

Brasília, DF | dezembro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1062

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

2025 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Alexander Itria- CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Thaís Conceição Barbosa CMTS/DGITS/ SCTIE /MS

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

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/ SCTIE /MS)

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

Perspectiva do paciente

Adriana Prates - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/S SCTIE /MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

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

Revisão

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

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE /MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE /MS

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

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

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

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido o ico. O Comitê

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

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de Figuras

Figura 1- Prevalência da hemofilia A por faixa etária	15
Figura 2- Fluxograma de inclusão de estudos.....	25
Figura 3 - Risco de viés dos estudos incluídos.	46
Figura 4. Modelo de Markov proposto pelo demandante.	51
Figura 5- Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado. TSA, taxa de sangramento anualizado.	61
Figura 6- Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.	61
Figura 7- Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.	84

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 2. Preço da tecnologia emicizumabe	22
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).	23
Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante	49
Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário.....	63
Quadro 6- Medicamentos potenciais para o tratamento da hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII.	70
Quadro 7- Argumentos favoráveis à incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento	79
Quadro 8- Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada.	81
Quadro 9- Aspectos relativos aos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada.	83
Quadro 10- Efeitos positivos de outras tecnologias citadas pelos respondentes.	85
Quadro 11- Efeitos negativos de outras tecnologias citadas pelos respondentes.	87

Lista de Tabelas

Tabela 1- Relação da gravidade do sangramento com o nível de FVIII	14
Tabela 2- Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia	14
Tabela 3- Resumo de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos agrupados com emicizumabe	21
Tabela 4- Principais características dos estudos incluídos	39
Tabela 5- Estudos complementares - Principais características	40
Tabela 6- estudos base - principais resultados de eficácia.	42
Tabela 7- Estudos complementares - Principais resultados de eficácia.	43

Tabela 8 -Eventos adversos relatados nos estudos	45
Tabela 9 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática	47
Tabela 10 -Demonstrativo dos parâmetros de cada braço de avaliação	51
Tabela 11 - Tratamentos adotados por perfil de paciente	52
Tabela 12 -Utilidades por estado de saúde	54
Tabela 13 -Eventos adversos anualizado dos tratamentos incluídos	55
Tabela 14 -Análise de sangramentos evitados por estratégia terapêutica.	56
Tabela 15 -Custos unitários dos medicamentos utilizados no modelo	56
Tabela 16 -Custo médio anual por paciente com 16 kg para exemplificação	57
Tabela 17 -Descrição dos procedimentos e custos unitários	58
Tabela 18 -Valores de reembolso e frequência anual de eventos adversos	58
Tabela 19 - Avaliação de custo-utilidade incremental do emicizumabe em comparação ao concentrado de FVIII	59
Tabela 20 - Custos desagregados na análise do caso base.....	59
Tabela 21 - Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.	60
Tabela 22 -Resultados da análise de custo por sangramento evitado.	60
Tabela 23 -Projeção populacional em 5 anos.	64
Tabela 24 . Taxa de distribuição dos pacientes nos cenários sem e com emicizumabe profilático	65
Tabela 25 -Resultados da AIO realizada pelo demandante (em R\$ milhões).....	66
Tabela 26 - Projeção de pacientes em tratamento com emicizumabe em 2024.....	67
Tabela 27 -Estimativa de pacientes por tratamento nos cenários atual e proposto	67
Tabela 28 -Resultados do caso amplo (em R\$ milhões).....	68
Tabela 29 -Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 73/2025 - Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos	76
Tabela 30 - Preço proposto para incorporação de emicizumabe.....	89
Tabela 31 -Projeção populacional e taxa de adoção.....	90
Tabela 32 - Resultados da análise de impacto orçamentário.....	90
Tabela 33 -Análise de impacto orçamentário na perspectiva da CGSH - Ano 1 ao 5	91

Sumário

2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Epidemiologia.....	15
4.3 Desenvolvimento de inibidores do FVIII	16
4.4 Protocolo de profilaxia vigente	16
4.5 Impacto da hemofilia A	17
4.6 Necessidades clínicas não atendidas	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1 Contraindicações.....	20
5.2 Precauções e advertências.....	21
5.3 Eventos adversos.....	21
5.4 Preço proposto para incorporação	22
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	23
6.1.1 Seleção e inclusão dos estudos.....	24
6.2 Caracterização dos estudos selecionados.....	26
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	41
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	44
6.5 Análise de risco de viés	45
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)	46
6.7 Avaliação crítica da demanda	48
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	49
7.1 Análise da avaliação econômica.....	49
7.1.1 Parâmetros clínicos do modelo.....	51
7.1.2 Profilaxia, TSA e manejo de sangramento	52

7.1.3 Surgimento de inibidores do FVIII.....	53
7.1.4 Estados de saúde.....	53
7.1.5 Eventos de saúde	55
7.1.6 Avaliação de sangramentos evitados.....	55
7.1.7 Parâmetros de custo do modelo	56
7.1.8 Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)	56
7.1.9 Resultados.....	59
7.1.10 Avaliação crítica do estudo de avaliação econômica.....	62
7.2 Análise de impacto orçamentário	63
7.2.1 População alvo (população elegível).....	63
7.2.2 Perspectiva	64
7.2.3 Intervenção e comparadores	64
7.2.4 Horizonte temporal.....	64
7.2.5 Custos.....	64
7.2.6 Análise de Sensibilidade.....	64
7.2.7 Cenários adotados e Resultados	65
7.2.8 Análise de cenário alternativo (AMPLO)	66
7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário	68
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	69
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO.....	72
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	73
12. DISCUSSÃO INICIAL.....	75
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	75
14. CONSULTA PÚBLICA	76
14.1 Contribuição econômica e do Demandante	89
15. DISCUSSÃO FINAL.....	92
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	93
17.REFERÊNCIAS.....	93

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: emicizumabe

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

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

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

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

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

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

Recomendações internacionais: As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde Canada's Drug Agency - Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC), National Health Service (NHS), Medical Services Advisory Committee (MSAC), Haute Autorité de Santé (HAS), Pharmaceutical Management Agency (Pharmac), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) e Protocolo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) recomendam o uso de emicizumabe para pacientes sem inibidores. Além disso, emicizumabe já é amplamente utilizado no cenário internacional para pacientes sem inibidores, incluindo países como Argentina, Chile, Colômbia e Uruguai.

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

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

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

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

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

Recomendação preliminar: Aos 04 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação DESFAVORÁVEL sobre a incorporação do emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII (FVIII) inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. Para essa recomendação preliminar foram levados em consideração os seguintes fatores que foram

amplamente discutidos. 1) os estudos de impacto orçamentário carecem de melhor delimitação e explicação de longo prazo; 2-Necessidade de ampliação do MHT; 3-a proposta comercial melhor esclarecida; 4-Necessidade de diálogo com outras áreas do ministério da saúde e com hemobrás.

Consulta Pública: Na Consulta Pública nº 73/2025 foram recebidas 2.257 contribuições consideradas válidas, das quais 2.220 (98%) posicionaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, de acordo com os seguintes argumentos: a importância de ampliação do acesso, a eficácia e a efetividade do medicamento, a segurança, bem como as comodidades de uso e posológica da tecnologia em avaliação. A possibilidade de economia de recursos e de inovação para o SUS, além da adoção do medicamento em outros países, também foram citadas. Como elementos negativos da tecnologia avaliada, mencionaram-se obstáculos ao acesso, eventos adversos e questões atreladas ao armazenamento e à necessidade de monitoramento laboratorial. Acerca de outras tecnologias, ressaltaram-se principalmente os seguintes fatores: eficácia e efetividade (ainda que parciais), a disponibilidade no SUS, melhora na qualidade de vida e segurança. Já as perdas em termos de qualidade de vida e adesão ao tratamento, como também os eventos adversos e a baixa efetividade, emergiram como os principais elementos negativos. No que tange a parte econômica, foram apresentadas 15 contribuições, no qual nenhuma nova evidência foi acrescentada, todavia muitos textos foram submetidos como opinião, principalmente por associações e secretarias estaduais. Houve uma proposta de redução de preços, sendo que com a nova proposta específica para a incorporação que se avalia, o impacto orçamentário seria de R\$74 milhões no primeiro ano e R\$470 milhões acumulados em 5 anos, todavia uma vez que a tecnologia já é incorporada para outras demandas, a redução de preços ocasionaria para o orçamento da Coordenação Geral de sangue e hemoderivados-CGSH, um impacto de economia de recursos na escala de R\$71 milhões no primeiro ano e R\$423 milhões em cinco anos.

Discussão Final: Colocado em votação, o comitê deliberou de maneira unânime pela incorporação, tendo como principal fator a economia de recursos financeiros de maneira global e o atendimento da população infantil que não responde bem ao fator VIII e ainda a preocupação e entendimento das obrigações junto a primeira infância.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 146ª Reunião Ordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 04 de dezembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1062/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO

Parâmetro	Comentário
Preço CMED¹ PMVG 18% (PMVG sem imposto)	R\$ 457,89
Preço proposto para incorporação	R\$ 178,16
Desconto sobre preço CMED (PMVG sem imposto)	61%.
Custo do tratamento por paciente	R\$ 297.468 (ao ano)
RCEI final	Demandante: R\$1.716.401/AVAQ
População estimada	446 (ano 1) 883 (ano 5)
Impacto orçamentário incremental	R\$74 milhões -ano 1 R\$ 128 milhões -ano 5

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ¹Consulta realizada em 09 de outubro de 2025 no documento, PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; CGSH: Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 2-Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia

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

Fonte: Adaptado de Manual de Hemofilia 2015 (7)

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

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

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

4.2 Epidemiologia

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

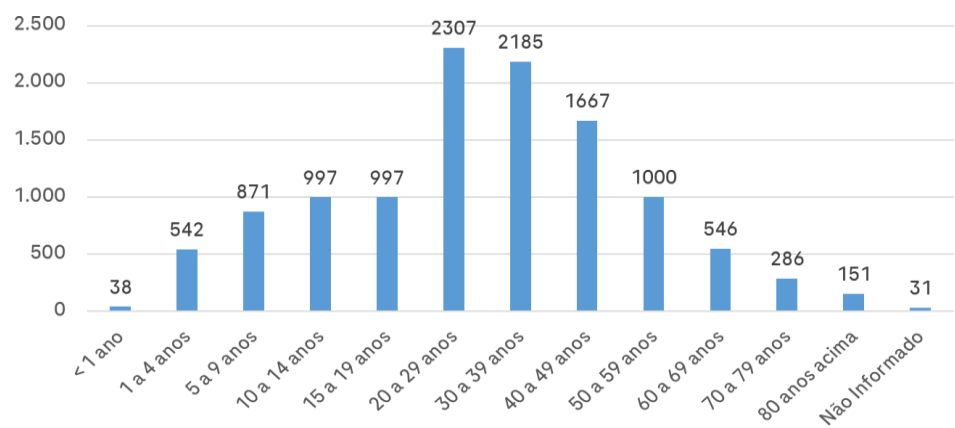


Figura 1-Prevalência da hemofilia A por faixa etária

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

Considerando que os dados disponíveis em Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 apresentam a prevalência de pacientes graves de maneira geral (ou seja, sem avaliar a faixa etária dos pacientes graves), foi realizado um pedido via Lei de Acesso à Informação (LAI) para entender quantos pacientes existem hoje no SUS que se encaixariam na população alvo deste relatório. Obteve-se, então, que existem 716 pacientes com hemofilia A grave

(<1% de concentração do FVIII) entre 0 e 6 anos. Desta maneira, projeta-se que 5,2% dos pacientes com hemofilia A (ou seja, 615 pacientes) se encaixam nos critérios da indicação alvo .

4.3 Desenvolvimento de inibidores do FVIII

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

4.4 Protocolo de profilaxia vigente

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

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

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

Mesmo realizando a profilaxia adequadamente (de 3 a 4x/semana) com concentrado de fator VIII de meia vida padrão, os pacientes ainda ficam expostos ao risco de hemorragias (48). Isso acontece por conta dos períodos em que os pacientes ficam com atividade do fator VIII inferiores a 2% em seu corpo, que ocorre devido à meia vida do medicamento de aproximadamente 8-12 horas (49) . Destaca-se que enquanto o corpo do paciente se encontra nos ní pontâneos,

clínicos e subclínicos, resultando assim em uma progressão constante dos danos articulares ao longo da vida (18).

4.5 Impacto da hemofilia A

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

4.5.1 Hemorragia intracraniana

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

4.5.2 Síndrome compartimental

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

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

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

4.5.4 Qualidade de vida

A hemofilia A é uma condição que impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes devido às suas complicações crônicas e à necessidade de cuidado contínuo (18). Os episódios hemorrágicos frequentes, que podem levar à dor, limitações de mobilidade e comprometimento emocional, resultam em um quadro que

afeta não apenas a saúde física, mas também a saúde mental dos indivíduos e suas famílias. Estudos demonstram que a qualidade de vida em pacientes com hemofilia A é frequentemente inferior à da população geral, com altas taxas de depressão e ansiedade associadas ao manejo da doença (69,70).

