogum

Conclui-se, portanto, que um aumento de 20% no custo por UI da tecnologia proposta para incorporação (alfaonocogum) pode alterar a alternativa com menor custo anual por paciente para alfadamocogum pegol, sem alterações em relação ao alfaruriocogum pegol e alfaoctocogum. Além disso, com uma redução de 20% no preço de alfaonocogum, este permanece como a alternativa de menor custo anual.

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi conduzida com o objetivo de estimar o impacto financeiro da incorporação de alfaonocogum para pacientes com Hemofilia A previamente tratados com fator VIII de coagulação, com idade igual ou superior 12 anos e sem inibidores. A análise foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (35).

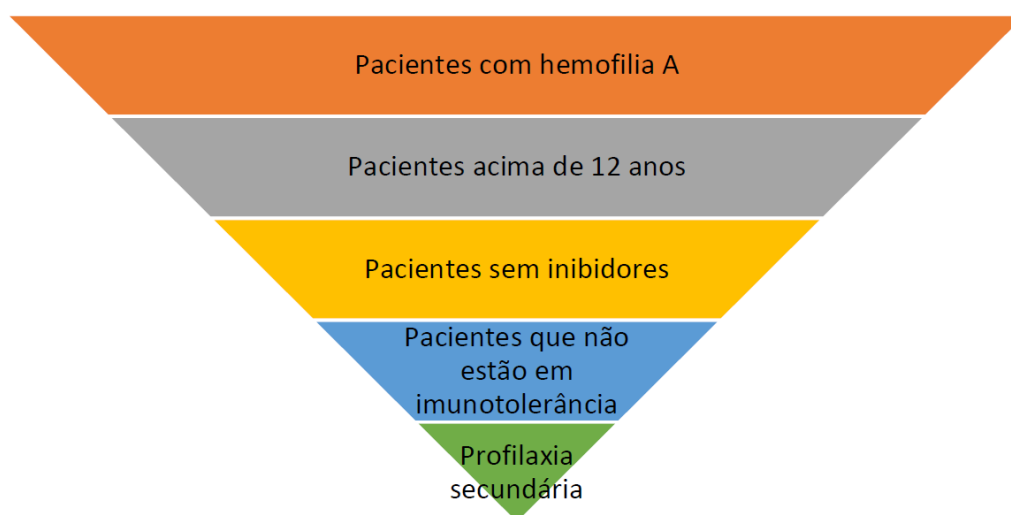
8.1 População

Para a estimativa da população elegível, foi considerada a prevalência estimada de Hemofilia A pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias para 2019, disponível no endereço eletrônico da Federação Brasileira de Hemofilia³ (36). Esta prevalência foi aplicada dentro das faixas etárias da população masculina acima de 12 anos, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para os anos de 2023 a 2027 (37).

³ <https://www.hemofiliabrasil.org.br/2020/cms/assets/uploads/files/0720f-controlador.php-1-.pdf>

Para obtenção do número de pacientes sem inibidores, considerou-se a prevalência de inibidor segundo teste de triagem em pacientes com hemofilia A, de 9,33%. Também foram estimados aqueles pacientes que estariam em imunotolerância (1,4%) para serem excluídos da população de interesse. Por fim, estimou-se aqueles pacientes que estariam em profilaxia secundária, de acordo com o Perfil de Coagulopatias de 2019 (36). O fluxo utilizado para estimativa da população elegível está representado graficamente na Figura 4.

Figura 4. Fluxo para identificação da população elegível para a análise de impacto orçamentário (20).



A população estimada de pacientes com hemofilia A, com idade igual ou superior a 12 anos, sem inibidores, sem imunotolerância, elegíveis para profilaxia secundária está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Estimativa de pacientes com hemofilia A, com idade igual ou superior a 12 anos, sem inibidores, sem imunotolerância e elegíveis para profilaxia secundária.

Faixa etária	2023	2024	2025	2026	2027
12 anos	62	62	62	63	64
13 anos	62	62	62	62	63
14 anos	62	61	62	62	62
15 anos	63	62	61	62	62
16 anos	63	63	62	61	62
17 anos	65	63	63	62	61
18 anos	65	65	63	63	62
19 anos	66	65	65	63	62
20 a 24 anos	345	338	332	327	323
25 a 29 anos	359	361	359	356	350

30 a 34 anos	351	350	350	351	353
35 a 44 anos	687	691	694	695	695
45 a 54 anos	553	564	575	588	601
55 a 64 anos	432	441	449	456	463
65 a 74 anos	268	277	287	297	307
75 anos e mais	153	160	167	174	182
Total	3.655	3.685	3.713	3.742	3.771

Fonte: Adaptado do dossiê da demandante (20)

8.2 Perspectiva e horizonte temporal

Em acordo com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil, a análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS, com a adoção de um horizonte temporal de cinco anos (35).

8.3 Cenários e participação de mercado

No modelo de impacto orçamentário foram abordados dois cenários, um de referência e um proposto para incorporação, considerando o menor consumo e custos anuais das tecnologias (melhor caso):

A. Cenário referência: Reflete o cenário atual do SUS, em que estão disponíveis para o tratamento profilático da hemofilia: alfaoctocogue, alfaruriococogue pegol, alfadamococogue pegol.

B. Cenário proposto. Estima-se um cenário com a inclusão de alfaonococogue no SUS.

A participação de mercado (*market share*) das tecnologias no cenário de referência foram com base nos dados dos Relatórios de recomendação da Conitec nº 668 e 669 (12,13). Neste cenário, foram consideradas as participações de mercado dos medicamentos alfaoctocogue, alfadamococogue pegol e alfaruriococogue pegol (Tabela 9).

Tabela 9. Participação de mercado estimada para cada fator de coagulação recombinante. Cenário de referência.

	Nome comercial	2023	2024	2025	2026	2027
Alfaoctocogue	Advate®	49,0%	44,0%	44,0%	44,0%	44,0%
Alfadamococogue pegol	Jivi®	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Alfaruriococogue pegol	Adynovate®	11,0%	16,0%	16,0%	16,0%	16,0%
Alfaonococogue	Afstyla®	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	-	100%	100%	100%	100%	100%

Para o cenário de proposto para incorporação foram consideradas as participações de mercado dos medicamentos alfaoctocogue, alfadamococogue pegol e alfaruriococogue pegol, além da inclusão de alfaonococogue.

A participação de mercado para alfaonotocogug proposta pelo demandante foi de 25% em todos os anos, com impacto principalmente sobre a participação de mercado de alfaotocogug, único fator recombinante de meia vida padrão disponível no SUS (Tabela 10).

Tabela 10. Participação de mercado estimada para cada fator de coagulação recombinante. Cenário proposto.

Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	2023	2024	2025	2026	2027
Alfaotocogug	Advate®	36%	26%	25%	20%	20%
Alfadamotocogug pegol	Jivi®	29%	34%	34%	39%	39%
Alfaruriotocogug pegol	Adynovate®	10%	15%	16%	16%	16%
Alfaonotocogug	Afstyla®	25%	25%	25%	25%	25%
Total	-	100%	100%	100%	100%	100%

Como resultado, foi estimada uma economia de recursos financeiros que variou de R\$ 1,4 a R\$ 2,6 milhões por ano, o que gerou uma estimativa de economia total de R\$ 10,7 milhões em cinco anos com a incorporação de alfaonotocogug ao SUS (Quadro 9). Esse resultado se refere ao cenário proposto e melhor caso, ou seja, considerando o custo anual dos medicamentos estimados a partir do menor consumo mediano anual dos fatores (Tabela 5).

Quadro 9. Análise de impacto orçamentário. Cenário proposto. Melhor caso (menor consumo FVIIIr).

