



Brasília, DF | Abril de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Emicizumabe

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

2023 Ministério da Saúde.

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NATS - IMS/UERJ

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

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Tayna Souza Felicíssimo Bandeira - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Claudia Silvia Rocha Oliveira - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Resultados dos ensaios clínicos e laboratoriais em crianças tratadas com profilaxia de emicizumabe 3mg/kg semanalmente por 4 semanas mais dose de manutenção 1,5mg/kg semanalmente.	25
Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com HA grave, menores de 12 anos com emicizumabe, comparado a ele mesmo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (12).....	32
Tabela 3. Preços por unidade dos tratamentos para pacientes sem inibidores.	38
Tabela 4. Preço por unidade dos agentes de bypassing e FVIII para terapia de indução de imunotolerância.	38
Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.	39
Tabela 6. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação para um limiar de 25 anos.	40
Tabela 6. Parâmetros epidemiológicos adotados para a análise de impacto orçamentário do tratamento da HA sem inibidores no SUS para população brasileira masculina entre 0 e 12 anos.	44
Tabela 7. Cenários de avaliação e cotas de mercado (market share).	45
Tabela 8. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 2 (incorporação de emicizumabe de 50% a 80% da população-alvo em 5 anos) versus o cenário 1 (Fator VIIIr 90% profilático e 10% sob demanda) para pacientes sem inibidores na condição grave e moderado.	45
Tabela 9. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 2 (incorporação de emicizumabe de 50% a 80% da população-alvo em 5 anos) versus o cenário 1 (Fator VIIIr 90% profilático e 10% sob demanda) para pacientes sem inibidores na condição grave.	46

QUADROS

Quadro 1. Principais indicações e características das tecnologias disponíveis no SUS e da tecnologia demandada, para o tratamento de PCHA, sem inibidores.....	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	17
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2019.	19
Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	20
Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	23
Quadro 7. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos recuperados na atualização da busca.....	24
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	35
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento pacientes pediátricos de 0 a 12 anos, portadores de hemofilia A moderada ou grave, sem anticorpos inibidores do FVIII.	49

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de tratamento de pessoas com hemofilia A no SUS.	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante a partir da primeira estratégia de busca (ensaios clínicos). Reproduzido a partir do dossiê apresentado.....	21
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante a partir da segunda estratégia de busca (estudos de mundo real). Reproduzido a partir do dossiê apresentado.....	22
Figura 4. Avaliação do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.....	30
Figura 5. Estados de Saúde e fluxo de transição do modelo de Markov.....	37
Figura 6. Diagrama de tornado com análises de sensibilidade univariadas para a comparação entre emicizumabe e profilaxia inicial com FVIII.....	39
Figura 7 Análise determinística para a comparação entre o tratamento com emicizumabe versus profilático com FVIII para um limiar de 25 anos.....	41
Figura 8. Prevalência de pacientes com e sem inibidores e, entre os casos com inibidores, prevalência de pacientes em TII, no Brasil no ano de 2019.	43

GRÁFICOS

Gráfico 1. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com emicizumabe versus profilático com FVIII.40	
Gráfico 2. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com emicizumabe versus profilático com FVIII para um limiar de 25 anos.	41

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO9
2. CONFLITOS DE INTERESSE9
3. RESUMO EXECUTIVO10
4. INTRODUÇÃO12
 - 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença12
 - 4.2. Tratamento recomendado13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA17
 - 5.1. Preço proposto para incorporação18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS20
 - 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante20
 - 6.1.1. Estudos de apoio a decisão do demandante25
 - 6.2. Evidência Clínica27
 - 6.2.1. Efeitos desejáveis da tecnologia27
 - 6.2.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia28
 - 6.2.3. Qualidade Metodológica dos estudos30
 - 6.2.4. Certeza geral das evidências (GRADE)30
 - 6.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis34
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS35
 - 7.1. Avaliação econômica do uso do emicizumabe em pacientes menores de 12 anos sem inibidores35
 - 7.2. Impacto orçamentário43
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS47
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO49
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS51
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE52
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC54
13. REFERÊNCIAS55
14. ANEXO 1. Estratégia de busca realizada pelo demandante nas bases de dados.61
15. ANEXO 2. Fluxograma da atualização da busca nas bases de dados.62
16. ANEXO 3. Check-list ROBINS-I para estudo BARG *et al.*, 2020.63
17. ANEXO 4. Posologias utilizadas no modelo econômico68
18. ANEXO 5. Parâmetros aplicados ao caso-base e nas análises de sensibilidade70
19. ANEXO 6. Valores de reembolso SUS e frequência de eventos adversos grau 3 ou mais71
20. ANEXO 7. Resultado do modelo econômico do uso do emicizumabe com desoneração.72
21. ANEXO 8. Cenário Alternativo: uso do emicizumabe em pacientes sem inibidores até 12 anos e com inibidores sem restrição de idade73