4.5.5 Dificuldade de realizar a profilaxia com concentrado de FVIII

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

4.5.6 Características inerentes dos pacientes pediátricos

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

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

4.5.7 Alta frequência da infusão endovenosa

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

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

4.5.8 Necessidade de uso de cateter e infecções

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

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

4.6 Necessidades clínicas não atendidas

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico) que se liga aos fatores de coagulação IXa e X, de modo a estabelecer uma “ponte” entre esses dois fatores (10). Isso substitui a função do FVIII ativado deficiente e obtém hemostasia efetiva mesmo na ausência completa desse fator (83). Como sua molécula não tem relação estrutural nem homologia sequencial com o FVIII, emicizumabe não induz ou reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para esse fator (6,84). Também possui programa clínico robusto que inclui pacientes de todas as faixas etárias, além de avaliar eficácia e segurança de pacientes com presença ou não de inibidores do FVIII. Vale destacar que o programa clínico de emicizumabe foi construído em fases, atendendo às necessidades das agências de saúde e avaliando diferentes perfis populacionais: (i) Pacientes com e sem inibidores; (ii) Pacientes adultos, adolescentes, pediátricos e lactentes; (iii) Pacientes com hemofilia A grave e moderada.

Em comparação, o concentrado de fator VIII recombinante de meia-vida padrão possui meia-vida de 8-12 horas, necessitando assim de infusões frequentes (49). Os picos representam o momento da infusão do concentrado de fator

dose seguinte

de concentrado de FVIII, assim expondo o paciente a riscos de sangramentos espontâneos e traumáticos com maior severidade.

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

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

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento (produto de terapia avançada) Medicamento (anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado).
Princípio ativo	Emicizumabe.
Apresentação	Solução injetável de 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 mL). Solução injetável de 150 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL) ou 150 mg (1 mL).
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd., Utsunomiya City, Japão ou Samsung Biologics Co. Ltd., Incheon, Coreia do Sul.
Indicação aprovada na Anvisa	Emicizumabe é indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII). Emicizumabe pode ser utilizado por todas as faixas etárias.
Indicação proposta	tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por uma dose de manutenção, a partir da quinta semana, de: 1,5 mg/kg uma vez por semana (Q1W), ou 3 mg/kg a cada duas semanas (Q2W), ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (Q4W). A dose de manutenção deve ser escolhida com base no regime de dosagem preferido do médico e do paciente/cuidador de modo a colaborar com a aderência do tratamento.
Patente	Não foram identificadas patentes vigentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo. *

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

5.1 Contraindicações

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

5.2 Precauções e advertências

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

5.3 Eventos adversos

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

As seguintes reações adversas ao medicamento (RAMs) são baseadas em dados agrupados de dois estudos clínicos randomizados em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 1 e HAVEN 3), um estudo clínico de braço único em pacientes adultos e adolescentes (HAVEN 4), um estudo pediátrico de braço único (HAVEN 2), e um estudo com pacientes de todas as idades (HAVEN 6), nos quais um total de 444 pacientes com hemofilia A receberam pelo menos uma dose de emicizumabe como profilaxia de rotina. 307 Pacientes (69.1%) eram adultos (destes os quais dois eram mulheres) (≥ 18 anos de idade), 61 (13.7 %) eram adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade), 71 (16 %) eram crianças (≥ 2 a < 12 anos de idade) e 5 (1.1%) eram lactentes (1 mês a ≤ 2 anos). A duração mediana de exposição entre os estudos foi de 32 semanas (intervalo: 0,1 a 224,4 semanas).

As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de emicizumabe foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia. No total, 4 pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com emicizumabe foram retirados do tratamento por causa das RAMs, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da injeção. Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver anticorpo anti-emicizumabe neutralizante associado à perda de eficácia.

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

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

Grupo sistêmico	Número de pacientes (n = 444)	Porcentagem de pacientes	Frequência
-----------------	-------------------------------	--------------------------	------------

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

5.4 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 188,84/mg de emicizumabe, representando um desconto de 20,5% em relação ao preço vigente (35) e de 58,8% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% (95), visando assim tratar mais pacientes, mantendo a sustentabilidade orçamentária. (Quadro 2).

Quadro 2. Preço da tecnologia emicizumabe

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

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

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

b. Preço obtido através de CONTRATO Nº 317/2024 - Processo nº 25000.037987/2024-24 (35).

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

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

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

Critérios de inclusão:

- A. Pacientes pediátricos, ou seja, com idade entre 0 e 18 anos. Optou-se por ampliar a faixa etária dos estudos selecionados para 18 anos de modo a maximizar a sensibilidade das buscas, assim como realizado na submissão anterior (1). Além disso, como proposta atual de incorporação permite que os pacientes tenham a oportunidade de se tratar ao longo da vida com emicizumabe, desde que respeitem o início da profilaxia com emicizumabe até os 6 anos de idade, optou-se

por ampliar a faixa etária da busca pois os pacientes envelhecerão ao longo do tempo e poderão continuar a usar o medicamento;

- B. Pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%. Em caso de estudos que incluam portadores de hemofilia A moderada (>2% e <5% de atividade do FVIII no sangue) sem possibilidade de distinção, a quantidade de pacientes moderados deve perfazer menos de 50% da amostra avaliada para que o estudo seja avaliado;
- C. Incluir pacientes com hemofilia A sem inibidores. Em caso de estudos que incluam pacientes com hemofilia A e inibidores do FVIII sem possibilidade de distinção, a quantidade de pacientes com inibidores deve perfazer menos de 50% da amostra avaliada para que o estudo seja avaliado;
- D. Tratamento profilático com emicizumabe, contendo ou não braço comparador;
- E. Pelo menos um dos desfechos especificados na PICOT (taxas anualizadas de sangramento) avaliados como desfechos primários no estudo, podendo conter ou não desfechos secundários.

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

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

6.1.1

Seleção e inclusão dos estudos

A **Figura 2** apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com a recomendação do Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA) (100). Em busca na literatura, utilizando a estratégia ampla para identificação das comparações, foram identificadas 1.350 referências, das quais, após a remoção das duplicatas, 1.209 foram avaliados por título e resumo. Destas, 38 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, 15 estudos foram incluídos na revisão.

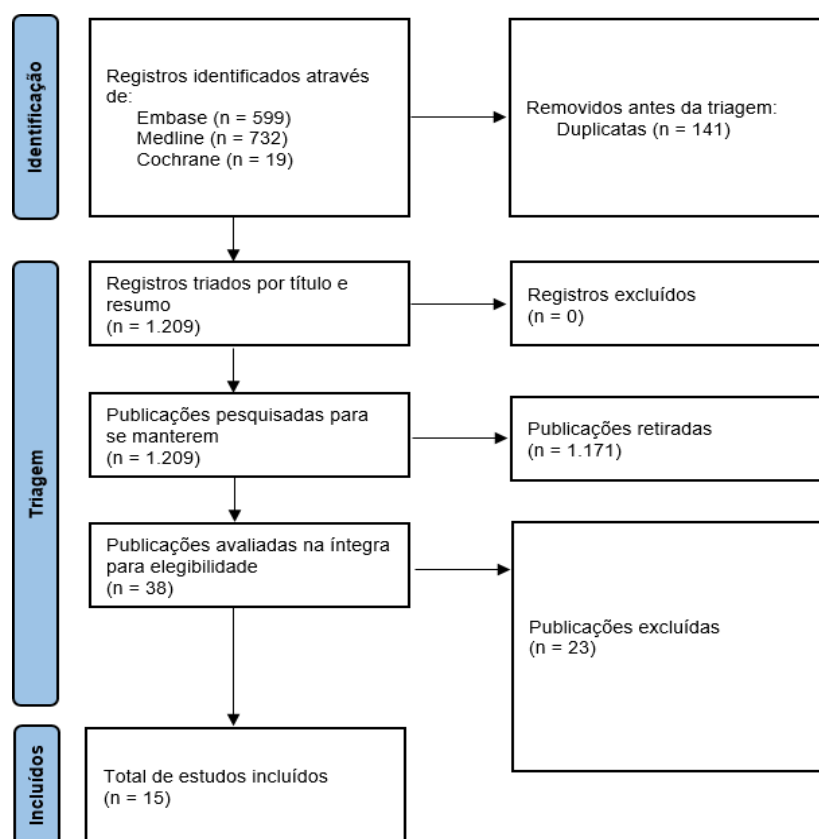


Figura 2- Fluxograma de inclusão de estudos.

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

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

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

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

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

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

6.2 Caracterização dos estudos selecionados

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

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

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

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

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

(3,6%) apresentaram resultados positivos.

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

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

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

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

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

Em relação aos achados de segurança, foram relatados 133 Eas, sendo que os mais frequentes foram contusão (n=10, 76,9%), nasofaringite (n=5, 38,5%), escoriação (n=4, 30,8%) e queda (n=4, 30,8%). Nenhum evento relacionado a hipercoagulação como tromboembolismo (TE) ou microangiopatia trombótica (TMA) foram relatados durante o estudo, assim como não houve casos de reações de hipersensibilidade sistêmica. Nenhum dos 13 participantes apresentou anticorpo anti droga (ADA) para emicizumabe. Dos 11 participantes examinados, nenhum apresentou anticorpos inibitórios do FVIII ou tiveram recaída do mesmo de forma clinicamente relevante durante o estudo. Apenas um EA (reação no local da injeção) foi considerado relacionado a emicizumabe pelo investigador.

Na conclusão, os autores apontaram este estudo demonstrou uma eficácia notável (redução na taxa de

sangramento após início de emicizumabe) e uma segurança favorável dos esquemas Q2W e Q4W de emicizumabe em crianças com hemofilia A grave sem inibidores, incluindo um PUP com 4 meses de idade. A exposição a emicizumabe observada neste estudo esteve dentro da variabilidade observada nos estudos anteriores com adultos/adolescentes. Esses resultados confirmam a adequação da aplicação dos esquemas Q2W e Q4W de emicizumabe em pacientes pediátricos com hemofilia A sem inibidores.

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

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

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

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

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

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

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

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

Com relação à segurança, avaliando todos os pacientes incluídos no estudo, nenhum dos 93 descontinuou o tratamento com emicizumabe. Nenhum paciente apresentou perda de eficácia clínica, nem anticorpos para emicizumabe. Além disso, nenhum evento trombótico, microangiopatia trombótica ou morte ocorreu. Não houve desenvolvimento de novos inibidores do FVIII que se desenvolveram enquanto os pacientes estavam em tratamento com emicizumabe. Os autores concluíram que houve resultado clínico favorável de segurança e efetividade de emicizumabe em pacientes com HA semelhante ao relatado nos ensaios clínicos, incluindo pacientes sem inibidores com idade menor que 6 anos.

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

Lee et al. (2023) conduziram um estudo observacional retrospectivo em 3 hospitais públicos em Singapura, incluindo 18 pacientes com hemofilia A. Do total de pacientes 10 (55%) não possuíam inibidores do FVIII, e deste

subgrupo 6 (75%) possuíam HA grave, 8 (80%) realizaram profilaxia prévia com concentrado de FVIII e tinham idade mediana de 7,9 anos (IQR 2-16.1). O objetivo foi descrever a experiência de mundo real destes pacientes um ano antes de iniciar profilaxia com emicizumabe e um ano após o seu início.

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

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

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

Levy-Mendelovich et al. (2024) conduziram um estudo observacional prospectivo em um único centro de Israel. Foram incluídos 27 bebês de até 1 ano de idade, com hemofilia A grave, sendo que 13 deles estão sendo descritos nesta análise por não possuírem inibidores do FVIII. Com relação à posologia, foram realizadas quatro doses de ataque semanais de 3 mg/kg, seguidas de doses de manutenção (Q1W - 1,5 mg/kg administrado uma vez por semana ou Q2W - 3 mg/kg aplicado a cada 2 semanas), conforme bula (10). Os pacientes tinham a opção de alternar entre regimes de tratamento semanais e quinzenais com base em suas preferências e após discussões com seu médico assistente.

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

Os autores concluíram que a administração subcutânea de emicizumabe demonstrou ser um grande facilitador para o início da profilaxia na primeira oportunidade, superando os desafios do acesso venoso deficiente,

evitando sangramentos intracranianos, além de reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de inibidores, alinhando as estratégias de manejo contemporâneas.