Ano / Cenário	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$ 17.535.308,55	R\$ 16.107.051,19	-R\$ 1.428.257,36
2024	R\$ 17.452.213,69	R\$ 15.471.029,88	-R\$ 1.981.183,82
2025	R\$ 17.587.220,23	R\$ 15.532.878,41	-R\$ 2.054.341,83
2026	R\$ 17.723.492,54	R\$ 15.109.184,96	-R\$ 2.614.307,57
2027	R\$ 17.863.014,32	R\$ 15.228.126,56	-R\$ 2.634.887,76
TOTAL	R\$ 88.161.249,34	R\$ 77.448.271,00	-R\$ 10.712.978,34

FVIIIr: fator de coagulação VIII recombinante

Considerando um maior consumo e gasto anual com as tecnologias (pior caso) (Tabela 5), foi estimada uma economia de recursos financeiros que variou de R\$ 1,5 a R\$ 2,8 milhões por ano, o que gerou uma estimativa de economia total de R\$ 11,3 milhões com a incorporação de alfaonotocogug ao SUS (Quadro 10).

Quadro 10. Análise de impacto orçamentário. Cenário proposto. Pior caso (maior consumo FVIIIr).

Ano / Cenário	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$ 17.938.558,11	R\$ 16.428.854,71	-R\$ 1.509.703,40
2024	R\$ 17.822.574,02	R\$ 15.729.752,86	-R\$ 2.092.821,16
2025	R\$ 17.960.445,59	R\$ 15.786.324,52	-R\$ 2.174.121,06
2026	R\$ 18.099.609,78	R\$ 15.334.595,33	-R\$ 2.765.014,45
2027	R\$ 18.242.092,41	R\$ 15.455.311,39	-R\$ 2.786.781,02
TOTAL	R\$ 90.063.279,90	R\$ 78.734.838,80	-R\$ 11.328.441,10

FVIIIr: fator de coagulação VIII recombinante

8.4 Análise de sensibilidade

De forma complementar, foi estimado um cenário alternativo ao proposto, com base em uma maior taxa de difusão e participação de mercado para alfaonotocogúe, conforme observado na Tabela 11.

Tabela 11. Participação de mercado estimada para cada fator de coagulação recombinante. Cenário alternativo.

Insumo Farmacêutico Ativo	Nome comercial	2023	2024	2025	2026	2027
Alfaotocogúe	Advate®	35%	29%	23%	17%	14%
Alfadamotocogúe pegol	Jivi®	30%	32%	34%	35%	35%
Alfaruriotocogúe pegol	Adynovate®	10%	12%	14%	16%	16%
Alfaonotocogúe	Afstyla®	25%	27%	29%	32%	35%
Total	-	100%	100%	100%	100%	100%

Como resultado, foi estimada uma economia de recursos financeiros que variou de R\$ 1,5 a R\$ 3,3 milhões por ano, o que gerou uma estimativa de economia total de R\$ 12 milhões em cinco anos com a incorporação de alfaonotocogúe ao SUS (Quadro 11). Esse resultado se refere ao cenário proposto e melhor caso, ou seja, considerando o custo anual dos medicamentos estimados a partir do menor consumo mediano anual dos fatores (Tabela 5).

Quadro 11. Análise de impacto orçamentário. Cenário alternativo. Melhor caso (menor consumo FVIIIr).

Ano / Cenário	Cenário Referência	Cenário Alternativo	Impacto Orçamentário
2023	R\$ 17.535.308,55	R\$ 16.000.756,58	-R\$ 1.534.551,96
2024	R\$ 17.452.213,69	R\$ 15.642.967,39	-R\$ 1.809.246,30
2025	R\$ 17.587.220,23	R\$ 15.216.193,67	-R\$ 2.371.026,57
2026	R\$ 17.723.492,54	R\$ 14.781.950,51	-R\$ 2.941.542,02
2027	R\$ 17.863.014,32	R\$ 14.568.969,61	-R\$ 3.294.044,72
TOTAL	R\$ 88.161.249,34	R\$ 76.210.837,76	-R\$ 11.950.411,58

FVIIIr: fator de coagulação VIII recombinante

Considerando um maior consumo e gasto anual com as tecnologias (pior caso) (Tabela 5), foi estimada uma economia de recursos financeiros que variou de R\$ 1,6 a R\$ 3,5 milhões por ano, o que gerou uma estimativa de economia total de R\$ 12,6 milhões com a incorporação de alfaonocotocogeo ao SUS (Quadro 12).

Quadro 12. Análise de impacto orçamentário. Cenário proposto. Pior caso (maior consumo FVIIIr).

Ano / Cenário	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$ 17.938.558,11	R\$ 16.316.698,88	-R\$ 1.621.859,23
2024	R\$ 17.822.574,02	R\$ 15.922.829,12	-R\$ 1.899.744,90
2025	R\$ 17.960.445,59	R\$ 15.459.316,06	-R\$ 2.501.129,53
2026	R\$ 18.099.609,78	R\$ 14.987.482,61	-R\$ 3.112.127,16
2027	R\$ 18.242.092,41	R\$ 14.757.166,83	-R\$ 3.484.925,58
TOTAL	R\$ 90.063.279,90	R\$ 77.443.493,51	-R\$ 12.619.786,40

FVIIIr: fator de coagulação VIII recombinante

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações realizadas do alfaonocotocogeo no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no *Scottish Medicines Consortium* (SMC), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento de adultos e adolescentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica). A busca foi realizada em abril de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency*

(EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram consideradas. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se seis potenciais tecnologias para o tratamento da população em análise (Quadro 13).

Quadro 13. Medicamentos potenciais para adultos e adolescentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação) para controle e prevenção de episódios de sangramento; profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e profilaxia perioperatória (profilaxia cirúrgica).

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Alfaefanesoctocogue	Modulador de FVIII	Intravenosa	Fase 3	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2023)
Fitusiran	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Giroctocogene fitelparvovec	Estimulador do gene F8	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Marstacimab (PF-06741086)	Inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Mim-8 (NNC0365-3769)	Antagonista de fatores IX e X da coagulação	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Valoctocogene roxaparvovec	Estimulador do gene F8	Intravenosa	Fase 3	Anvisa e FDA Sem registro EMA Registrado (2022)

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

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

O alfaefanesoctocogue (rFVIII-Fc-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 (38). 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 (39).

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 (40–43).

O Giroctocogene fitelparvovec (SB-525, PF-07055480; SB-FVIII) é uma terapia gênica que utiliza vírus adeno-associado recombinante (AAV) 2/6, o qual codifica cDNA para fator humano deletado do domínio B VIII (hF8). A

transferência de genes mediada por AAV permite a entrega de um gene F8 funcional modificado aos hepatócitos que posteriormente sintetizam FVIII em níveis que poderiam prevenir eventos de sangramento na ausência de FVIII exógeno (44). O estudo de fase 3 está planejando recrutar pacientes adultos e tem previsão de apresentar resultados primários a partir de março de 2024 (45).

O anticorpo monoclonal IgG4 marstacimab é um inibidor da via do fator tissular (TFPI). A eficácia desse medicamento para o tratamento da hemofilia A está em avaliação em estudos clínicos de fase 3, em pacientes adultos e a partir de 12 anos de idade com ou sem anticorpos inibidores (46). A companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do marstacimab tem a expectativa de lançá-lo no ano de 2024 (47).

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 (47,48).