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 31/08/2022 pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Emicizumabe (Hemcibra®) para o tratamento de pessoas com hemofilia A (PcHA) moderada ou grave, de até 12 anos de idade, sem anticorpos de inibidores do Fator VIII (FVIII), com indicação de profilaxia de sangramento ou redução da frequência de episódios de sangramento, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec) avaliou a proposta apresentada pela PRODUTOS ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS S. A. de inclusão do emicizumabe ao SUS para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores em Setembro de 2019. O plenário recomendou pela incorporação ao tratamento do subgrupo de pacientes que não atingiram sucesso ao tratamento de indução de imunotolerância¹. Essa recomendação foi acatada pelo Ministério da Saúde por meio da PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 26 DE AGOSTO DE 2021 da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (SECTICS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

2

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

2

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: emicizumabe (Hemcibra®)

Indicação: Tratamento profilático de pessoas com hemofilia A (PcHA), moderada ou grave de até 12 anos de idade, sem inibidores do FVIII.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A hemofilia A (HA) é uma doença congênita ligada ao cromossomo X caracterizada pela disfunção ou diminuição da produção do FVIII. Tal deficiência está associada com sangramentos das articulações, músculos, tecidos moles, tórax ou intracranianos. Pode ser classificada em grave, moderada e leve. Até 2020, no Brasil, havia 10.984 PcHA (98,5% no sexo masculino), mais presente em indivíduos com mais de 20 anos de idade (69,22%) do que entre menores de 19 anos (30,77%). A forma grave compreende 39,20% das PcHA. Para o tratamento de PcHA sem inibidores, prioriza-se o uso de FVIIIr (recombinante), mas o FVIIIp (plasmático) também está autorizado no SUS. Existem diferentes FVIIIr disponíveis para uso profilático, que requerem infusões intravenosas administradas pelos próprios pacientes ou cuidadores, no ambiente doméstico. Um tratamento adequado na infância pode ajudar a prevenir complicações, evitando problemas com o acesso venoso e permitindo o tratamento precoce, antes do primeiro sangramento.

Pergunta: O uso de emicizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em PcHA moderada ou grave sem anticorpos inibidores do FVIII (<18 anos de idade) quando comparado às infusões sob demanda ou profiláticas do FVIII?

Evidências clínicas: O demandante não apresentou evidência de eficácia e segurança provenientes de estudos de intervenção. Os estudos observacionais apresentados, de qualidade de evidência baixa, possuíam como comparadores apenas a tecnologia (pré e pós). Três estudos foram usados como apoio ao demandante. As evidências foram analisadas a partir de um único estudo. Os desfechos críticos avaliados foram: taxa de sangramento anualizada (TSA) e frequência de sangramentos articulares durante o acompanhamento. A mediana da taxa de sangramento anualizada antes da profilaxia foi 2 (0-30) e em pacientes sem inibidores pós uso de emicizumabe foi de 1 (0-3). De 22 pacientes sem inibidores, 10 apresentaram sangramentos (45%) e 12 não apresentaram (55%). O efeito colateral mais comum foi reação no local da injeção, que ocorreu em 10% da coorte (4 pacientes). Após a análise da qualidade metodológica com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos desfechos críticos pelo sistema GRADE, considerou-se CRÍTICA a qualidade metodológica e BAIXA a certeza da evidência de que o emicizumabe é efetivo no tratamento da HA grave em pacientes com idade igual ou menor que 12 anos. As principais limitações da evidência disponíveis dizem respeito à ausência de um grupo comparador em um estudo observacional. Apesar de não haver um grupo controle e uma comparação direta, os níveis de resposta para TSA são observados com o tratamento e mantidos ao longo do período de seguimento do estudo (27 semanas para pacientes sem inibidores). O nível de certeza para os desfechos TSA, frequência de sangramentos e eventos adversos foram BAIXA por se tratar de um estudo com uma pequena amostra e eventos raros podem não ter sido identificados, reforçando a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento a um número maior de pacientes.

Avaliação econômica: O modelo econômico apresentado pelo demandante não contemplou a proposta de incorporação do emicizumabe para pacientes de até 12 anos sem inibidores com HA moderada. A análise de custo efetividade realizada comparou as alternativas de tratamento profilático com emicizumabe, desde o nascimento até 12 anos em pacientes com HA grave, livres de inibidores do FVIII, com reposição do FVIII e sob demanda ou com agentes de *bypassing*. A estratégia sob demanda foi dominada e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas com emicizumabe e FVIII profilático foi de R\$ 4.183.998,35/QALY. Este resultado deve ser visto com ressalva devido as incertezas do modelo. Todos os parâmetros utilizados foram de pacientes com mais de 12 anos e que a análise de sensibilidade mostrou a possibilidade de aumento de até 50% no RCEI.