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

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

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

Estudos complementares – Descrição detalhada dos estudos clínicos

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

O HAVEN 3 é um estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico e randomizado com 152 pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia A grave e sem inibidores do FVIII em tratamento sob demanda ou profilático com concentrado de FVIII, que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de emicizumabe. Do total, 89 pacientes que recebiam concentrado de FVIII sob demanda foram randomizados na proporção 2:2:1 para receber emicizumabe, uma vez por semana (Grupo A), duas vezes por semana (Grupo B) e no Grupo C, os pacientes não receberam nenhum tratamento profilático, apenas tratamento sob demanda. Os outros 63 pacientes foram incluídos no Grupo D pois haviam participado de um estudo não intervencional (NIS) antes do recrutamento e realizaram tratamento profilático com concentrado de FVIII adequadamente, conforme descrito por segundo Kruse-Jarres et al. (2019) (112). Vale destacar que durante este estudo NIS, 83,7% dos pacientes realizaram profilaxia com concentrado de FVIII de meia vida padrão (112). Após o início do estudo HAVEN 3, estes 63 pacientes migraram para o uso de emicizumabe uma vez por semana, possibilitando assim a comparação histórica de concentrado de FVIII e emicizumabe.

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

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

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

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

O HAVEN 5 é um estudo randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico, que foi conduzido na região da Ásia/Pacífico. Seu objetivo foi avaliar a eficácia, segurança, imunogenicidade e perfil farmacocinético de emicizumabe após 24 semanas de tratamento em pacientes com idade ≥ 12 anos com hemofilia A grave sem inibidor

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

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

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

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

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

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

será avaliada na presente análise.

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

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

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

Estudos complementares - Descrição detalhada dos estudos de mundo real

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

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

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

Quando avaliados em períodos sucessivos de 24 semanas, a proporção de participantes com zero

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

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

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

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

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

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

6.2.12 Barg et al. (2021) - Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring (108)

- Pacientes com e sem inibidores

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

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

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

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

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

principalmente leves e autolimitadas, resolvidas de forma espontânea e não levando à interrupção do tratamento.

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

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

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

Além disso, as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde melhoraram significativamente, e a percepção da eficácia do tratamento foi avaliada positivamente em crianças e pais. Emicizumabe foi fundamental na implementação bem-sucedida de profilaxia ininterrupta, altamente eficaz e bem tolerada em 72% das crianças marfinenses com idade ≤ 13 anos identificadas com hemofilia A grave. Por fim, os autores concluíram que terapias de não substituição que já são acessíveis em países desenvolvidos podem potencialmente fornecer equidade no tratamento, modificando profunda e rapidamente a carga da hemofilia com um impacto ampliado em países de baixa renda.

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

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

duas semanas, exceto um paciente que estava recebendo injeções semanais de 1,5 mg/kg, conforme bula (10).

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

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

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

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

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

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

Tabela 4-Principais características dos estudos incluídos

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

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

Tabela 5-Estudos complementares - Principais características

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

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

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Pacientes com sangramentos

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

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

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

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

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

Tabela 6- estudos base - principais resultados de eficácia.

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

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

Tabela 7- Estudos complementares - Principais resultados de eficácia.

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

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

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

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

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

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

Eventos adversos graves

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

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

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

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

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

Tabela 8-Eventos adversos relatados nos estudos

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

Legenda: 1-não relacionado ao uso de emicizumabe

Mortalidade

Não foram relatados óbitos associados ao uso de emicizumabe.

6.5 Análise de risco de viés

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

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

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

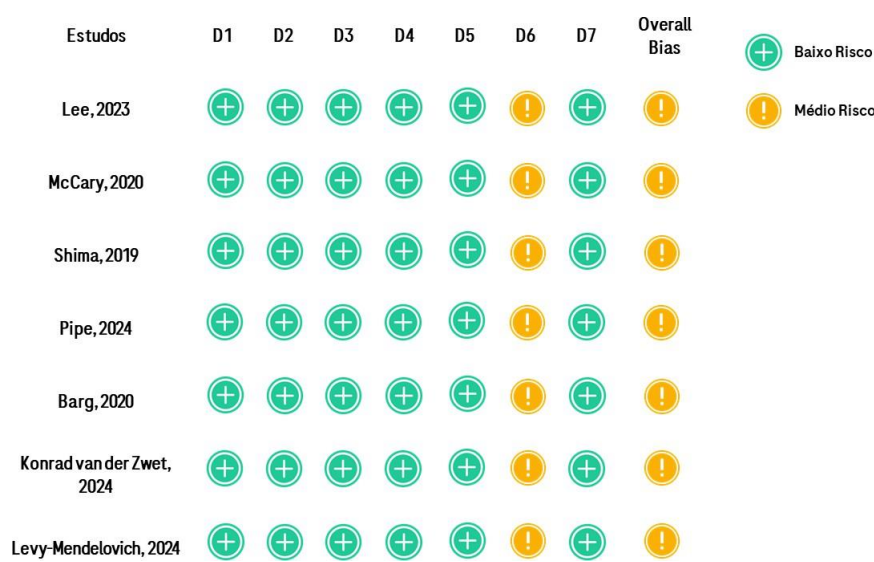


Figura 3 - Risco de viés dos estudos incluídos.
Legenda: Domínios: 1: Viés devido aos fatores confundidores; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvios das intervenções planejadas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na avaliação dos desfechos;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

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

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

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

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

6.7 Avaliação crítica da demanda

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

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

7.1 Análise da avaliação econômica

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

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

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

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

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

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

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

Assim, na presente avaliação, todos os pacientes entram no modelo logo após o nascimento, sem a presença de inibidores, sem artropatia, iniciam profilaxia com emicizumabe ou concentrado de Fator VIII e são acompanhados ao longo de sua vida. Com o passar do tempo e de acordo com a TSA do paciente, estes podem desenvolver inibidores,

necessitar cirurgia, hospitalizações ou progredir nos estados de saúde. Cada estado de saúde possui um custo e valor de utilidade associados; por outro lado, eventos adversos (EAs), manejo de sangramentos e hospitalização são modelados como eventos de saúde

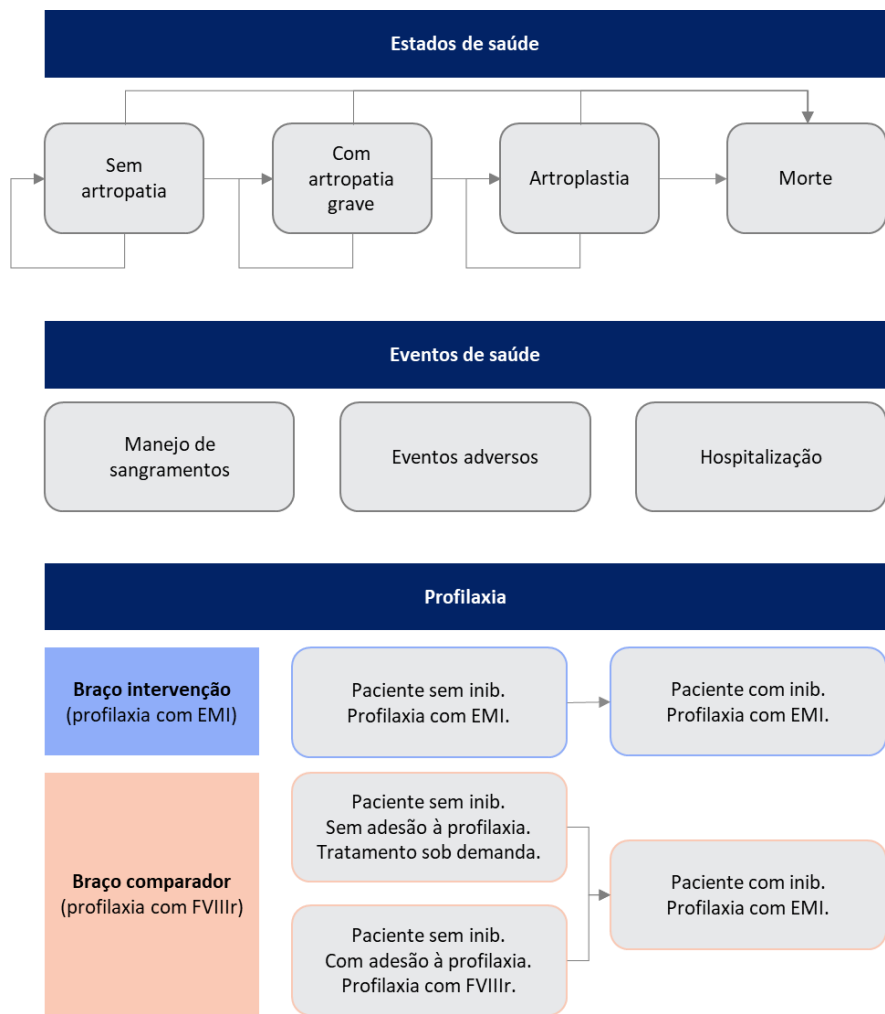


Figura 4. Modelo de Markov proposto pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante, página 85

7.1.1 Parâmetros clínicos do modelo

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

Tabela 10-Demonstrativo dos parâmetros de cada braço de avaliação

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

Braço comparador	Paciente sem inibidor	Profilaxia	Concentrado de FVIII	Protocolo de profilaxia primária (4)
		Manejo de sangramento	Concentrado de FVIII	
	Paciente com inibidor	Profilaxia	Emicizumabe	Protocolo de uso de emicizumabe (12)
		Manejo de sangramento	Concentrado de FVIIar	

Fonte: Elaboração da empresa

7.1.2 Profilaxia, TSA e manejo de sangramento

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

Tabela 11- Tratamentos adotados por perfil de paciente

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

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

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

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

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

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

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

g. Bula do concentrado de FVIIar (118);

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

Fonte: Elaboração do demandante.

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

Uma publicação recente no contexto brasileiro estimou que a adesão ao tratamento profilático com

concentrado de FVIII varia entre 25% e 72% (54), estes dados foram utilizados no modelo assumindo-se de maneira conservadora, que a proporção de pacientes que aderem à profilaxia com concentrado de FVIII começa na proporção de adesão de 25% e aumenta linearmente ano a ano até atingir o máximo de 72% aos 18 anos de idade. Para profilaxia com emicizumabe, considera-se uma adesão de 100% dos pacientes, conforme observado nos estudos clínicos (9,34,104).

7.1.3 Surgimento de inibidores do FVIII

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

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

7.1.4 Estados de saúde

Artropatia grave

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

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

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

- Profilaxia com concentrado de FVIII sem adesão (TSA=27): o tempo seria de 5,17 anos ($=139,8/27$) para que 10% da população desenvolvesse artropatia grave.

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

Mortalidade

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

Utilidade

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

Tabela 12-Utilidades por estado de saúde

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

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

7.1.5 Eventos de saúde

Hospitalizações

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

Eventos adversos

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

Tabela 13-Eventos adversos anualizado dos tratamentos incluídos

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

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

7.1.6 Avaliação de sangramentos evitados

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

Tabela 14-Análise de sangramentos evitados por estratégia terapêutica.

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

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

Fonte: Elaboração do demandante

7.1.7 Parâmetros de custo do modelo

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

7.1.8 Custo com medicamentos (profilaxia e manejo de sangramentos)

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

Tabela 15-Custos unitários dos medicamentos utilizados no modelo

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

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

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

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

Fonte: Elaboração do demandante.

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

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

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

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

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

Custos de artroplastia e hospitalizações

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

541,7 UI/kg. Tais valores foram considerados na precificação da hospitalização e da cirurgia, conforme demonstrado na **Tabela 17**.

Tabela 17-Descrição dos procedimentos e custos unitários

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

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

Custos relacionados a eventos adversos

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

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

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

Infarto do miocárdio	R\$ 588,12 (03.03.06.019-0 - tratamento de infarto agudo do miocárdio)	0%	4,37%
Cardiopatia	R\$ 699,46 (03.03.06.021-2 - tratamento de insuficiência cardíaca)	3,41%	4,37%

Fonte: SIGTAP 2025 (127).

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

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

7.1.9 Resultados

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

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

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

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

As tabelas a seguir apresentam os custos desagregados e os desfechos de saúde desagregados na análise de caso base.

Tabela 20 - Custos desagregados na análise do caso base

Comparador	Emicizumabe (R\$)	Concentrado de FVIII (R\$)
Profilaxia com medicamento	13.284.090,00	1.895.077,00
Profilaxia com EMI pós concentrado de FVIII (paciente com inibidor)	n/a	4.332.305,00
Cirurgia	243,00	1.639,00
Hospitalização	0,00	24.422,00

Manejo de sangramento s/ inibidor	74.342,00	442.140,00
Manejo de sangramento c/ inibidor	5.847,00	66.112,00
Paciente sem inibidor EA	2.833,00	2.085,00
Total	13.367.355,00	6.763.779,00

EAs, eventos adversos. Fonte: Elaboração do demandante.

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

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

Fonte: Elaboração do demandante.

Análise de custo por sangramento evitado

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

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

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

Fonte: Elaboração do demandante.