O valoctocogene 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. Os resultados preliminares do estudo de fase 3 demonstraram:

- Uma redução da taxa de sangramento média anual de 84% (4,8 para 0,8 ($p < 0,0001$)) e a redução na taxa média de infusão de fator VIII anual foi de 99% (p -valor $< 0,0001$). A média da expressão de FVIII em um ano foi de 42,89 IU/dL (49).
- A taxa média de sangramento anual entre os participantes que haviam recebido terapia profilática anteriormente diminuiu de 16 eventos antes do estudo para 1 evento após a transferência de genes e o uso do fator VIII para sangramento autorrelatado cessou em todos os participantes nessa coorte na semana 22 (50).
- A atividade da proteína do fator VIII humano derivado do transgene (hFVIII) espelhava o hFVIII nativo na capacidade hemostática. Nenhum desenvolvimento de inibidor, trombozes, mortes ou alterações persistentes nos testes de função hepática foram observados. A transferência gênica resultou, também, em níveis de atividade de FVIII substanciais e sustentados, reduções clinicamente relevantes em episódios de sangramento auto relatados e reduções significativas em infusões de reposição de FVIII por até três anos após a dosagem (51,52).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas do uso de alfaonocogum no tratamento profilático secundário da hemofilia A grave, quando comparada ao alfaocogum, foram obtidas de uma revisão sistemática com comparação indireta ajustada por correspondência. Foram avaliados somente resultados de eficácia em curto prazo, sem resultados de eficácia a longo prazo e de segurança. Alfaonocogum e alfaocogum foram considerados equivalentes, pois não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de taxa de sangramento anualizada, taxa de sangramento anualizada transformada e proporção de pacientes com zero sangramentos. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para os desfechos avaliados. Adicionalmente, foi identificado um menor consumo mediano anual com alfaonocogum em comparação com alfaocogum.

A avaliação econômica proposta foi baseada em uma análise de custo-minimização, baseada na premissa de equivalência de eficácia entre as tecnologias derivada da comparação indireta ajustada por correspondência. Os comparadores da análise de custo-minimização foram alfaonocogum (proposto para incorporação), alfaocogum, alfaonocogum pegol e alfaonocogum pegol, estes três últimos disponíveis no SUS. Nesse sentido, foi identificado que alfaonocogum foi o fator recombinante com menor custo anual por paciente em todas as comparações e cenários avaliados. Isso se deve, principalmente, ao seu menor custo por UI em relação aos demais FVIII recombinantes e, adicionalmente, ao seu menor consumo mediano anual em comparação com alfaocogum e alfaonocogum pegol.

A avaliação de impacto orçamentário foi realizada com os resultados do modelo de custo-minimização. Dados do Perfil de Coagulopatias de 2019 e estimativas populacionais do IBGE foram utilizados para estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento. Ao final de cinco anos, estimou-se uma economia de R\$10,7 a R\$ 11,3 milhões com a incorporação de alfaonocogum, a depender o caso analisado (melhor e pior caso).

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública nº 41/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 10/10/2022 a 20/10/2022 e sete pessoas se inscreveram. No entanto, os inscritos não preenchiam as especificidades da chamada, de modo que não ocorreu o relato da Perspectiva do Paciente para este tema.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 14ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 26 de abril de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do alfaonocotocogúe para o tratamento de adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária.

O Comitê de Medicamentos considerou que a tecnologia avaliada não traz benefícios clínicos adicionais em comparação com os produtos já disponíveis no SUS. Além disso, ela não atende aos critérios necessários para ser classificada como um fator VIII recombinante de meia vida estendida.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 24 foi realizada entre os dias 03 e 24 de julho de 2023. Foram recebidas 163 contribuições, sendo 18 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 145 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria dos respondentes dos formulários apresentou posicionamento contrário à recomendação inicial da Conitec, sendo favorável a incorporação da tecnologia.

O formulário de contribuições técnico-científicas possui duas partes: a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, abordando o Relatório em consulta. Esta segunda parte é estruturada em cinco blocos de perguntas relacionadas a: evidências clínicas, avaliação econômica, impacto orçamentário, recomendação preliminar da Conitec e outros aspectos relevantes.

Já o formulário de experiência ou opinião também possui duas partes: a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição em relação ao Relatório em consulta. Nesta parte, as perguntas estão divididas em três blocos sobre: recomendação preliminar da Conitec, experiência prévia do participante com o medicamento em análise e experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os formulários utilizados. As contribuições foram avaliadas tanto quantitativamente quanto qualitativamente em três etapas: leitura de todas as contribuições, identificação e categorização das ideias centrais, e discussão acerca das contribuições. Um resumo da análise das contribuições recebidas é apresentado, e o conteúdo integral das contribuições está disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

14.1. Contribuições de Experiência ou Opinião

Das 145 contribuições de experiência ou opinião, 79 (54,5%) foram de mulheres e 65 (44,8%) de homens. A maioria dos respondentes se declarou branca (70,0%; n=102), ter entre 25 e 59 anos (86,7%, n=124) e residir na Região Sudeste (55,2%; n=80). As características gerais dos contribuintes podem ser visualizadas na Tabela 12.

Tabela 12. Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 24/2023 - Alfalonotocogue para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Contribuições de Experiência ou Opinião (n=145).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem	65	44,8
Mulher	79	54,5
Outro	1	0,7
Faixa etária		
< 18 anos	2	1,4
18 a 24 anos	5	3,5
25 a 39 anos	63	44,1
40 a 59 anos	61	42,7
≥ 60 anos	12	8,4
Cor ou Etnia		
Amarelo	4	2,8
Branco	102	70,3
Indígena	0	0,0
Pardo	31	21,4
Preto	8	5,5
Região		
Centro-Oeste	9	6,2
Nordeste	12	8,3
Norte	6	4,1
Sul	38	26,2
Sudeste	80	55,2
Contribuição por segmento		
Paciente	27	19,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	95	67,4

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem	65	44,8
Mulher	79	54,5
Outro	1	0,7
Profissional de saúde	6	4,3
Interessado no tema	13	9,2
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	144	99,3
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	0,7
Não tenho opinião formada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 24/2023, Conitec.
Dados ausentes não foram computados.

Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 99,3% dos participantes (n=144) foram contrários a recomendação preliminar, enquanto 0,7% (n=1) concordaram com a recomendação preliminar e responderam que a tecnologia não deve ser incorporada no SUS.

Dentre as 145 contribuições de experiência ou opinião, 20 (13,8%) mencionaram ter experiência com a tecnologia em avaliação. Entretanto, duas das 20 contribuições relataram explicitamente ter experiência com alfaonocog, sendo as demais contribuições referentes a experiência com fator VIII (seis contribuições), emicizumabe (quatro contribuições), alfaonocog, alfaemrocog e radiosinoviotese (uma contribuição por tecnologia). As duas contribuições que mencionaram experiência com alfaonocog destacaram como ponto positivo o fato de a tecnologia melhorar a qualidade de vida (uma contribuição) e a possibilidade de diminuir a quantidade de infusões (uma contribuição). O ponto negativo mencionado em uma contribuição decorre de a tecnologia não ser disponibilizada atualmente pelo SUS.

Quanto a experiência com outras tecnologias para o tratamento de hemofilia, 87 das 145 contribuições (60%) mencionaram ter experiência. As principais tecnologias mencionadas foram o fator VIII (76 contribuições), alfaemrocog (16 contribuições), crioprecipitado (10 contribuições), emicizumabe (cinco contribuições), fator IX (duas contribuições) e radiosinoviotese (uma contribuição).

De maneira geral, as contribuições destacaram a importância de incorporar a tecnologia devido ao seu maior tempo de meia-vida, com possibilidade de redução nas taxas de sangramento e diminuição da quantidade de infusões, o que pode promover maior adesão ao tratamento e melhor qualidade de vida para os pacientes. Além disso, uma contribuição

destacou a potencial economia para o SUS, o que poderia viabilizar a alocação de recursos para outras tecnologias voltadas ao tratamento da hemofilia A.

As principais contribuições de experiência ou opinião favoráveis à incorporação estão transcritas abaixo:

*“O medicamento Alfanonocogque deve ser incorporado no SUS por se tratar de uma **tecnologia de meia vida estendida**. Isso resulta **em menor taxa de sangramento, menor frequência de infusões**, possibilitando **melhor qualidade de vida** ao paciente.”*
(Familiar, amigo ou cuidador)

*“Apesar de não trazer tantos benefícios quanto o Emicizumabe, o Alfanonocogque vai ajudar as pessoas com hemofilia A a terem **melhor adesão ao tratamento**, já que por ser de **meia vida estendida** há **diminuição nas quantidades de infusão**.”* (Familiar, amigo ou cuidador)

*“Defendo a incorporação do **fator de duração estendida**, para que melhore de certa forma o tempo de duração no organismo. Pode ajudar a **prevenir sangramentos espontâneos** frequentes.”* (Familiar, amigo ou cuidador)

*“Como representante oficial e legítima das pessoas com hemofilia, **a medicação de longa duração** auxilia na autonomia e na **qualidade de vida**, com mais **espaçamento das infusões** e maior cobertura em meia-vida, **diminuindo os sangramentos** mesmo sendo uma medicação endovenosa, trará menos dependência para os pacientes no CTH e em sua moradia com as doses domiciliares.”* (Federação Brasileira de Hemofilia)

*“O impacto orçamentário do uso deste produto traria ao final de 5 anos uma **economia** variável entre R\$ 12,9 e R\$ 13,6 milhões, O **valor economizado** no uso deste produto pode ser utilizado para pagamento de tecnologias mais avançadas a outro grupo de pacientes como o Emicizumabe para pacientes com hemofilia A moderada e grave”*
(Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia).

Por último, é importante ressaltar que houve a necessidade de organizar e filtrar as contribuições. Isso se deve ao fato de que muitas delas tratavam das dificuldades da infusão intravenosa em crianças (um total de 26 contribuições, das quais 16 eram idênticas). Essas contribuições dizem respeito a uma população diferente daquela para a qual o alfanonocogque foi solicitado. Além disso, duas contribuições abordavam exclusivamente o tema do emicizumabe. Algumas contribuições relacionadas a dificuldade de aplicação em crianças estão descritas a seguir:

*“A infusão intravenosa é muito traumática para as **crianças** hemofílicas pois tem que ser feita de dois em dois dias” (repetida em 16 contribuições)*

*“A infusão IV, além de dolorosa e muitas vezes difícil em crianças, necessita ser feita de 2/2 dias o que acaba sendo muito traumática para as **crianças** com hemofilia e desgastante para os familiares. É muito mais invasiva, tem os riscos de venoclises frequentes inclusive até de infecção.”*

*“Infusão venosas causa muito sofrimento às **crianças**.”*

*“Acredito que o medicamento deve ser por incorporado ao sus, pois traz qualidade de vida as **crianças** em curto prazo pois evita as infusões diárias e os acessos difíceis.”*

14.2. Contribuições Técnico-Científicas

Das 18 contribuições técnico-científicas, nove (50,0%) foram de mulheres e oito (44,4%) de homens. A maioria dos respondentes se declarou branca (70,0%; n=102), ter entre 25 e 59 anos (61,1%, n=11) e residir na Região Sudeste (61,1%, n=11). As características gerais dos contribuintes podem ser visualizadas na Tabela 13.

Tabela 13. Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 24/2023 - Alfanocotocogue para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Contribuições Técnico-Científicas (n=18).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem	8	44,4
Mulher	9	50,0
Outro	1	5,6
Faixa etária		
< 18 anos	1	5,9
18 a 24 anos	1	5,9
25 a 39 anos	7	41,2
40 a 59 anos	5	29,4
≥ 60 anos	3	17,6
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0,0

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem	8	44,4
Mulher	9	50,0
Outro	1	5,6
Raça		
Branco	11	61,1
Indígena	0	0,0
Pardo	6	33,3
Preto	1	5,6
Região		
Centro-Oeste	2	11,8
Nordeste	3	17,6
Norte	1	5,9
Sul	1	5,9
Sudeste	11	64,7
Contribuição por segmento		
Paciente	3	16,7
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5	27,8
Profissional de saúde	6	33,3
Interessado no tema	1	1
Empresa	3	16,7
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	15	83,3
Não acho que deve ser incorporado no SUS	3	16,7
Não tenho opinião formada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 24/2023, Conitec.
Dados ausentes não foram computados.

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, 83,3% dos participantes (n=15) foram contrários a recomendação preliminar, enquanto 16,7% (n=3) concordaram com a recomendação preliminar e responderam que a tecnologia não deve ser incorporada no SUS. Duas contribuições eram referentes ao emicizumabe e duas eram referentes a dificuldade de aplicação intravenosa, sem relação com tecnologia em avaliação.

Foram apresentados oito anexos nas contribuições, sendo um excluído por ser relacionado a incorporação do implante intravítreo de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético.

Os documentos apresentados nos anexos foram dois artigos de revisão, uma contribuição da empresa fabricante da tecnologia (CSL Behring), uma contribuição da empresa Bayer, uma contribuição da empresa Novo Nordisk, uma contribuição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular e uma contribuição da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais.

Contribuição da empresa fabricante

A empresa fabricante (CSL Behring) destacou que alfaonotocogúe é um FVIII recombinante de ação prolongada indicado para o tratamento de adultos e crianças com hemofilia A. Em sua contribuição, a empresa alegou não ser possível comprovar diferença entre as tecnologias recombinantes utilizadas para o tratamento da hemofilia A, devido à ligação direta com o fator de Von Willebrand, o que nivela o efeito clínico para todas as alternativas de tratamento e indica equivalência terapêutica entre elas.

Além disso, aponta que o desenho singular de cadeia única do alfaonotocogúe resulta em maior estabilidade molecular e integridade estrutural da molécula de FVIII, contribuindo para suas propriedades farmacocinéticas otimizadas. Dados do estudo de farmacocinética indicam que alfaonotocogúe apresenta pico de atividade de FVIII semelhante ao alfaotocogúe, com área sob a curva 35% maior do que o comparador.

A empresa mencionou dois estudos observacionais que avaliaram produtos considerados de meia vida estendida ou prolongada.

No primeiro estudo, foi investigado o uso profilático de três produtos de ação prolongada (rVIII-SingleChain, rFVIII-Fc e PEG-rFVIII)⁴ em pacientes com hemofilia A nos Estados Unidos. Foram coletados dados de maio de 2018 a julho de 2018, com até três anos de terapia anterior para pacientes em rVIII-SingleChain. Participaram 120 pacientes masculinos, a maioria adultos com hemofilia A grave. Os desfechos analisados foram taxas de sangramento anualizadas e consumo de FVIII. De acordo com a empresa fabricante, os resultados mostraram que as taxas de sangramento foram comparáveis entre os três grupos de tratamento, com proporção semelhante de pacientes sem eventos hemorrágicos nos grupos rVIII-SingleChain e rFVIII-Fc. No entanto, diferenças significativas foram observadas no consumo médio, sendo menor com rVIII-SingleChain em todas as frequências de dosagem, particularmente em pacientes recebendo duas vezes por semana. O consumo geral também foi menor com rVIII-SingleChain em comparação com rFVIII-Fc e PEG-rFVIII, especialmente em pacientes com pelo menos 12 anos ou com hemofilia A grave. O estudo foi financiado pela empresa fabricante (53).

No segundo estudo foram avaliados um total de 5.181 indivíduos com hemofilia A usando dados da *American Thrombosis and Hemostasis Network* (ATHN) para investigar a frequência de dosagem de produtos de meia-vida

⁴ rVIII-SingleChain = Fator VIII recombinante de cadeia única (alfaonotocogúe); rFVIII-Fc = Proteína de fusão Fc do fator VIII recombinante; PEG-rFVIII = Fator VIII recombinante peguado.

estendida. Os resultados mostraram que o uso desses produtos na prática refletiu os resultados de ensaios clínicos, permitindo uma administração menos frequente do fator. Analisando os dados em conjunto, foi constatado que a maioria dos pacientes com hemofilia A em tratamento profilático recebeu profilaxia de fator duas vezes por semana, totalizando 73,8% dos casos (54).