Análise de sensibilidade determinística

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

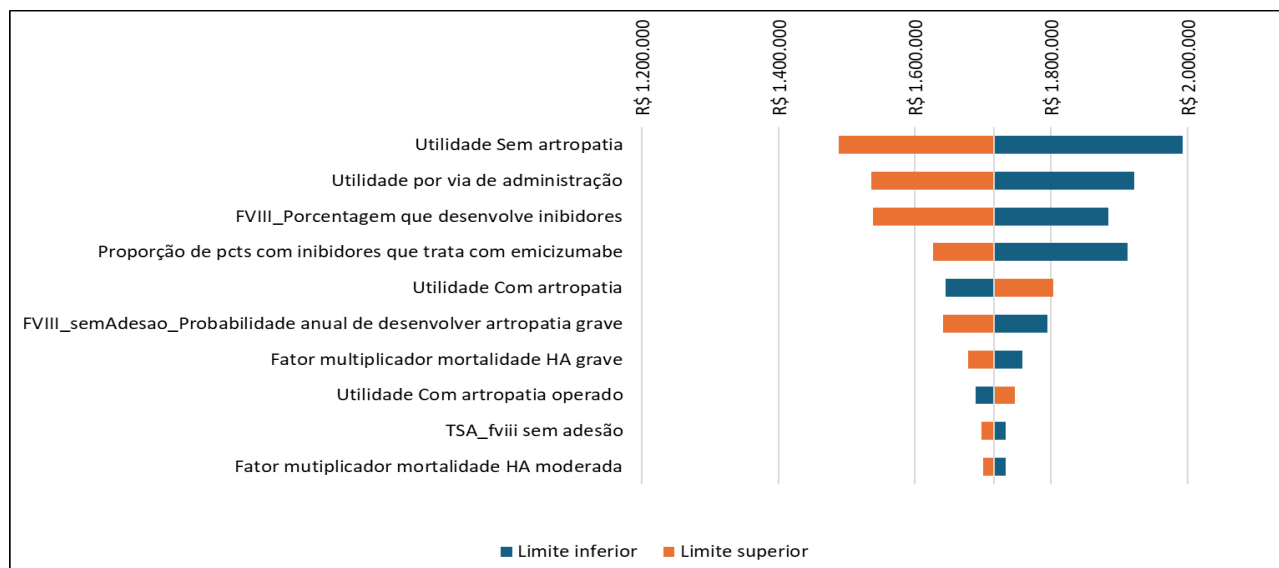


Figura 5-Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado. TSA, taxa de sangramento anualizado.

Fonte: Elaboração do demandante

Análise de sensibilidade probabilística

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

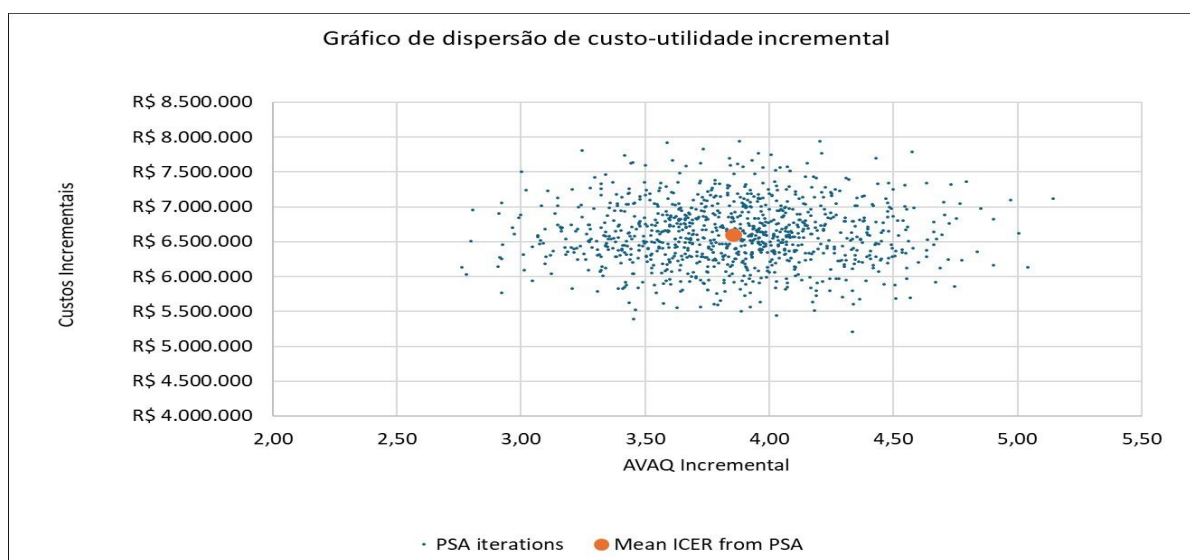


Figura 6-Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.

Fonte: Elaboração do demandante.

7.1.10 Avaliação crítica do estudo de avaliação econômica

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

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

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

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

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

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

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

7.2 Análise de impacto orçamentário

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

Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário

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

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria

7.2.1 População alvo (população elegível)

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

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

Tabela 23-Projeção populacional em 5 anos.

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

Fonte: Elaboração do demandante.

7.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada foi o uso com tratamento atual de profilaxia com reposição do concentrado de FVIII (alfaoctocogre fator VIII de coagulação).

7.2.4 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos.

7.2.5 Custos

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

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

7.2.6 Análise de Sensibilidade

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

7.2.7 Cenários adotados e Resultados

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

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

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

Fonte: Elaboração do demandante

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante

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

7.2.8 Análise de cenário alternativo (AMPLO)

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

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

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

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

Tabela 26.

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

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

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

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

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

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

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

(12). Fonte: dossiê.

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

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

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

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

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

7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário

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

O fabricante também realizou, ainda que não seja o escopo da submissão, uma análise mais ampla, considerando o impacto total da proposta ofertada no orçamento da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, uma vez que, a condição comercial descrita neste dossiê abrangerá também os pacientes com inibidores em tratamento pelo Protocolo de Uso vigente (Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e

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

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

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

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O 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 (133). No FDA, o medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave (deficiência congênita do fator VIII (FVIII) com atividade do FVIII < 1 UI/dl) sem anticorpos para o vírus adeno-associado sorotipo 5 (AAV5) detectados por um teste aprovado pela FDA (136). Na EMA, o medicamento é indicado para o tratamento de hemofilia A grave (deficiência congênita do fator VIII) em pacientes adultos sem histórico de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detectáveis para AAV5. Já na Anvisa, o produto foi registrado em março de 2024 e é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemofilia A grave que não possuem histórico de inibidores do fator VIII e nem anticorpos detectáveis contra o vírus adenoassociado do sorotipo 5 (AAV5).

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

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

O betaeptacogue ativado é um fator recombinante humano VIIa extraído do leite de coelhos transgênicos, para o tratamento da hemofilia A e B incluindo hemorragia em pacientes que tiveram desenvolveram anticorpos para Fator VIII ou Fator IX (133). Na EMA, está indicado para utilização em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) para o tratamento de episódios hemorrágicos e para a prevenção de hemorragias em doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos nos seguintes grupos de doentes: a) em pacientes com hemofilia congênita com inibidores de

alta resposta aos fatores de coagulação VIII ou IX (ou seja, 15 Unidades Bethesda (BU)); b) em pacientes com hemofilia congênita com inibidores de baixo título (BU <5), mas com expectativa de resposta anamnésica alta à administração de fator VIII ou fator IX ou refratária ao aumento da dose de FVIII ou FIX (135). No FDA, está indicado para tratamento e controle de episódios hemorrágicos que ocorrem em adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade) com hemofilia A ou B com inibidores (136).

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

O Mim-8 é um anticorpo IgG4 mimético do fator 8 de coagulação, que tem como alvos os fatores IX e X de coagulação. A eficácia e a segurança desse medicamento para o tratamento profilático em pacientes de todas as faixas etárias, com hemofilia A (com e sem inibidores) estão sendo avaliadas em estudo de fase 3 (132).

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

O fitusiran é um RNA silenciador (siRNA), direcionado ao RNA mensageiro (RNAm) codificador de antitrombina. Esse medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento de pacientes de todas as faixas etárias, portadores de hemofilias A ou B, com ou sem anticorpos inibidores, inclusive para hemofilia grave. A posologia que está sendo testada a eficácia é de uma dose mensal do medicamento por via subcutânea (132, 133).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

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

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

National Health Service 2019 (NHS, UK): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (26,27). Medical Services Advisory Committee 2019 (MSAC, Austrália): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave e moderada sem inibidores (28) .

Haute Autorité de Santé 2019 (HAS, França): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave e moderada (FVIII $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$) com fenótipo hemorrágico grave sem inibidores (29,30). Pharmac 2023 (Nova Zelândia): Recomendação positiva para paciente com hemofilia A grave sem inibidores (31).

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

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

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

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

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

A participante prosseguiu compartilhando histórias de dificuldades de outras mães em situação similar à sua e de crianças com traumas e sequelas, além de dificuldades relacionadas ao uso do fator VIII. Explicou que a meia vida do medicamento é de oito horas, que algumas famílias precisam fazer infusões diárias e ainda assim o risco de sangramento permanece. Desenvolver marcas roxas é comum e, além disso, e ocorrem sangramentos espontâneos. Muitas vezes é preciso voltar para o hospital e a família vive sob tensão e até mesmo com medo de cometer erro na aplicação do medicamento. Mães vivem sem poder trabalhar, muitas crianças não podem ir à escola, o que pode gerar dificuldades para inserção no mercado de trabalho no futuro. Ela considerou que a utilização de emicizumabe, por ser subcutânea e mais fácil de efetuar, poderia evitar tudo isso, constituindo uma profilaxia mais digna, de acordo com suas palavras.

Após finalizar o relato, em resposta às perguntas do Comitê, ela informou que o armazenamento de emicizumabe é fácil, com o medicamento permanecendo na geladeira até o momento do uso. Contou que após dose de ataque, que ocorreu em quatro semanas consecutivas, o uso se tornou quinzenal. Avaliou que a aplicação de emicizumabe não exige nenhuma medida especial e completou seu relato dizendo que depois do emicizumabe seu bebê não teve mais episódios de sangramento, não apresentou inchaços e que leva a vida como se não tivesse a hemofilia. O vídeo da 142ª Reunião Ordinária pode ser acessado em https://youtu.be/0DWJTew_7Cc?t=1783

12. DISCUSSÃO INICIAL

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

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

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

4) Necessidade de diálogo com outras áreas do Ministério da Saúde e com Hemobrás, uma vez que a hemobrás produz o fator VIII e possui dados de demanda e de eventos adversos.

14. CONSULTA PÚBLICA

No contexto da Consulta Pública nº 73/2025, aberta pela Conitec entre os dias 26/8/2025 e 15/9/2025, foram recebidas 2.258 contribuições. Uma contribuição foi excluída da análise por não abordar o tema em questão. Sendo assim, analisaram-se 2.257 contribuições, dentre as quais 2.220 (98%) posicionaram-se favoravelmente à incorporação, 14 (1%) disseram discordar da incorporação e 23 (1%) não tinham opinião a respeito.

Vale dizer que, entre aqueles que disseram discordar da incorporação da tecnologia, nove participantes defenderam a incorporação na justificativa para sua resposta e os outros cinco não emitiram comentários. Quanto aos respondentes que afirmaram não ter opinião formada, um emitiu argumentos favoráveis à incorporação, dois reiteraram o fato de não terem um posicionamento a respeito e os 19 restantes não forneceram maiores justificativas.

A maior parte das contribuições foi enviada por mulheres cisgênero (64%; n = 1.464), pessoas identificadas como brancas (67,3%; n = 1.520) e da região Sudeste (53,4%; n = 1.203). O segmento com participação mais expressiva foi o de familiar, amigo ou cuidador de paciente (60,8%; n = 1.372). Um total de 586 participantes (26%) afirmou ter tido experiência prévia com a tecnologia em avaliação.

Tabela 29-Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 73/2025 - Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	765	34
Mulher cisgênero	1.464	64
Homem transgênero	1	0,2
Mulher transgênero	5	0,4
Outros	19	1,3
Sem informação	3	0,1
Cor ou Etnia		
Amarelo	42	2
Branco	1.520	67,3
Indígena	4	0,7
Pardo	593	26
Preto	98	4
Faixa etária		
Menor de 18	14	1
18-24	109	5
25-39	1.001	44
40-59	684	30
60 em diante	180	8

Sem informação	269	12
Região		
Norte	86	3,8
Nordeste	510	22,4
Sul	331	14,6
Sudeste	1.203	53,4
Centro-Oeste	126	5,6
Sem informação	1	0,2
Contribuição por segmento		
Paciente	120	5,3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1.372	60,7
Profissional de saúde	408	18,1
Interessado no tema	312	13,8
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	0,1
Empresa	8	0,4
Organização da Sociedade Civil	34	1,5
Sem informação	1	0,1
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	2.220	98
Não acho que deve ser incorporado ao SUS	14	1
Não tenho opinião formada	23	1
Experiência com a tecnologia		
Não	1.671	74
Sim, como profissional de saúde	252	11
Sim, como paciente	40	2
Sim, como cuidador ou responsável	294	13

Fonte: Consulta Pública nº 73/2025, Conitec.