Adicionalmente, em sua contribuição, a empresa destacou informações sobre a não imunogenicidade de alfaonocogúe.

Por fim, a empresa reforçou a potencial economia de recursos financeiros para o SUS, incluindo uma simulação das últimas compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde, indicando que se alfaonocogúe fosse adquirido no lugar de alfaocogúe (totalidade de compra com alfaonocogúe nos últimos dois contratos de compra), seria observada uma economia de R\$ 170 milhões no contrato de 2022 e de R\$ 154 milhões no contrato de 2023, considerando o custo por UI de cada tecnologia e a quantidade de UI adquirida pelo Ministério da Saúde em cada ano.

Diante do exposto, a empresa reforçou que a tecnologia é segura e com eficácia equivalente aos produtos já disponíveis, com benefício adicional de proporcionar economia ao SUS. Além disso, indicou que dados de vida real demonstram que as dosagens semanais são semelhantes entre as tecnologias de meia-vida estendida e não foram encontrados dados de imunogenicidade entre os pacientes tratados com alfaonocogúe.

Outras contribuições

A Bayer foi contrária a incorporação de alfaonocogúe e destacou em sua contribuição que o alfaamocogúe pegol é um Fator VIII recombinante peguilado com uma duração de meia-vida prolongada. Em alguns casos, isso permite reduzir as infusões para uma vez por semana, levando a uma redução de até 40% no consumo anual de UI por paciente em comparação com o alfaocogúe, produto fornecido pelo SUS que possui uma menor meia-vida. Além disso, a empresa reforçou que alfaamocogúe pegol também resulta em uma diminuição dos custos de tratamento, o que leva a uma economia significativa para o sistema de saúde.

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH, após consulta à Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose, destacou que para ser classificado como fator VIII de longa duração a tecnologia deve atender as três características a seguir:

- 1) molécula desenhada e produzida com tecnologia relevante para promover aumento biológico da meia-vida do fator;
- 2) cuja diferença em relação ao comparador seja demonstrada para a maioria dos pacientes de acordo com os critérios de biodiferença; e

3) aquela com relação de meia-vida de 1,3 ou maior.

Nesse sentido, a ABHH entende que alfaonocogúe não atende a todos os critérios para ser considerado um produto de meia-vida estendida e emitiu posicionamento contrário a incorporação de alfaonocogúe.

A Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda apresentou posicionamento favorável a incorporação de alfaonocogúe e ressaltou a importância de se definir a categoria de fatores recombinantes de meia-vida estendida para melhorar o processo de aquisição das tecnologias. De acordo com a empresa, é possível expandir a disponibilidade e variedade de FVIII recombinantes, especialmente para indivíduos que se beneficiam com a utilização de um produto de meia-vida estendida, podendo ser limitado a utilização desses produtos a uma população específica no protocolo. Nesse contexto, a empresa resalta a relevância de uma classificação que traduza o aumento da meia-vida em vantagens diretas para o paciente. Além disso, mencionou que registrou o alfaonocogúe pegol em outubro de 2022.

A Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais apresentou parecer desfavorável a incorporação pois a tecnologia avaliada não oferece benefícios clínicos adicionais as alternativas já incorporadas no SUS.

14.3. Avaliação Global das Contribuições

Apenas duas contribuições relataram experiência com o alfaonocogúe, mencionando melhora na qualidade de vida e redução das infusões como vantagens.

As contribuições de experiência ou opinião favoráveis à incorporação da tecnologia destacaram alfaonocogúe como um produto de meia-vida estendida, o que resultaria em menos infusões, melhor qualidade de vida e maior adesão ao tratamento. Além disso, foi destacada a potencial economia para o SUS.

A maioria das contribuições técnico-científicas foi baseada em opiniões, sem apresentar evidências científicas adicionais. Um estudo observacional apresentado pela fabricante da tecnologia indicou que alfaonocogúe seria comparável a outros dois produtos de meia-vida estendida.

As contribuições desfavoráveis a incorporação de alfaonocogúe foram provenientes de pessoas jurídicas. Os motivos mencionados para a não incorporação foram a não superioridade clínica da tecnologia frente as alternativas terapêuticas incorporadas no SUS, a necessidade de se disponibilizar os fatores recombinantes de meia-vida estendida incorporados previamente (produtos peguilados) e que alfaonocogúe não pode ser classificado como de meia-vida estendida.

Durante a apresentação da Consulta Pública na 121ª Reunião Ordinária da Conitec, um representante da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Atenção Especializada e Temática do Ministério da

Saúde (CGSH/DAET/SAES/MS) reforçou que o alfaonocogúe não cumpre os critérios para ser classificado como um produto de meia-vida estendida e que, de acordo com a área técnica (CGSH/DAET/SAES/MS), o alfaonocogúe seria uma tecnologia em potencial para participar da licitação para aquisição dos fatores recombinantes de meia-vida padrão. Além disso, indicou que a CGSH/DAET/SAES/MS estava empenhada para a definição dos critérios para a classificação dos fatores VIII recombinantes de meia-vida estendida.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 121ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de alfaonocogúe para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 839/2023.

A recomendação final teve por fundamento o fato de a tecnologia não cumprir os critérios para ser considerada um produto de meia-vida estendida, bem como apresentar eficácia equivalente aos itens já disponíveis no SUS. Além disso, do ponto de vista da área técnica (CGSH/DAET/SAES/MS), não seria vantajoso incorporar mais uma molécula, uma vez que o alfaonocogúe poderia competir nos processos de licitação para aquisição de fatores VIII recombinantes de meia-vida padrão. Por fim, destacou-se a importância de a área técnica definir no protocolo clínico os critérios para a classificação dos produtos em meia-vida padrão e meia-vida estendida.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 54, DE 5 DE OUTUBRO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o alfaonococog para o tratamento de adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária.

Ref.: 25000.130780/2022-66

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o alfaonococog para o tratamento de adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Salen P, Babiker HM. Hemophilia A. *Transfus Med Hemost Clin Lab Asp* [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2022 Nov 6];527–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470265/>
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Nov 6];26(S6):1–158. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14046>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde: Departamento de Atenção Especializada e Temática. Perfil das Coagulopatias Hereditárias - 2016. 2018 [cited 2022 Nov 6];1–59. Available from: www.saude.gov.br
4. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2022 Nov 6];7(1):1–19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00278-x>
5. Brasil. M da SS de A à SD de AE e T. Manual de hemofilia / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. reimpr. [cited 2022 Nov 6]; Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf
6. Merlin S, Cannizzo ES, Borroni E, Bruscaggini V, Schinco P, Tulalamba W, et al. A Novel Platform for Immune Tolerance Induction in Hemophilia A Mice. *Mol Ther* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2023 Mar 13];25(8):1815–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552407/>
7. Pio SF, de Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da hemofilia A. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 13];55(2):213–9. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/GjwBJmLtxsR7NJvPWdCkVfD/?lang=pt>
8. Peyvandi F, Kunicki T, Lillicrap D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. *Blood* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 13];122(20):3423–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24124085/>
9. Mazurkiewicz-Pisarek A, Płucienniczak G, Ciach T, Plucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 13];63(1):11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824291/>
10. Gish JS, Jarvis L, Childers KC, Peters SC, Garrels CS, Smith IW, et al. Structure of blood coagulation factor VIII in complex with an anti-C1 domain pathogenic antibody inhibitor. *Blood* [Internet]. 2021 May 27 [cited 2023 Mar 13];137(21):2981–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529335/>
11. Carcao MD, Iorio A. Individualizing Factor Replacement Therapy in Severe Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2015 Aug 13 [cited 2022 Nov 6];41(8):864–71. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1552563>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e IED de G e I de T em S. Relatório de recomendação no 669: Alfaruriotocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A [Internet]. 2022 [cited

2022 Nov 6]. Available from:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214_Relatorio_669_Alfaruriotocogue-pegol_hemofilia_A.pdf

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IED de G e I de T em S. Relatório de recomendação No 668: Alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 6]. Available from:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214_Relatorio_668_Alfadamoctocogue-pegol_hemofilia_A.pdf

14. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR, et al. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 6];16(1):39–43. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13888>

15. Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Nov 6];2(2):220–7. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rth2.12094>

16. Kim JY, You CW. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2022 Nov 6];54(3):204–9. Available from:

<https://www.bloodresearch.or.kr/journal/view.html?doi=10.5045/br.2019.54.3.204>

17. Yee TT, Williams MD, Hill FGH, Lee CA, Pasi KJ. Absence of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A after exposure to a single intermediate purity factor VIII product. *Thromb Haemost* [Internet]. 1997 [cited 2022 Nov 6];78(3):1027–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1657681>

18. CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Bula. Alfalonoctocogue (Afstyla®). 2022.

19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Anvisa. 2021 [cited 2022 Nov 6]. p. 2–3. Available from:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/%0Ahttps://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=2979%0Ahttps://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

20. Picoli R, Leite N, Brito NC, Analyst S. Dossiê Conitec: Afstyla® (alfalonoctocogue) para adultos e adolescentes (acima de 12 anos) com hemofilia A previamente tratados e sem inibidor, para profilaxia secundária. 2022;

21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 6]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmvg_2022_11_v1.pdf/@download/file/lista_conformidade_pmvg_2022_11_v1.pdf

22. Bonanad S, Núñez R, Poveda JL, Kurnik K, Goldmann G, Andreozzi V, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy and Consumption of rVIII-SingleChain Versus Two Recombinant FVIII Products Used for

- Prophylactic Treatment of Adults/Adolescents with Severe Haemophilia A. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Nov 6];38(9):4872–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-021-01853-0>
23. Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. *J Med Econ* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 6];23(12):1493–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2020.1828092>
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2022 Nov 6];358:4008. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
25. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Nov 6];64(4):383–94. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435610003306/fulltext>
26. 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* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2022 Nov 6];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
27. Di Minno MND, D'Angiolella L, Cortesi PA, Molinari AC, Mantovani LG. Critical Review of the Pivotal Studies of Four rFVIII Products for the Treatment of Hemophilia A Patients: The Role of Octocog Alfa. *Farmeconomia Heal Econ Ther pathways* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2022 Nov 6];21(1). Available from: <http://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE/article/view/1453/1818>
28. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: A new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Heal*. 2012 Sep 1;15(6):940–7.
29. Phillippo, D., Ades, T., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K. R., & Welton N(2016). NICE DSU Technical Support Document 18 : Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE . (Technical Support Documents). *Decis* [Internet]. 2016. Available from: https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS. 2014. 132 p.
31. Mancuso ME, Castaman G, Pochopien M, Aballéa S, Drzewiecka A, Hakimi Z, et al. Cost-minimization analysis of recombinant factor VIII Fc versus emicizumab for treating patients with hemophilia A without inhibitors in Europe. *J Med Econ* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 11];25(1):1068–75. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijme20>

32. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor viii agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia a. J Blood Med [Internet]. 2019 Jun 20 [cited 2022 Nov 11];10:147–59. Available from: <https://www.dovepress.com/matching-adjusted-indirect-comparisons-of-annualized-bleeding-rate-and-peer-reviewed-fulltext-article-JBM>
33. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva Departamento de Logística em Saúde. CONTRATO No 4/2022. 2022 [cited 2022 Nov 11];8. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2022/ct-4-2022-concentrado-de-fator-de-coagulacao-fator-viii-recombinante-po-lifilo-p-injetavel-25000-044275-2021-19-05-01-2022-hemobras.pdf>
34. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva Departamento de Logística em Saúde. CONTRATO No 266/2022. [cited 2022 Nov 11]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2022/contrato-266-2022.pdf>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012 [cited 2022 Nov 13];76. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
36. Hemofilia. FB de. Perfil das Coagulopatias Hereditárias - 2019. Dados preliminares. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/2020/cms/assets/uploads/files/0720f-controlador.php-1-.pdf>
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População | IBGE [Internet]. Portal IBGE. 2018 [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
38. Konkle BA, Shapiro AD, Quon D V., Staber JM, Kulkarni R, Ragni M V., et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2023 Jan 3];383(11):1018–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905674/>
39. Bioverativ Therapeutics Inc., a Sanofi Company. ALTUVIIIIO, antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl. [Internet]; 2023 apr [citado 18 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/altuviio>
40. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03754790. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03754790>
41. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-A/B: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez

[citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03417245. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>

42. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03417102. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417102>

43. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-PPX: an Open-label, Multinational, Switching Study to Describe the Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and B Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03549871.

Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871>

44. Leavitt AD, Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, Harrington TJ, Giermasz A, et al. Updated Follow-up of the Alta Study, a Phase 1/2 Study of Giroctocogene Fitelparvovec (SB-525) Gene Therapy in Adults with Severe Hemophilia a. Blood. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):12.

45. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PF-07055480 / Giroctocogene Fitelparvovec Gene Therapy in Moderately Severe to Severe Hemophilia A Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jan 3].

Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370054>

46. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [Internet].

clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03938792. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792>

47. Cortellis Life Science Intelligence Solutions | Clarivate [Internet]. [cited 2023 Jan 3]. Available from:

<https://clarivate.com/products/cortellis-family/>

48. Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2023 Jan 3]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001048-24/NL>

49. Events & Presentations : BioMarin [Internet]. [cited 2023 Jan 3]. Available from:

<https://investors.biomin.com/events-presentations?item=97>

50. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. N Engl J Med [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2023 Jan 3];377(26):2519–30. Available from:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1708483>

51. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2023 Jan 3];382(1):29–40. Available from:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1908490>.

52. Pasi KJ. First-in-human Evidence of Durable Therapeutic Efficacy and Safety of AAV Gene Therapy Over Three-years with Valoctocogene Roxaparvovec for Severe Haemophilia A (BMN 270-201 Study). *Res Pr Thromb Haemost.* 2019;3(Suppl2):1–5.
53. Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020 Apr;26(4):504-512. doi: 10.18553/jmcp.2020.19318.
54. Malec LM, Cheng D, Witmer CM, Jaffray J, Kouides PA, Haley KM, Sidonio RF Jr, Johnson K, Recht M, White G, Croteau SE, Ragni MV. The impact of extended half-life factor concentrates on prophylaxis for severe hemophilia in the United States. *Am J Hematol.* 2020 Aug;95(8):960-965. doi: 10.1002/ajh.25844.

18. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Estratégias de buscas estruturadas pelo parecerista (realizada em 28 de novembro de 2022).