No que diz respeito à defesa da incorporação, a necessidade de garantir o acesso à tecnologia foi um ponto de destaque. Nesse sentido, frisaram-se o alto custo do medicamento e a importância de ter mais opções terapêuticas para a condição de saúde, inclusive para aqueles que residem em locais distantes dos grandes centros de tratamento. A ampliação do acesso à informação a públicos diversos, tanto leigo quanto especializado, sobre essa condição de saúde e seu tratamento também foi enfatizada. Foram ainda evocados o direito à saúde e a possibilidade de ofertar o emicizumabe a todas as pessoas com hemofilia, dada a gravidade dessa condição de saúde.

Os respondentes também mencionaram a maior adesão ao tratamento proporcionada pelo emicizumabe, dadas as suas comodidades de uso – por ser aplicado por via subcutânea – e posológica, em virtude da maior duração do efeito do medicamento no organismo. Para os participantes, esses aspectos, somados à eficácia, à efetividade e à segurança da tecnologia, contribuiriam para o incremento da qualidade de vida de pacientes e cuidadores.

Ressaltou-se a possibilidade de a incorporação implicar a diminuição da carga para os serviços de saúde, do desperdício de medicamentos – que seria, segundo os interlocutores, recorrente com o uso de fatores de coagulação diante das dificuldades ligadas à sua administração endovenosa – e, consequentemente, de despesas para o SUS. Ademais, a incorporação do medicamento foi lida como uma demonstração de avanço e de inovação tecnocientífica, que já estaria respaldada em recomendações internacionais, como é possível ver no **Quadro 1** **Quadro 7**.

Muitos desses elementos foram citados pelos respondentes enquanto efeitos positivos e facilidades do emicizumabe. De acordo com os participantes, a tecnologia seria efetiva e eficaz na prevenção de sangramentos e de danos articulares e neurológicos e de especial importância para pacientes que desenvolveram inibidores relacionados ao uso de fatores de coagulação. Como dito anteriormente, sua incorporação geraria melhorias no acesso e na adesão ao tratamento e na qualidade de vida, além de ganho de sobrevida e redução das demandas aos serviços de saúde. A isso estaria ligada também a maior facilidade de armazenamento e transporte da tecnologia avaliada em comparação aos fatores de coagulação e hemoderivados (**Quadro 8**).

Quadro 7-Argumentos favoráveis à incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento

Categorias		Trechos ilustrativos
Acesso	Alto custo do medicamento	“Não possuo a necessidade do medicamento, porém tenho o conhecimento de que muitos no Brasil precisam e que normalmente são pessoas de baixa renda, que não consegue aderir ao tratamento ou larga o tratamento por conta do alto custo do medicamento.” (Interessado no tema)
	Aumento do rol de opções terapêuticas	“A incorporação do medicamento no SUS vai ser mais uma possibilidade de tratamento para os pacientes com hemofilia A.” (Profissional de saúde)
	Ampliação do acesso à informação	“Por ser uma doença rara, deve haver uma promoção de saúde sobre, consequentemente devem ter profissionais capacitados para receber os portadores e familiares, para que haja um maior acolhimento e promoção de saúde.” (Familiar, amigo ou cuidador) “Acredito que é uma doença rara de pouco conhecimento da população que causa grandes transtornos na vida da família e da criança. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Direito à saúde	“(…) Incorporar o Emicizumabe é dar dignidade, reduzir desigualdades e efetivar o direito à saúde previsto na Constituição e no ECA. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Oferta a todos os pacientes com hemofilia	“Tenho um sobrinho de dois anos com hemofilia A grave que necessita deste medicamento e acredito que todos os outros hemofílicos também serão beneficiados com o medicamento.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Distância dos centros de tratamento	“(…) Oferecer uma terapia menos invasiva e mais eficaz é reduzir a desigualdade de acesso ao tratamento — especialmente para 25,5% das famílias que vivem a mais de 200 km de um centro especializado. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
Adesão ao tratamento	Comodidade de uso	“(…) Atualmente, o fator VIII tem meia-vida curta, de 6 a 12 horas, exigindo infusões frequentes, enquanto o Emicizumabe pode ser aplicado de forma subcutânea, semanal ou quinzenal, proporcionando proteção contínua com muito menos sofrimento. O fator VIII também precisa ser usado em até três horas após a reconstituição, o que já levou a perdas e desperdícios de doses, principalmente quando há dificuldade em encontrar veias, situação muito comum em crianças. Nosso filho, por exemplo, já precisou ser furado seis vezes no mesmo dia, sem sucesso, e a medicação foi descartada. O Emicizumabe elimina esse risco, simplifica a rotina e assegura que a profilaxia seja feita de forma confiável. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Comodidade posológica	Maior duração do efeito
	Menor desperdício de medicamentos	

Otimização de recursos para o SUS	Menor carga para os serviços de saúde	“(…) A liberação no SUS garantirá equidade de acesso, evitando desigualdades no tratamento e reduzindo custos futuros relacionados a complicações ortopédicas, hospitalizações e reabilitação. (…)” (Profissional de saúde)
Eficácia/efetividade		“(…) o Emicizumabe oferece um regime muito mais prático, seguro e eficaz, trazendo mudanças reais na vida de quem convive com a hemofilia. Nos relatos que acompanho diariamente, é evidente a diferença que o Emicizumabe proporciona: redução significativa dos episódios hemorrágicos, maior liberdade para realizar atividades cotidianas e, sobretudo, melhora expressiva na qualidade de vida. (…)” (Interessado no tema)
Qualidade de vida		
Segurança		“(…) Maior segurança – reduz substancialmente o risco de complicações graves associadas ao acesso venoso repetitivo, como a síndrome compartimental (…)” (Paciente) “(…) além de facilidade em posologia e redução significativa em efeitos colaterais (desenvolvimento [de] inibidor, alergia, etc). (…)” (Paciente)
Avanço tecnocientífico		“(…) Incorporá-lo não significa desvalorizar os outros medicamentos, que foram decisivos em seu tempo, mas reconhecer que a ciência avançou e trouxe alternativas mais eficazes, modernas e humanas. (…)” (Interessado no tema)
Adoção em contexto internacional		“(…) Já é uma realidade em diversos países, inclusive em nações populosas como a Índia, o que reforça sua viabilidade. (…)” (Familiar, amigo ou cuidador)

Fonte: CP nº 73/2025, Conitec.

Quadro 8-Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada.

Categorias			Trechos ilustrativos
Efetividade e eficácia	Prevenção de sangramentos		“Meu filho mais velho (...) começou a utilizar o emicizumabe há aproximadamente 4 anos. Antes de usar o emicizumabe ele tinha inúmeros sangramentos nas articulações, o que lhe gerava muita dor e dificuldade na locomoção. Após iniciar o uso do emicizumabe ele praticamente não teve mais sangramentos nas articulações e não precisou mais ficar sem andar. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Prevenção de danos articulares		
	Prevenção de danos neurológicos		“(…) Para os pacientes com histórico de sangramento de sistema nervoso central e alto risco de recorrência do mesmo, o uso do emicizumabe representou possibilidade de proteção deste evento que tem alta morbimortalidade na faixa etária pediátrica.” (Organização da sociedade civil)
	Uso em pacientes com inibidores		“Minha qualidade de vida melhorou 100%. Tenho inibidor alto e sentia muita dor nas articulações com frequência, isso me impedia de viver com dignidade e independência. Com o início do uso do emicizumabe minha vida mudou completamente, hoje sou livre para fazer o que desejo, consigo até fazer exercícios físicos que antes era impossível.” (Paciente)
	Ganho de sobrevida		“Melhorar a qualidade e expectativa de vida dos pacientes. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
Acesso	Uso em locais distantes dos grandes centros de tratamento		“No Mato Grosso hemofílicos residem em municípios que chegam a 800 km da capital, onde devem buscar por auxílio e, muitas vezes, enfrentando estradas perigosas. A disponibilidade do produto oferecerá, não apenas qualidade mas, em muitos casos, a chance de vida para esse pessoal. É de fundamental importância.” (Interessado no tema)
Adesão ao tratamento	Comodidade de uso		“O tratamento se mostra mais descomplicado e vantajoso, com menos riscos, facilitando muito a rotina das pessoas com hemofilia grave. Por ser aplicado sob a pele e durar mais tempo, reduz a necessidade de tantas injeções, diminuindo as situações de medo e desconforto. Dá mais liberdade, segurança e tranquilidade para os responsáveis, pacientes e as próprias crianças ao brincar, com menos riscos de acidentes e eventuais machucados que resultam em sangramentos e problemas nas articulações. Incorporá-lo ao sistema do SUS beneficiará e contribuirá para a qualidade de vida de muitas famílias.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Comodidade posológica	Maior duração do efeito	
Qualidade de vida			
Segurança			“Medicamento eficaz e seguro (...), com eventos adversos leves e toleráveis (...)” (Profissional de saúde)

Menor carga para os serviços de saúde	“(…) os benefícios clínicos e sociais, com menor número de internações, complicações e necessidade de procedimentos invasivos, tendem a compensar esse investimento ao longo do tempo.” (Profissional de saúde)
Adoção em contexto internacional	“(…) outros países do mundo já aplicam, até a Índia, país mais populoso que o nosso. (...)” (Profissional de saúde)
Menor desperdício de medicamentos	“(…) é líquido e certo que vai ocorrer a profilaxia. No caso do fator viii recombinante, depois de reconstituído, temos 3 horas pra aplicar. Já aconteceu de furarmos o [nome do paciente] 6x em dias frios e não encontrarmos a veia e o fator foi dispensado pq ja tinha passado das 3h. Um desperdício de medicação.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 73/2025, Conitec.

Quanto aos efeitos negativos ou dificuldades, os respondentes abordaram a dificuldade de acesso à tecnologia avaliada devido ao seu alto custo, à sua disponibilidade restrita a certos grupos no âmbito do SUS – contrapondo-se a isso a demanda pela inclusão de pacientes sem inibidores – e aos atrasos na distribuição, tanto pelos serviços de saúde quanto pela obtenção do fármaco por vias judiciais. Além disso, os participantes sublinharam a necessidade de refrigeração do medicamento, questões relacionadas ao monitoramento laboratorial dos usuários e a ocorrência de eventos adversos, incluindo aqueles ligados ao uso concomitante de agentes de *bypass*, mais precisamente, o Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado (CCPa) e o concentrado de fator VII ativado recombinante.

Outros aspectos levantados (ainda que em menor escala) referiram-se à falta de *expertise* dos profissionais para o manejo da tecnologia, à menor adesão ao tratamento ambulatorial e à baixa comodidade da via subcutânea de administração (**Quadro 9**). De todo modo, foi expressiva a menção explícita à ausência de efeitos negativos ou dificuldades ligados à tecnologia em avaliação, manifesta em 450 contribuições.

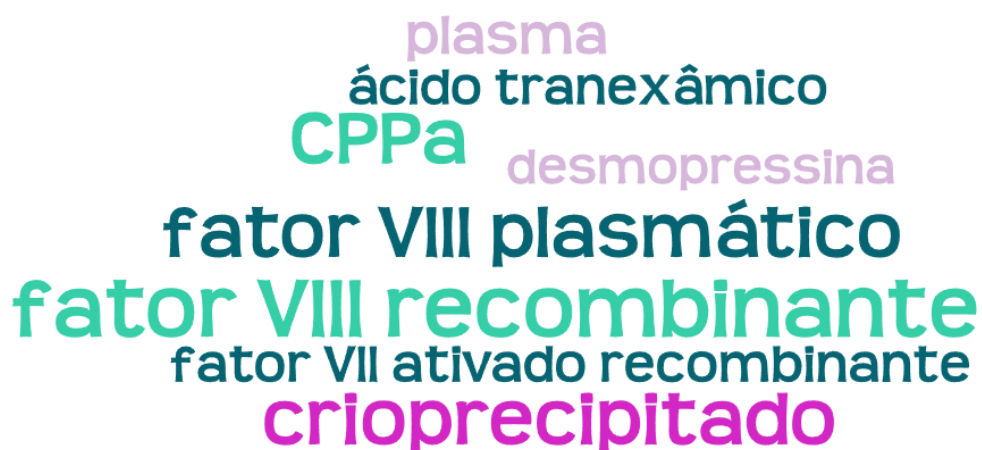
Quadro 9-Aspectos relativos aos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada.