Base bibliográfica	Estratégia de busca	Nº de registros
Medline via Pubmed	((((((((((((((((Hemophilia A[MeSH Terms]) OR (Hemophilia A[Text Word])) OR (Hemophilia As[Text Word])) OR (Hemophilia, Classic[Text Word])) OR (Hemophilia[Text Word])) OR (Hemophilia A, Congenital[Text Word])) OR (Congenital Hemophilia A[Text Word])) OR (Congenital Hemophilia As[Text Word])) OR (Hemophilia As, Congenital[Text Word])) OR (Classic Hemophilia[Text Word])) OR (Classic Hemophilias[Text Word])) OR (Hemophilias, Classic[Text Word])) OR (Haemophilia[Text Word])) OR (Factor VIII Deficiency[Text Word])) OR (Factor 8 Deficiency, Congenital[Text Word])) OR (Factor VIII Deficiency, Congenital[Text Word])) OR (Deficiency, Factor VIII[Text Word])) AND (((((Afstyla[Text Word]) OR (lonoctocog al*[Text Word])) OR (rFVIII-SingleChain[Text Word])) OR (rFVIII-SC[Text Word])) OR (CSL627[Text Word])) AND (((((((((((((((octocog alfa[Text Word]) OR (Advate[Text Word])) OR (recombinant coagulation factor VIII[Text Word])) OR (raHF-PFM[Text Word])) OR (BAX 855[Supplementary Concept])) OR (BAX 855[Text Word])) OR (BAX-855[Text Word])) OR (ruriotocog alfa pegol[Text Word])) OR (adynovate[Text Word])) OR (Adynovi[Text Word])) OR (PEG-rFVIII[Text Word])) OR (damoctocog alfa pegol[Text Word])) OR (Jivi[Text Word])) OR (BAY-94-9027[Text Word])) OR ((long-acting recombinant FVIII) OR (long-acting FVIII))) OR (((recombinant blood clotting factor 8[Text Word]) OR ('recombinant factor viii[Text Word])) OR (human recombinant blood clotting factor 8[Text Word]))))	14
Embase	('hemophilia a'/exp OR 'ahf deficiency' OR 'ahg deficiency' OR 'antihaemophilic factor deficiency, congenital' OR 'antihemophilic factor deficiency, congenital' OR 'blood clotting factor 8 deficiency' OR 'blood clotting factor viii deficiency' OR 'classic haemophilia' OR 'classic hemophilia' OR 'clotting factor 8 deficiency, congenital' OR 'congenital antihaemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihaemophilic globulin deficiency' OR 'congenital antihemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihemophilic globulin deficiency' OR 'congenital blood clotting factor 8 deficiency' OR 'congenital blood clotting factor viii deficiency' OR 'congenital clotting factor 8 deficiency' OR 'factor viii deficiency' OR 'haemophilia a' OR 'haemophilia vera' OR 'hemophilia a' OR 'hemophilia plasma' OR 'hemophilia vera' OR 'hemophylia type a' OR 'mckusick 30670' OR 'true haemophilia' OR 'true hemophilia') AND (afstyla OR 'lonoctocog alfa' OR 'rfviii singlechain' OR 'rfviii sc' OR csl627) AND ('recombinant blood clotting factor 8'/exp OR 'advate' OR 'advate rahf-pfm' OR 'adynovate' OR 'adynovi' OR 'antihaemophilic factor viii complex (human, monoclonal)' OR 'antihemophilic factor viii complex (human, monoclonal)' OR 'bax 855' OR 'bax855' OR 'bay 94 9027' OR 'bay 94-9027' OR 'bay94 9027' OR 'bay94-9027' OR 'damoctocog alfa' OR 'damoctocog alfa pegol' OR 'damoctocog alpha' OR 'damoctocog alpha pegol' OR 'human coagulation factor viii (recombinant)' OR 'human recombinant blood clotting factor 8' OR 'jivi' OR 'octocog alfa' OR 'octocog alpha' OR 'recombinant antihaemophilic factor' OR 'recombinant antihemophilic factor' OR 'recombinant blood clotting factor 8' OR 'recombinant coagulation factor viii' OR 'recombinant factor viii' OR 'ruriotocog alfa' OR 'ruriotocog alfa pegol' OR 'ruriotocog alpha' OR 'ruriotocog alpha pegol' OR 'shp 660' OR 'shp660')	81
Cochrane	<div> <div>#1</div> <div>MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees</div> <div>468</div> </div> <div> <div>#2</div> <div>(Hemophilia A)</div> <div>1735</div> </div> <div> <div>#3</div> <div>(Classic Hemophilia)</div> <div>8</div> </div> <div> <div>#4</div> <div>(Congenital Hemophilia A)</div> <div>165</div> </div> <div> <div>#5</div> <div>(Factor VIII Deficiency)</div> <div>139</div> </div> <div> <div>#6</div> <div>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 1777</div> <div></div> </div> <div> <div>#7</div> <div>(Afstyla)</div> <div>2</div> </div> <div> <div>#8</div> <div>(lonoctocog alfa)</div> <div>0</div> </div> <div> <div>#9</div> <div>(rFVIII-SingleChain)</div> <div>0</div> </div> <div> <div>#10</div> <div>#7 OR #8 OR #9</div> <div>2</div> </div> <div> <div>#11</div> <div>(octocog alfa)</div> <div>13</div> </div> <div> <div>#12</div> <div>(Advate)</div> <div>68</div> </div> <div> <div>#13</div> <div>(recombinant coagulation factor VIII)</div> <div>100</div> </div> <div> <div>#14</div> <div>(BAX 855)</div> <div>27</div> </div> <div> <div>#15</div> <div>(ruriotocog alfa pegol)</div> <div>18</div> </div> <div> <div>#16</div> <div>(adynovate)</div> <div>4</div> </div>	0

	#17 (Adynovi)6 #18 (damoctocog alfa pegol) 9 #19 (Jivi) 11 #20 (long-acting recombinant FVIII) 10 #21 (long-acting FVIII) 14 #22 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 206 #23 #6 AND #10 AND #22 0	
Lilacs	(hemophilia a) OR (classic hemophilia) OR (congenital hemophilia a) OR (factor viii deficiency) AND (afstyla) OR (lonoctocog alfa) OR (rfviii-singlechain) AND (octocog alfa) OR (advate) OR (recombinant coagulation factor viii) OR (rurioctocog alfa pegol) OR (adynovate) OR (adynovi) OR (damoctocog alfa pegol) OR (jivi) OR (long-acting recombinant fviii) OR (long-acting fviii) OR (recombinant blood clotting factor 8) OR (recombinant blood clotting factor viii)	0
Scopus	(ALL ("hemophilia a") OR ALL ("classic hemophilia") OR ALL ("congenital hemophilia a") OR ALL ("factor viii deficiency") AND ALL (afstyla) OR ALL ("lonoctocog alfa") OR ALL (rfviii-singlechain) OR ALL (rfviii-sc) AND ALL ("octocog alfa") OR ALL (advate) OR ALL ("recombinant coagulation factor viii") OR ALL ("rurioctocog alfa pegol") OR ALL (adynovate) OR ALL (adynovi) OR ALL ("damoctocog alfa pegol") OR ALL ("long-acting recombinant fviii") OR ALL ("long-acting fviii") OR ALL ("recombinant blood clotting factor 8") OR ALL ("recombinant blood clotting factor viii"))	71
Web of Science	((((((((((((((ALL=("hemophilia a")) OR ALL=("classic hemophilia")) OR ALL=("congenital hemophilia a")) OR ALL=("factor viii deficiency")) AND ALL=(afstyla)) OR ALL=("lonoctocog alfa")) OR ALL=(rfviii-singlechain)) OR ALL=(rfviii-sc)) AND ALL=("octocog alfa")) OR ALL=(advate)) OR ALL=("recombinant coagulation factor viii")) OR ALL=("rurioctocog alfa pegol")) OR ALL=(adynovate)) OR ALL=(adynovi)) OR ALL=("damoctocog alfa pegol")) OR ALL=("long-acting recombinant fviii")) OR ALL=("long-acting fviii")) OR ALL=("recombinant blood clotting factor 8")) OR ALL=("recombinant blood clotting factor viii"))	314
Total		480

APÊNDICE 2. Avaliação da qualidade dos estudos incluído e excluídos pelo AMSTAR-2 (24).