Categorias		Trechos ilustrativos
Dificuldade de acesso	Alto custo	“A maior dificuldade no uso do Emicizumab é o acesso ao remédio, por ser de alto custo.” (Empresa)
	Oferta a públicos específicos	“Até o momento a principal dificuldade com essa medicação é o acesso, pois está disponível apenas para um nicho pequeno de pacientes (Hemofilia A com presença de inibidor).” (Profissional de saúde)
	Problemas de distribuição	“Demora para entrega de medicação, burocracia mensal para que o medicamento seja entregue ao paciente na data correta, sempre há atrasos burocráticos.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Necessidade de refrigeração		“(…) Trata-se de medicamento de alto custo, dependente de cadeia de frio. É necessário assegurar que toda a rota, do almoxarifado central à dispensação no município, mantenha temperatura adequada, com controles rigorosos para prevenir perdas ou desperdícios. (...)” (Profissional de saúde)
Necessidade de monitoramento laboratorial		“(…) Adicionalmente, ressalta-se também a necessidade de métodos mais complexo de análise laboratorial quando o paciente em uso da medicação, porém, como já protocolado pelo SUS, não há necessidade recorrente da dosagem.” (Empresa)
Eventos adversos		“(…) Do ponto de vista clínico, identifiquei reações leves no local da injeção e a necessidade de capacitar equipes de saúde e cuidadores para administração domiciliar e vigilância de sinais de alerta.” (Profissional de saúde)
Falta de <i>expertise</i> profissional		
Menor adesão ao tratamento ambulatorial		“Uso da medicação muito restrito e baixa adesão dos pacientes aos atendimentos ambulatoriais.” (Profissional de saúde)
Baixa comodidade de uso		“DOSE MUITO FRACIONADA NO CASO DOSE UNICA MENSAL PACIENTE RECEBE MUITAS FURADAS POR SER VIA SUBCUTANEA.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 73/2025, Conitec.

Tal como apresentado na **Figura 7**, os respondentes fizeram alusão majoritariamente a medicamentos dos quais já fizeram uso. Entre eles, destacaram-se, em sequência, os fatores de coagulação – em especial, o fator VIII na sua forma recombinante ou plasmática e o fator VII ativado recombinante –, o CPPa, o crioprecipitado, o plasma sanguíneo, bem como o ácido tranexâmico e a desmopressina.

Figura 7-Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.



Fonte: CP nº 73/2025, Conitec.

A eficácia ou efetividade (ainda que parciais ou temporárias) de tais tecnologias foi o ponto mais recorrentemente abordado pelos participantes. Houve menções à efetividade de agentes de *bypass*, como o CPPa e o fator VII ativado recombinante, sobretudo em pacientes com inibidores. No caso do fator VIII (recombinante e plasmático), a efetividade foi relacionada à prevenção de sangramentos, ao controle de sangramentos já estabelecidos, ao uso durante procedimentos cirúrgicos e à prevenção de danos articulares. Os ganhos em termos de qualidade de vida possibilitados por tais recursos terapêuticos e a sua oferta no SUS também foram destacados como aspectos positivos. Especificamente no caso do fator VIII recombinante, ressaltou-se a sua segurança e a redução de carga para os serviços de saúde por ele possibilitada (**Quadro 10**).

Quadro 10-Efeitos positivos de outras tecnologias citadas pelos respondentes.

Categorias		Tecnologias mencionadas	Trechos ilustrativos
Efetividade e eficácia (parcial ou temporária)	Pacientes com inibidores	Concentrados de fator VIII (para hemofilia A), concentrados de fator IX (para hemofilia B), ácido tranexâmico, fator VII recombinante ativado e CPPa	“Os concentrados de Fator VIII (hemofilia A) promove a restauração do fator deficiente, controlando sangramentos agudos. Prevenção de hemorragias quando usados em profilaxia. Melhora da qualidade de vida, permitindo atividade física e menos internações. Redução de complicações como hemartroses e artropatia hemofílica. Os concentrados de Fator IX (hemofilia B) promove os mesmos benefícios do FVIII, mas para hemofilia [B]. (...) O Ácido tranexâmico é útil no controle de hemorragias menores ou procedimentos odontológicos/cirúrgicos, reduzindo a necessidade de fatores de coagulação em casos leves. O [fator VII recombinante ativado] e o [CPPa] são essenciais em pacientes com inibidores (tanto hemofilia A como B). Para o controle rápido e eficaz de sangramentos graves e em cirurgias. Também com boa eficácia na profilaxia e no tratamento de sangramentos.” (Profissional de saúde)
	Prevenção de sangramentos		
	Controle de sangramentos já estabelecidos		
	Prevenção de danos articulares		
	Uso em cirurgias		
Qualidade de vida		Fator VIII recombinante	“O uso profilático do [fator VIII recombinante] permite uma vida mais saudável e livre de grandes preocupações relativas à falta de capacidade de coagular o sangue.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Segurança		Plasma, fator VIII (sem especificação) e fator VIII recombinante	“Riscos menores de contaminação como ocorria com o plasma. Devido a isso contrai a Hepatite B e C. Com o [fator VIII recombinante] os Riscos de contaminação foram praticamente eliminados.” (Paciente)
Menor carga para os serviços de saúde		Fator VIII plasmático, fator VIII recombinante e cateter venoso de longa duração	“Desde 2015 foi iniciada profilaxia com [fator VIII] recombinante para maioria dos casos de hemofilia A, com diminuição expressiva da ABR (taxa anual de sangramento), menor necessidade de internação para tratar hemorragias. Atualmente é imprescindível o tratamento profilático, para evitar dano articular e proteger contra gravidade de hemorragia no trauma diminuindo substancialmente as internações.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 73/2025, Conitec.

No que concerne aos efeitos negativos, houve especial destaque às baixas comodidades de uso e posológica dos fatores de coagulação e dos agentes de *bypass* como obstáculos importantes à adesão ao tratamento. Conecta-se a esses fatores a curta duração do efeito dessas tecnologias no organismo humano, o que poderia concorrer para a instabilidade nos níveis séricos dessas substâncias. Dessa forma, o usuário ficaria mais vulnerável a sangramentos e essas tecnologias seriam, portanto, menos efetivas. Soma-se a isso a afirmação por parte dos respondentes de que muitos pacientes residem em locais distantes dos centros de tratamento, sendo necessária a realização de viagens frequentes que impactariam o orçamento e a rotina de pacientes e familiares, prejudicando sua qualidade de vida.

Os eventos adversos também foram bastante citados, principalmente aqueles ligados à aplicação endovenosa, a exemplo de rompimento de vasos sanguíneos que gerariam hematomas e sangramentos, da perda de acessos venosos devido às aplicações frequentes e da síndrome compartimental. Nessa linha, a possibilidade de infecções, seja pela exposição ao ambiente hospitalar, seja pela contaminação do próprio hemoderivado (em especial, no caso do crioprecipitado, do plasma e do fator VIII plasmático), também foi ressaltada pelos respondentes.

Destacaram-se ainda as dificuldades de armazenamento e transporte desses medicamentos, tanto em ambiente doméstico quanto hospitalar, bem como a baixa efetividade, que pode gerar sangramentos espontâneos e danos articulares e neurológicos. Cabe também dizer que, segundo os respondentes, são necessários treinamento e capacitação de profissionais para o manejo dessas tecnologias. Para parte significativa dos participantes, todos esses elementos levariam a um aumento da carga e de despesas para os serviços de saúde (**Quadro 11**).

Quadro 11-Efeitos negativos de outras tecnologias citadas pelos respondentes.

Categorias			Tecnologias mencionadas	Trechos ilustrativos
Menor adesão	Baixa comodidade de uso		Fator VIII (sem especificação)	“Dura pouco no organismo da criança, o que faz a necessidade de aplicar mais vezes durante a semana. Por ser intravenoso, há a dificuldade maior de encontrar a veia que seja possível aplicar a medicação. Quando tem dificuldade e não conseguimos encontrar, o sofrimento aumentava. Em busca da veia, várias picadas. Crianças sofrem e quanto menor, pior (infelizmente). Na minha experiência, já tivemos que realizar a punção da veia (em ambiente hospitalar) nos dois braços, nos dois pezinhos, nas duas mãozinhas... sem sucesso. Uma experiência angustiante que se repetiu algumas vezes. Infelizmente essa é a realidade de muitas crianças. Não é fácil ter que lidar com a dificuldade das veias, não é fácil depender de hospitais, porque demora o atendimento e expõe a criança a outras doenças. Fazíamos a aplicação 3x por semana.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Baixa comodidade posológica	Menor duração do efeito		
		Instabilidade dos níveis séricos dos medicamentos	Fator VIII plasmático, fator VIII recombinante e agentes de <i>bypass</i>	“Pela farmacocinética peculiar, com picos e vales, não conseguem manter níveis adequados do medicamento, não conseguindo evitar adequadamente os sangramentos (...)” (Empresa)
Baixa efetividade ou eficácia	Ocorrência de sangramentos espontâneos			
	Contenção de sangramentos em curso		Fator VIII (sem especificação), fator VII (sem especificação) e CPPa	“(…) E quando acontecia algum sangramento maior precisava ficar dias e dias até melhorar, era muito doloroso, muito desgaste emocional.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Danos articulares		Fator VIII (sem especificação)	“Os pacientes continuam sangrando (mesmo quando conseguem aderir a profilaxia) (...), além de outros desfechos catastróficos como sangramento intracraniano, hemorragias internas de cabeça e pescoço ou gastrointestinal, e hemartroses que podem prejudicar permanentemente a funcionalidade destes pacientes.” (Profissional de saúde)
	Danos neurológicos			
Perda de qualidade de vida	Distância do centro de tratamento		Não especificado	“(…) Para conseguir o tratamento precisamos viajar mais de 3 horas do interior até a cidade, e muitas vezes não conseguimos realizar a aplicação porque não encontram a veia

			dele. Toda a nossa experiência com o tratamento atual tem sido dolorosa, exaustiva e cheia de limitações para ele e para toda a família.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Eventos adversos	Falhas na aplicação	Fator VIII (sem especificação)	“(…) desenvolvimento de sequelas referentes ao tratamento como desenvolvimento de inibidor de fator VIII e síndrome compartimental (complicação gravíssima relacionada as tentativas de punção para aplicação de Fator VIII, que precisa de cirurgia e compromete um ou mais membros do paciente) (...)” (Profissional de saúde)
	Desenvolvimento de inibidores		
	Infecções hospitalares	Fator VIII recombinante	“(…) Meu filho e minha nora passaram mais de dois anos tendo que ir ao hospital em dias alternados para administrar o Fator VIII no meu neto. (...) Isso expôs meu neto à infecções, tendo em vista que a exposição ao ambiente hospitalar tão frequente aumenta muito o risco de contrair infecções bacterianas e virais (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Contaminação do hemoderivado	Crioprecipitado, fator VIII plasmático e fator VIII recombinante	“Crioprecipitado quase me matou inúmeras vezes, desde edemas de glote por anafilaxia, como por contágio em massa do produto na década de 80 e 90. o [fator VIII plasmático] também teve contágio viral nos anos 2000 no Brasil. (...)” (Paciente)
Dificuldades de armazenamento e transporte		Fator VIII recombinante	“O volume que o medicamento ocupa na geladeira é um ponto relevante também. Tenho outro filho com hemofilia (1 ano e 4 meses) e já me peguei pensando em como será o armazenamento das medicações dos 2. (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
Necessidade de profissionais capacitados		Fator VIII recombinante	“Uma das grandes dificuldades é que o Fator VIII deve ser administrado por acesso intravenoso e isso precisa ser feito por um profissional de saúde qualificado para acesso venoso em crianças (enfermeiro ou auxiliar de enfermagem) (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
Aumento de carga e de despesas para o SUS		Fator VIII plasmático, fator VIII recombinante, CPPa e fator VII ativado recombinante	“(…) Muitos pacientes recusam entrar em programa de profilaxia com estes agentes pela questão das múltiplas punções venosas, e por consequência sangram recorrentemente e desenvolvem artropatias graves e outras sequelas que os tornam deficientes físicos e demandantes de cuidados em saúde complexos e caros, além de passarem a ser inativos para o trabalho, com todas as consequências sociais para ele próprio e para toda a sociedade. Tive um paciente hemofílico A que, com 4 anos de idade, após punção venosa no antebraço D para infusão de FVIII, fez um hematoma muscular pós- punção e síndrome compartimental grave, com perda dos movimentos do membro superior dominante, hoje ele é um adolescente deficiente físico.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 73/2025, Conitec.

No que concerne às perguntas que constam no Relatório para Sociedade, viu-se que os participantes situam o emicizumabe como uma tecnologia de uso mais prático, já que é possível aplicá-la em casa e sem qualquer treinamento, e posologia mais cômoda, não sendo necessárias idas aos centros de tratamento mais de uma vez na semana. Ainda assim, foi abordada a necessidade de manter a tecnologia em ambiente refrigerado e de monitoramento laboratorial, o qual envolveria uma carga de exames específicos, tais como “ensaios coagulométricos baseados em aPTT” (Profissional de Saúde).

14.1 Contribuição econômica e do Demandante

A empresa demandante enviou durante a consulta pública um documento em que explica alguns pontos questionados na apresentação inicial e também oferece nova proposta de preços, assim, a Roche apresentou uma nova proposta de preço para a incorporação de emicizumabe para a indicação pleiteada no valor de R\$ 178,16/mg, conforme **Tabela 30**, representando um desconto de 25% em relação ao preço vigente e de 61% em relação ao PMVG 18% (37).

Tabela 30- Preço proposto para incorporação de emicizumabe

Apresentação	PMVG 18% ^a	Menor preço em compra pública ^b	Preço proposto para incorporação (dossiê) ^c	Preço proposto para incorporação (consulta pública) ^c
Solução injetável de 30 mg (30 mg/ml), 1ml	R\$ 13.736,72	R\$ 7.126,20	R\$ 5.665,20	R\$ 5.344,80
Solução injetável de 60 mg (150 mg/ml), 0,4 ml	R\$ 27.473,51	R\$ 14.252,40	R\$ 11.330,40	R\$ 10.689,60
Solução injetável de 105 mg (150 mg/ml), 0,7 ml	R\$ 48.078,63	R\$ 24.941,70	R\$ 19.828,20	R\$ 18.706,80
Solução injetável de 150 mg (150 mg/ml), 1 ml	R\$ 68.683,75	R\$ 35.631,00	R\$ 28.326,00	R\$ 26.724,00
Preço/mg de emicizumabe	R\$ 457,89	R\$ 237,54	R\$ 188,84	R\$ 178,16
Proposta econômica	-25% em relação ao preço vigente -61% em relação ao PMVG 18%			

a. Preço obtido através da Lista de preços de medicamentos - Publicada em 11/09/2025. (37).
b. Preço obtido através de Contrato nº 239/2024 - Primeiro termo aditivo - Processo nº 25000.164410/2023-11 (67).
c. Preço proposto inclui impostos e taxas (quando aplicáveis), fretes e demais despesas, diretas ou indiretas, necessárias ao cumprimento integral do objeto (fornecimento dos produtos).
Fonte: Elaboração do demandante.

Nesse contexto a empresa refez as análises de impacto orçamentário reforçando que a análise de impacto orçamentário foi realizada na perspectiva da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), ou seja, considerou-se apenas os custos com os medicamentos emicizumabe e cFVIIIr, para profilaxia e manejo de sangramentos. Além disso, destacou que a análise crítica do modelo descrita no Relatório de Recomendação 2025 (pág. 68), considerou a metodologia adequada e sem inconsistências.

Assim, considerando o preço proposto e a recente publicação do Relatório SAES 2025 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 (39), apresentou-se uma atualização da análise de impacto orçamentário com manutenção de toda a estrutura do modelo e atualização apenas dos pontos destacados abaixo:

- Preço proposto para incorporação de emicizumabe atualizado, passando de R\$ 188,84/mg para R\$ 178,16/mg.
- Considerando a publicação recente do relatório SAES 2025 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 (39), foi atualizada a projeção de pacientes para a indicação pleiteada. Apesar da atualização da referência, não houve alteração significativa nas projeções, de maneira que a quantidade de pacientes no Ano 1 passa de 637 do modelo antigo para 638 no modelo atualizado, e no Ano 5 passa de 1.101 para 1.104 pacientes.
- Considerando a publicação recente do relatório SAES 2025 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 (39), foi atualizada a taxa média de crescimento anual dos pacientes com hemofilia A para +1,9% ao ano, seguindo os dados de 2019 a 2024 (39). Para comparação, o modelo submetido no dossiê considerava a taxa de +1,8% ao ano, utilizando dados dos relatórios Dados Coagulopatias Hereditárias de 2019 a 2023 (68–72). Atualizando a análise de impacto orçamentário conforme os parâmetros descritos acima e avaliando apenas a indicação pleiteada, obtém-se um impacto orçamentário de R\$ 470 milhões em 5 anos.

Tabela 31-Projeção populacional e taxa de adoção

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Observação
População elegível	638	751	866	984	1.104	Alterado
Taxa de adoção - Cenário atual (sem emicizumabe para pacientes sem inibidores)						
Profilaxia com cFVIIIr	100%	100%	100%	100%	100%	Sem alterações vs. dossiê
Profilaxia com EMI	0%	0%	0%	0%	0%	
Taxa de adoção - Cenário proposto (com emicizumabe para pacientes sem inibidores)						
Profilaxia com cFVIIIr	30,0%	27,5%	25,0%	22,5%	20,0%	Sem alterações vs. dossiê
Profilaxia com EMI	70,0%	72,5%	75,0%	77,5%	80,0%	

Abreviações: cFVIIIr, concentrado de fator VIII recombinante; EMI, emicizumabe.
Fonte: Elaboração do demandante.

Tabela 32- Resultados da análise de impacto orçamentário

Cenário	Tipo de custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário atual	Profilaxia EMI (paciente sem inibidor)	-	-	-	-	-	-
	Profilaxia cFVIIIr (paciente sem inibidor)	R\$ 19 M	R\$ 21 M	R\$ 25 M	R\$ 30 M	R\$ 35 M	R\$ 130 M
	Profilaxia EMI (desenvolvimento de inibidor*)	R\$ 18 M	R\$ 43 M	R\$ 64 M	R\$ 89 M	R\$ 108 M	R\$ 322 M
	Manejo sangramentos com cFVIIIr	R\$ 10 M	R\$ 11 M	R\$ 14 M	R\$ 16 M	R\$ 19 M	R\$ 70 M
	Total	R\$ 46 M	R\$ 76 M	R\$ 103 M	R\$ 135 M	R\$ 162 M	R\$ 522 M

Cenário proposto	Profilaxia EMI (paciente sem inibidor)	R\$ 106 M	R\$ 131 M	R\$ 166 M	R\$ 208 M	R\$ 256 M	R\$ 867 M
	Profilaxia cFVIIIr (paciente sem inibidor)	R\$ 5 M	R\$ 5 M	R\$ 6 M	R\$ 7 M	R\$ 7 M	R\$ 30 M
	Profilaxia EMI (desenvolvimento de inibidor*)	R\$ 5 M	R\$ 11 M	R\$ 16 M	R\$ 20 M	R\$ 22 M	R\$ 73 M
	Manejo sangramentos com cFVIIIr	R\$ 4 M	R\$ 4 M	R\$ 5 M	R\$ 5 M	R\$ 5 M	R\$ 23 M
	Total	R\$ 121 M	R\$ 151 M	R\$ 192 M	R\$ 239 M	R\$ 290 M	R\$ 993 M
Impacto orçamentário		+R\$ 74 M	+R\$ 75 M	+R\$ 89 M	+R\$104M	+R\$128M	+R\$ 470 M

Abreviações: cFVIIIr, concentrado de fator VIII recombinante; EMI, emicizumabe.

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

Fonte: Elaboração do demandante.

Considerando que uma vez incorporado o Emicizumabe para a proposta atual com a redução de preço apresentada, haverá efeito financeiro nas contratualizações de compra do Ministério de Saúde que são realizadas conforme o tipo de hemoderivado, independentemente das indicações incorporadas, assim haverá redução de preço também para a indicação atualmente vigente que é o tratamento de pacientes com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII (73).

Tal mudança de preços ocorre sob a perspectiva da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), ou seja, incluindo tanto a indicação pleiteada (pacientes da primeira infância sem inibidores) como a indicação atualmente incorporada (pacientes com inibidores). Assim realizou-se uma análise complementar de impacto orçamentário sob a perspectiva da CGSH, ocasionando ganhos econômicos.

Tabela 33-Análise de impacto orçamentário na perspectiva da CGSH - Ano 1 ao 5

Ano		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Observação
Indicação pleiteada	Pacientes elegíveis	638	751	866	984	1.104	+1,9% ao ano ¹ .
	Pacientes em profilaxia com EMI (% market share)	446 (70,0%)	544 (72,5%)	650 (75,0%)	763 (77,5%)	883 (80,0%)	Aumento da adoção de emicizumabe ao longo do tempo.
	Peso médio	16 kg	17 kg	19 kg	20 kg	21 kg	Aumento do peso médio devido ao envelhecimento dos pacientes ² .
	Impacto orçamentário	+R\$ 74 M	+R\$ 75 M	+R\$ 89 M	+R\$ 104 M	+R\$ 128 M	
Indicação incorporada anteriormente	Pacientes em profilaxia com EMI	660	672	685	697	710	+1,9% ao ano ¹ .
	Peso médio	47 kg	52 kg	57 kg	60 kg	63 kg	Aumento do peso médio devido ao envelhecimento dos pacientes ² .

Impacto orçamentário	-R\$ 145 M	-R\$ 163 M	-R\$ 181 M	-R\$ 195 M	-R\$ 208 M	
Economia de orçamento	-R\$ 71 M	-R\$ 89 M	-R\$ 92 M	-R\$ 91 M	-R\$ 80 M	

Abreviações: EMI, emicizumabe; M, milhões.

1. Taxa de crescimento populacional: 1,9%, conforme média dos relatórios SAES 2025 - Dados Coagulopatias Hereditárias 2024 (39).
2. Aumento de peso: Aumento anual conforme IBGE - Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso. 2010
3. Fonte: Elaboração do demandante.

A Coordenação Geral de avaliação de tecnologias em saúde-CGATS/DGITS apresentou o conjunto de contribuições da consulta pública especificamente no que tange a parte econômica, foram apresentadas 15 contribuições, no qual nenhuma nova evidência foi acrescentada, todavia muitos textos foram submetidos como opinião, principalmente por associações e secretarias estaduais. A empresa demandante enviou uma proposta com redução de preços, passando para R\$178,16 por miligrama, sendo que com a nova proposta específica para a incorporação que se avalia, o impacto orçamentário seria de R\$74 milhões no primeiro ano e R\$470 milhões acumulados em 5 anos, todavia uma vez que a tecnologia já foi incorporada para outras indicações, a redução de preços ocasionaria para o orçamento da Coordenação Geral de sangue e hemoderivados-CGSH, um impacto de economia de recursos na escala de R\$71 milhões no primeiro ano e R\$423 milhões em cinco anos.

15. DISCUSSÃO FINAL

Os representantes da coordenação geral de sangue e hemoderivados -CGSH apresentaram o parecer em que se declaram favoráveis à incorporação, justificando a melhoria da qualidade de vida, equiparação aos padrões mundiais, redução de custos de contrato e principalmente a redução das taxas de sangramento em crianças. Também falaram sobre a possibilidade de futuramente ocorrer Parcerias de Desenvolvimento produtivo (PDP) para a produção local. O representante do CONASS questionou sobre a economia de recursos, sendo respondido que a economia aconteceria devido à proposta com redução de preços, mas que o resultado de custo-efetividade incremental pouco mudaria, sendo argumentado pela representante da SCTIE que a decisão no passado de incorporação havia acontecido devido as necessidades não atendidas. A Associação Médica Brasileira trouxe uma especialista para falar sobre o assunto, a qual falou sobre as vantagens do uso do Emicizumabe, principalmente pelo fato que o fator VIII gera inibidor, o que não acontece com o emicizumabe, também mostrou agravos que atingem a população hemofílica pediátrica com maior frequência em relação às crianças sem hemofilia. Na mesma linha dos ganhos em qualidade de vida foi a fala da representante da ABRAPHEM (Associação Brasileira dos portadores de Hemofilia). Além do impacto a curto prazo, a médio e longo prazo, mencionou sobre o dano que cada sangramento causa, sendo permanente, levando ao desenvolvimento de artropatia hemofílica, que leva ao desenvolvimento de deficiências que impactam na qualidade de vida de forma irreversível. A representante da SCTIE questionou sobre o tempo de uso do emicizumabe, sendo respondido pela CGSH que até que tenhamos novas tecnologias, todas crianças que fizessem uso do Emicizumabe permaneceriam ao longo da vida. O técnico do CGATS questionou sobre a possibilidade de redução de preços do fator VIII, sendo respondido que não havia análise no cenário futuro para tal. Antes da votação a representante da SCTIE reforçou o entendimento de que a

Hemobrás não era ineficiente e que havia diversas estratégias para a produção de hemoderivados com forte investimento federal. Colocado em votação, o comitê deliberou de maneira unânime pela incorporação, tendo como principal fator a economia de recursos financeiros de maneira global e o atendimento da população infantil que não responde bem ao fator VIII e ainda a preocupação e entendimento das obrigações junto a primeira infância.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 146ª Reunião Ordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 04 de dezembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1063/2025.

17.REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - MEDICAMENTO - nº 840 - Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. 2023. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/relatorio_final_emicizumabe_sem-inibidor-12a_hemofilia_840_2023.pdf. Acesso em Jan/25
2. Bennett J, Cheung M. Intravenous access in children. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2020;30(6):224–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172222030055X>
3. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, Antunes S V, Villaca PR, Young NL, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the São Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017 Sep;23(5):682–8.
4. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave. 2022.
5. Guedes VG, Corrente JE, Farrugia A, Thomas S, Wachholz PA, de Oliveira Vidal EI. Comparing objective and self-reported measures of adherence in haemophilia. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):821–30.
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug;379(9):811–22.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de hemofilia – 2. ed., 1. reimpr. — Brasília : Ministério da Saúde, 2015.
8. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children

and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017 Oct;179(2):298–307.

9. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, et al. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*. 2024 Apr;143(14):1355–64.
10. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Hemcibra® (emicizumabe) — Bula para profissionais de saúde. 2024. Available from: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/hemcibra/Hemcibra_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: Jan/25
11. Mahajerin A, Khairnar R, Meyer CS, Abbass IM, Wang R, Lee L, et al. Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis. *Blood* [Internet]. 2020;136:13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118701110>
12. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea. 2024.
13. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May;7:24.
14. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* (London, England). 2016 Jul;388(10040):187–97.
15. Ministério da Saúde. Solicitação de Acesso à Informação - Plataforma “Fala.BR” - Protocolo NUP nº 25072.059590/2024-40.
16. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2023. 2024.
17. IBGE - Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2010. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. Acessado em: Jan/25
18. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1–158.
19. Antunes S V, Vicari P, Cavalheiro S, Bordin JO. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia*. 2003 Sep;9(5):573–7.
20. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015 Dec;12(4):237–41.
21. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2112–21.
22. Tlacuilo-Parra A, Villela-Rodriguez J, Garibaldi-Covarrubias R, Soto-Padilla J, Orozco- Alcala J. Functional

independence score in hemophilia: a cross-sectional study assessment of Mexican children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):394–7.

23. Veja Saúde. Um retrato da hemofilia no Brasil. 2022. Disponível em: <https://acaoresponsavel.org.br/index/wp-content/uploads/2022/05/um-retrato-da-hemofilia-no-brasil.pdf>. Acesso em Jan/25.
24. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 62, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2019. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portariasctie_62_2019.pdf. Acesso em Jan/25.
25. CDA-AMC. CADTH Reimbursement Recommendation. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf. Acesso em: Jan/25.
26. NHS. Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-a-without-factor-viii-inhibitors-all-ages/>. Acesso em: Jan/25
27. NHS. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>. Acesso em: Jan/25
28. MSAC. Application No. 1579 — Emicizumab for routine prophylaxis to prevent or reduce frequency of bleeding episodes in patients with haemophilia A without factor VIII inhibitors. 2019. Available from: <https://www.msac.gov.au/applications/1579>. Acesso em: Jan/25
29. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - emicizumab. 2019. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/hemlibra_summary_ct17765.pdf. Acesso em: Jan/25
30. HAS. AVIS SUR LES MEDICAMENTS - emicizumab. 2024. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20788_HEMLIBRA_PIS_INS_AvisDef_CT20788.pdf. Acesso em: Jan/25
31. Pharmac. Decision to widen access to medicines for severe haemophilia A and multiple sclerosis. 2023. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-09-04-decision-to-widen-access-to-medicines-for-severe-haemophilia-a-and-multiple-sclerosis>. Acesso em: Jan/25
32. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII y en hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. 2024. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emicizumab-Hemlibra-hemofilia-A-v2.pdf>. Acesso em: Jan/25

33. WFH. Report on the Annual Global Survey 2023. 2024. Available from: <https://wfh.org/research-and-data-collection/annual-global-survey/>. Acesso em: Jan/25
34. Mahlangu J, Jiménez-Yuste V, Ventriglia G, Niggli M, Barlera S, Hermans C, et al. Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Feb;8(2):102364.
35. Ministério da Saúde. CONTRATO Nº 317/2024 - Processo nº 25000.037987/2024-24. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-317-2024-processo-no-25000-037987-2024-24>. Acessado em: Jan/25
36. Looby A, Dymond A, Green W, Wentzel H, Malottki K. Uncertainties in evaluating the health-related quality of life and disease burden of people with rare diseases and their caregivers in NICE HST submissions. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2024;19(1):391. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03382-9>
37. Federação Brasileira de Hemofilia. 5º Juntos pela Hemofilia | Federação Brasileira de Hemofilia. 2024. Disponível em: <https://www.youtube.com/live/vPjA9Cm7OB0?si=fcj0UmrPiJlbqS7K&t=23406>. Acesso em Jan/25.
38. Unidos pela Hemofilia. A Hemofilia. Disponível em: <https://www.unidospelahemofilia.pt/>. Acesso em Jan/25.
39. Pfrepper C, Ettingshausen CE, Klamroth R, Oldenburg J, Olivieri M. Expert Opinion for Defining a Severe Bleeding Phenotype to Guide Prophylaxis in Patients with Nonsevere Hemophilia. *Hamostaseologie*. 2024 Nov;
40. Collins PW, Obaji SG, Roberts H, Gorsani D, Rayment R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*. 2021 Mar;27(2):192–8.
41. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):85–96.
42. Ministério da Saúde. Hemovida Web — Coagulopatias. Disponível em: <http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br/>. Acesso em: Jan/25.
43. IBGE - Projeções da População. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acessado em Jan/25
44. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2022. 2023.
45. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2021. 2022.
46. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2020. 2021.
47. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. DADOS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS 2019. 2020.

48. Mannucci PM, Kessler CM, Germini F, Nissen F, Ofori-Asenso R, Brocchieri C, et al. Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. *Haemophilia*. 2023 Jul;29(4):954–62.
49. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD. Hemophilia in a Changing Treatment Landscape. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Jun;33(3):409–23.
50. McCall M, Koerner P, Miller R, Radi M. Comparison of extended to standard half-life recombinant factor VIII therapy in patients with hemophilia A on prophylactic therapy. Vol. 8, *Journal of Drug Assessment*. 2019. p. 46–7.
51. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus*. 2014 Jul;12(3):314–9.
52. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Rev*. 2021 Nov;50:100852.
53. Hartman JH, Baker J, Bena JF, Morrison SL, Albert NM. Pediatric Vascular Access Peripheral IV Algorithm Success Rate. *J Pediatr Nurs*. 2018;39:1–6.
54. Schneider NB, de Araujo CLP, Godoy Dos Santos HW, Lima S, Falavigna M, Pachito DV. Epidemiology, patient journey and unmet needs related to hemophilia in Brazil: a scoping review with evidence map. *Hematol Transfus cell Ther*. 2024;46(4):533–41.
55. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):452–8.
56. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019 Sep;17(5):378–84.
57. Şebnem Kader, Pınar Gökçe Reis, Mehmet Mutlu, Yakup Aslan, Erol Erduran, Uğur Yazar. A newborn with moderate hemophilia A with severe intracranial and extracranial hemorrhage: A case report. 2017. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal* (2017) 44 (3).
58. Lassandro G, Amoruso A, Palladino V, Palmieri VV, Giordano P. The risk of venipuncture in newborn with severe hemophilia: Case report of a large elbow hemorrhage and literature review of compartment syndrome. *Hematol Rep*. 2021 Jun;13(2):8967.
59. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, Palmer B, Collins PW, Stephensen D, et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):205–12.
60. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec;158 Suppl:S166–70.

61. Akretche N and Nemmar R. Evaluation of Hemophilic Arthropathy in Children in Algiers Center. *Acta Scientific Medical Sciences* 6.6 (2022):269-276.
62. Hassab et al. Quality of life and clinical assessment of joint health in children with hemophilic arthropathy. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation* (2022) 49:22.
63. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug;357(6):535–44.
64. Chung SW, Seo YJ, You CW, Chun TJ, Jung KJ, Kim JH. A Combined Ultrasonographic and Conventional Radiographic Assessment of Hemophilic Arthropathy. *Indian J Hematol blood Transfus an Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus*. 2017 Sep;33(3):380–8.
65. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:941–57.
66. Gomes T et al. Reabilitação na Artropatia Hemofílica. 2018. Faculdade de Medicina Lisboa. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42595/1/TeresaCGomes.pdf>. Acesso em: Jan/25.
67. Pathak N, Munger AM, Charifa A, Laskin WB, Bisson E, Kupfer GM, et al. Total knee arthroplasty in hemophilia A. Vol. 6, *Arthroplasty today*. United States; 2020. p. 52-58.e1.
68. G1. Paciente espera há 10 anos por cirurgia de joelho no Into. 2023. Available from: <https://g1.globo.com/rj/rio-de-janeiro/noticia/2023/04/06/paciente-espera-ha-10-anos-por-cirurgia-de-joelho-no-into.ghtml>. Acesso em: Jan/25
69. Trindade GC, Viggiano LG de L, Brant ER, Lopes CA de O, Faria ML de, Ribeiro PHN de S, et al. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo- A-QoL questionnaires. *Hematol Transfus cell Ther*. 2019;41(4):335–41.
70. Fornari A, Antonazzo IC, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, et al. The psychosocial impact of haemophilia from patients' and caregivers' point of view: The results of an Italian survey. *Haemophilia* [Internet]. 2024 Mar 1;30(2):449–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14926>
71. Rede Nacional Primeira Infância (RNPI). Guia para elaboração do Plano Municipal Pela Primeira Infância. ANDI Comunicação e Direitos. - 4ª ed. - Brasília, DF: ISBN 978-65-992607- 2-8.
72. Villaça PR, Carneiro JDA, D'Amico EA, Blanchette V, Brandão LR, Cassis FRMY, et al. Process and experience of cross-cultural adaptation of a quality of life measure (CHO-KLAT) for boys with haemophilia in Brazil. *Haemophilia*. 2013 Nov;19(6):861–5.
73. Câmara dos Deputados. Mães de pessoas com deficiência ou doenças raras pedem programas públicos de apoio. 2022. Available from: <https://www.camara.leg.br/noticias/919254-maes-de-pessoas-com-deficiencia-ou-doencas-raras-pedem-programas-publicos-de-apoio>. Acesso em Jan/25.

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

non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019 Jun;6(6):e295–305.

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

Saúde, 2021. 122 p. : il.

100. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
101. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
102. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
103. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
104. van der Zwet K, de Kovel M, Motwani J, van Geet C, Nolan B, Glosli H, et al. Bleeding control improves after switching to emicizumab: Real-world experience of 177 children in the PedNet registry. *Haemophilia*. 2024 May;30(3):685–92.
105. Lee MW, Cheong MA, Ng HJ, Tien SL, Lam JCM. Real-world data on the use of emicizumab in patients with haemophilia A with and without inhibitors in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2023 Nov;52(11):580–9.
106. Levy-Mendelovich S, Greenberg-Kushnir N, Budnik I, Barg AA, Cohen O, Avishai E, et al. Emicizumab prophylaxis in infants: Single-centre experience. *Br J Haematol*. 2024 Apr;204(4):1375–82.
107. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Oct 1;191(2):282–90. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16964>
108. Barg AA, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Bashari D, Misgav M, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):383–91.
109. Lambert C, Meité N, Kouassi GK, Dohoma AS, Bognini Akou SA, Sanogo I, et al. Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2023;7(1):100033. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475037922022865>
110. Hassan E, Lancashire J, Motwani J. Emicizumab in previously untreated and minimally treated infants. Vol. 28, *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. England; 2022. p. e61–3.
111. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. *BMC Pediatr*. 2022 Aug;22(1):487.
112. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019 Mar;25(2):213–20.

113. Food and Drug Administration. Human Gene Therapy for Hemophilia - Guidance for Industry. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/113799/download>. Acesso em Jan/25
114. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
115. Zhou ZY, Raimundo K, Patel AM, Han S, Ji Y, Fang H, et al. Model of Short- and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. *J Manag care Spec Pharm*. 2020 Sep;26(9):1109–20.
116. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de fator VIII da coagulação na imunotolerância para indivíduos com hemofilia A e inibidor do fator VIII da coagulação sanguínea. 2024.
117. IBGE - Tábuas Completas de Mortalidade. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-demortalidade.html?=&t=resultados>. Acesso em Jan/25
118. NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - Bula do profissional Novoseven (alfaetacogue ativado). 2024. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3829?numeroProcesso=250000004989> 774. Acessado em: Jan/25
119. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994 Oct;236(4):391–9.
120. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol*. 2016 Jan;53(1):10–9.
121. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin SY, et al. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):284–91.
122. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug;110(3):815–25.
123. Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, et al. Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1407–17.
124. Munawar Ali R, Abid M, Zafar S, Ali MS, Nadeem R, Ahmed R, et al. Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment. *Cureus*. 2023 Jul;15(7):e41410.
125. Ministério da Saúde. CONTRATO No 9/2024. Processo no 25000.126400/2023-70 - 2o adendo. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-ainformacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-009-2024-processo-no-25000-126400-2023-70>. Acessado em: Jan/25
126. Ministério da Saúde. CONTRATO No 217/2023 - Processo no 25000.039374/2023-41. 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-217-2023-processo-no-25000-039374-2023-41/ct-217-2023.pdf>. Acessado em: Jan/25
127. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acesso em Jan/25
128. Ministério da Saúde. Portaria no 503, de 08 de março de 2017. Aprova normas de autorização de prótese total de joelho e de prótese total de quadril híbrida. Available from: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/normas_protesejoelho_quadrilhibrida.pdf/view. Acesso em Jan/25.
129. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos).

130. Mauskopf, J. A. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value Heal.* 10, 336–347 (2007).
131. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
132. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
133. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
134. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
135. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
136. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
137. Página da CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>.
138. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>. Acessado em maio de 2025.
139. CDA-AMC - Canada’s Drug Agency – L’Agence des médicaments du Canada. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>. Acessado em maio de 2025.

APÊNDICE

Busca de patentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

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