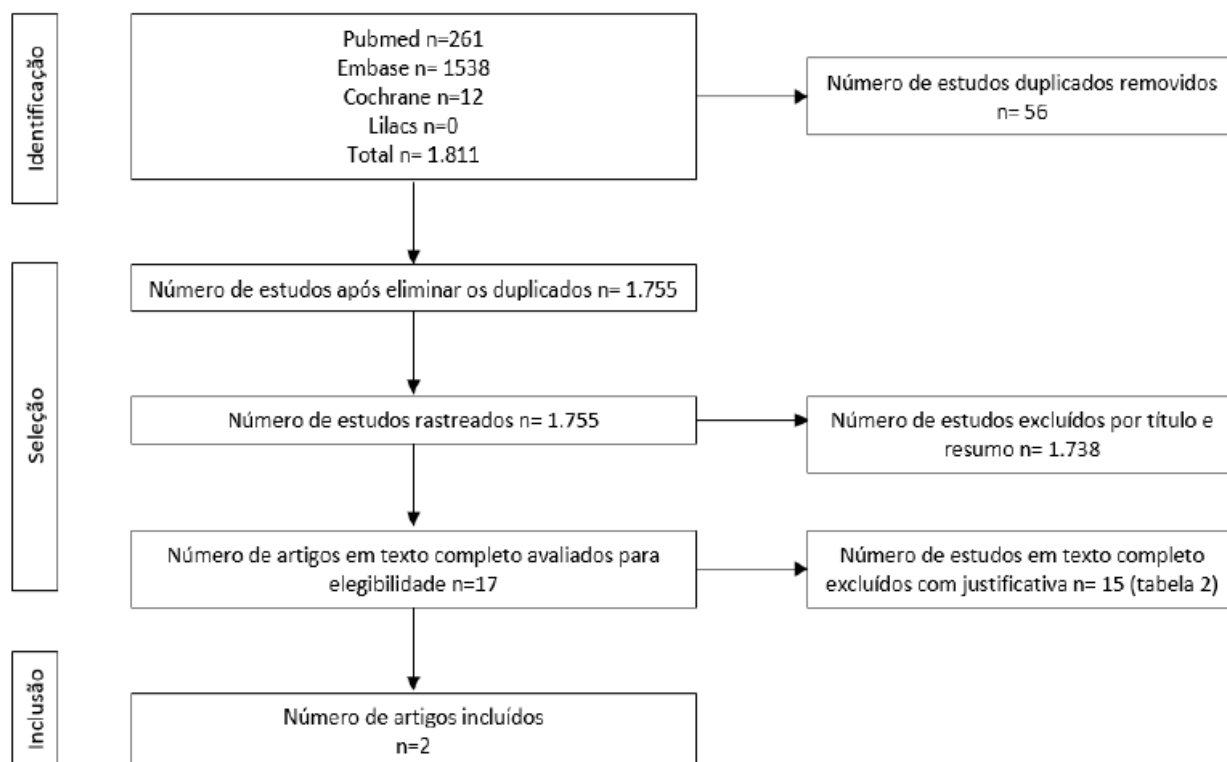
Critério	Bonnad et al., 2021	Graf et al., 2020	Minno et al., 2020
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificava quaisquer desvios significativos do protocolo?	Não	Não	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não	Sim	Não
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Não	Parcial	Não
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Não	Não
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não	Não	Não
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Não	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?	Parcial	Parcial	Parcial
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não	Não	Não
10. Os autores da revisão informaram sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Não	Não	Não
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Não	Não
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não	Não se aplica	Não se aplica
13. Os autores da revisão consideraram RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Não se aplica	Não se aplica
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Não se aplica	Não se aplica
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Sim	Sim

19. ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante (20).

Base de dados	Estratégia de busca	N
Pubmed	(((((((((Hemophilia A[MeSH Terms]) OR (Hemophilia A[Title/Abstract])) OR ("hemophilia as"[Title/Abstract])) OR ("hemophilia"[Title/Abstract])) OR ("congenital hemophilia a"[Title/Abstract])) OR ("classic hemophilia"[Title/Abstract])) OR ("haemophilia"[Title/Abstract])) OR ("factor viii deficiency"[Title/Abstract])) AND ("rFVIII-SC" OR "Afstylas" OR "rFVIII-SingleChain" OR "CSL627" OR "lonoctocog alfa" OR "Advate" OR "octocog alfa" OR "rurioctocog alfa" OR "rAHF-PFM" OR "Novo8" OR "NovoEight" OR "rhFVIII" OR "FVIII-Fc" OR "Adynovate" OR "Adynovi" OR "BAX-855" OR "PEG rFVIII" OR "rurioctocog alfa pegol" OR "rurioctocog alpha pegol" OR "BAY 94-9027" OR "rFVIII glycopegylated")	261
Embase	#1 AND 'human'/de AND [embase]/lim NOT([embase]/lim AND [medline]/lim) #1. ('hemophilia a'/exp OR 'classic haemophilia':ti,ab OR 'classic hemophilia':ti,ab OR 'factor viii deficiency':ti,ab OR 'haemophilia a':ti,ab OR 'hemophilia a':ti,ab OR 'hemophilia plasma':ti,ab) AND ('recombinant blood clotting factor 8'/exp OR 'Afstylas':ti,ab OR 'lonoctocog alfa':ti,ab OR 'lonoctocog alpha':ti,ab) AND ('recombinant blood clotting factor 8'/exp OR 'advate':ti,ab OR 'adynovate':ti,ab OR 'jivi':ti,ab OR 'rurioctocog alfa':ti,ab OR 'rurioctocog alfa pegol':ti,ab OR 'rurioctocog alpha':ti,ab OR 'rurioctocog alpha pegol':ti,ab OR 'octocog alpha':ti,ab OR 'octocog alfa':ti,ab)	1538
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees #2 lonoctocog alpha #3 'recombinant blood clotting factor 8' #4 Afstylas #5 rFVIII SingleChain #6 CSL627 #7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 #1 AND #7	12
LILACS	Hemophilia A [Palavras] and Afstylas [Palavras] or lonoctocog alpha [Palavras]	0

ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos, reproduzido a partir do dossiê do demandante (20).



ANEXO 3. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos pelo demandante, com a utilização da ferramenta AMSTAR-2. Reproduzido a partir do dossiê do demandante (20).

Pontos fortes	Pontos fracos
Bonanad et al., 2021 (48) – <u>criticamente baixa</u> : dois pontos críticos - não descreve protocolo para revisão sistemática (item 2), justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7 do AMSTAR 2); Avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação (item 15)???	
Pergunta de pesquisa formulada pelo PICO (item 1). Seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão foi descrita (item 3). Pesquisa sistemática abrangente da literatura (item 4). Seleção de literatura realizada em duplicata usando critérios de inclusão e exclusão definidos (item 5). Descrição detalhada dos estudos incluídos (item 8). Meta-análise conduzida de forma adequada (MAIC) (item 11). Discussão das limitações / heterogeneidade dos estudos fornecidas (item 14). Declaração de conflito de interesse e de financiamento do estudo (item 16).	Não descreve protocolo para revisão sistemática (item 2). Não descreve que a extração de dados foi realizada em duplicata (item 6). Tabela de estudos excluídos e justificativa não fornecidas (item 7). Nenhuma avaliação de viés (item 9). Não há descrição do financiamento dos estudos incluídos na revisão (item 10). Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da meta-análise não descrita (item 12). Consideração e discussão do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão não descrita (item 13). Após síntese quantitativa, os autores não fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (item 15).
Graf et al., 2020 (49)– <u>criticamente baixa</u> : dois pontos críticos - Justificativa para exclusão de estudos individuais (item 7 do AMSTAR 2); *Questões 11, 12 e 15 não aplicáveis, pois nenhuma meta-análise foi conduzida.	
Pergunta de pesquisa formulada pelo PICO (item 1). Cita que os critérios de elegibilidade foram pré-definidos (item 2). Seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão foi descrita (item 3). Pesquisa sistemática abrangente da literatura (item 4). Descrição detalhada dos estudos incluídos (item 8). Discussão das limitações / heterogeneidade dos estudos fornecidas (item 14). Declaração de conflito de interesse e de financiamento do estudo (item 16).	Não descreve que a seleção de literatura foi realizada em duplicata (item 5). Não descreve que a extração de dados foi realizada em duplicata (item 6). Tabela de estudos excluídos e justificativa não fornecidas (item 7). Nenhuma avaliação de viés (item 9). Não há descrição do financiamento dos estudos incluídos na revisão (item 10). Consideração e discussão do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão não descrita (item 13).



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136