Impacto orçamentário: O *market share* proposto foi baseado na estimativa que 50% a 80% dos pacientes usariam o emicizumabe em cinco anos. Baseado no preço proposto sem desconto, excluindo os pacientes com HA moderada, o resultado foi um gasto adicional de R\$ 154 milhões no primeiro ano, R\$ 221 milhões ao fim de 5 anos, perfazendo um total no período de R\$ 944 milhões.

Experiências internacionais: Tecnologia avaliada por algumas agências internacionais e aceita sem restrição de idade, para pacientes com Hemofilia A grave, sem inibidores, pelo CADTH (incorporada para reembolso nesta agência), EMA, AEMPS e FDA.

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

Considerações finais: Não houve estudos de comparação direta que mostrassem superioridade ou a mesma efetividade da intervenção em relação aos comparadores (pré e pós emicizumabe). Mas os resultados sugerem que PCHA graves, menores de 12 anos, sem inibidores podem se beneficiar da tecnologia. A análise econômica foi realizada apenas para a condição grave da Hemofilia A e produziu uma RCEI elevada, 4.183.998,35/QALY, condizente com a condição de doença rara, e que deve ser vista com ressalvas devido as incertezas do modelo. O impacto orçamentário prevê um gasto adicional de 944 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a chamada pública nº 40/2022 de 10/10/2022 a 20/10/2022 e 14 pessoas se inscreveram. A definição do representante foi determinada por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No relato, a participante informou que o filho de três anos, com hemofilia A grave, não recorre ao emicizumabe, mas recebe aplicação de fator VIII. Embora o fator VIII alcance resultado ao evitar sangramentos, a representante mencionou as dificuldades enfrentadas para conseguir acesso venoso no filho e a menor cobertura pela vida média do medicamento. Com base no relato de outros familiares conhecidos, considerou que o emicizumabe apresenta melhor administração e possui maior tempo de vida estendido, o que melhoraria a qualidade de vida do filho.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 14ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 26 de abril de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. Os membros do Comitê entenderam que a tecnologia demonstrou um alto nível de incerteza em relação a evidência de eficácia, embora apresentada a não inferioridade do emicizumabe em relação ao tratamento com fator VIII, atualmente disponível no SUS. As incertezas sobre a eficiência econômica e o incremento orçamentário apresentados na análise também foram considerados para esta recomendação.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

A incidência global é de 1,5 pacientes por 1 milhão de habitantes ao ano. A incidência de HA é de cerca de 1 em 5.000 recém-nascidos (homens). Nos Estados Unidos, quase 400 bebês nascem com hemofilia a cada ano e as estimativas do *Center of Disease Control* (CDC) para 2012-2108 é de 33.000 homens com esta doença (10). Na Europa, em 2015, houve 510 nascimentos com esta enfermidade, distribuídos de forma distinta entre os países. A prevalência Comunidade Europeia tem um intervalo de 5,4-14,5 casos por 100.000 homens (8). Para o Brasil, estima-se uma taxa de 1,8 pacientes por milhão ao ano e a HA pode ocorrer em de ambos os sexos, principalmente em idosos (5). Segundo a Universidade

Aberta do SUS (Unasus) e a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, o Brasil tem a quarta maior população de pacientes com hemofilia do mundo, cerca de 13 mil pessoas. Até 2020, havia 10.984 PcHA, a mais comum (98,5% no sexo masculino), e 2.165 com hemofilia B, a mais rara, cadastrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias (11,12). A prevalência é maior na região sudeste (45,31%), seguida das regiões sul (18,35%), nordeste (22,46%), norte (7%) e centro-oeste (6,88%). A HA está mais presente em indivíduos com mais de 20 anos de idade (7.604 – 69,22%) do que entre menores de 19 anos (3.380 – 30,77%). A forma grave compreende 39,20% dos pacientes, enquanto 19,7% têm a moderada e 23,2%, a leve e que esteja ausente para 17,8% dos indivíduos (12).

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

4.2. Tratamento recomendado

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

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

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

Dentre os PcHA, 10 a 30% podem desenvolver inibidores (a maioria com HA grave), anticorpos da classe IgG, contra o FVIII infundido (aloanticorpo), da atividade coagulante (13). A sua presença promove uma ausência de resposta ao tratamento ou relaciona-se com a frequência e/ou gravidade das hemorragias. A pesquisa laboratorial dos inibidores

deve acontecer quando o paciente apresentar hemorragias que não respondam ao tratamento (1,9). PCHA portadores de inibidores do FVIII superiores a 5 UB/mL, necessitam tratar as hemorragias com Concentrado de Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado (CCPA) ou Concentrado do FVII ativado recombinante (CFVIIar), pois deixam de ser responsivos às infusões de FVIII (14). Todas essas modalidades de terapia de HA demandam alto consumo de concentrados de fator de coagulação, pois se relacionam ao peso do paciente (14).

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

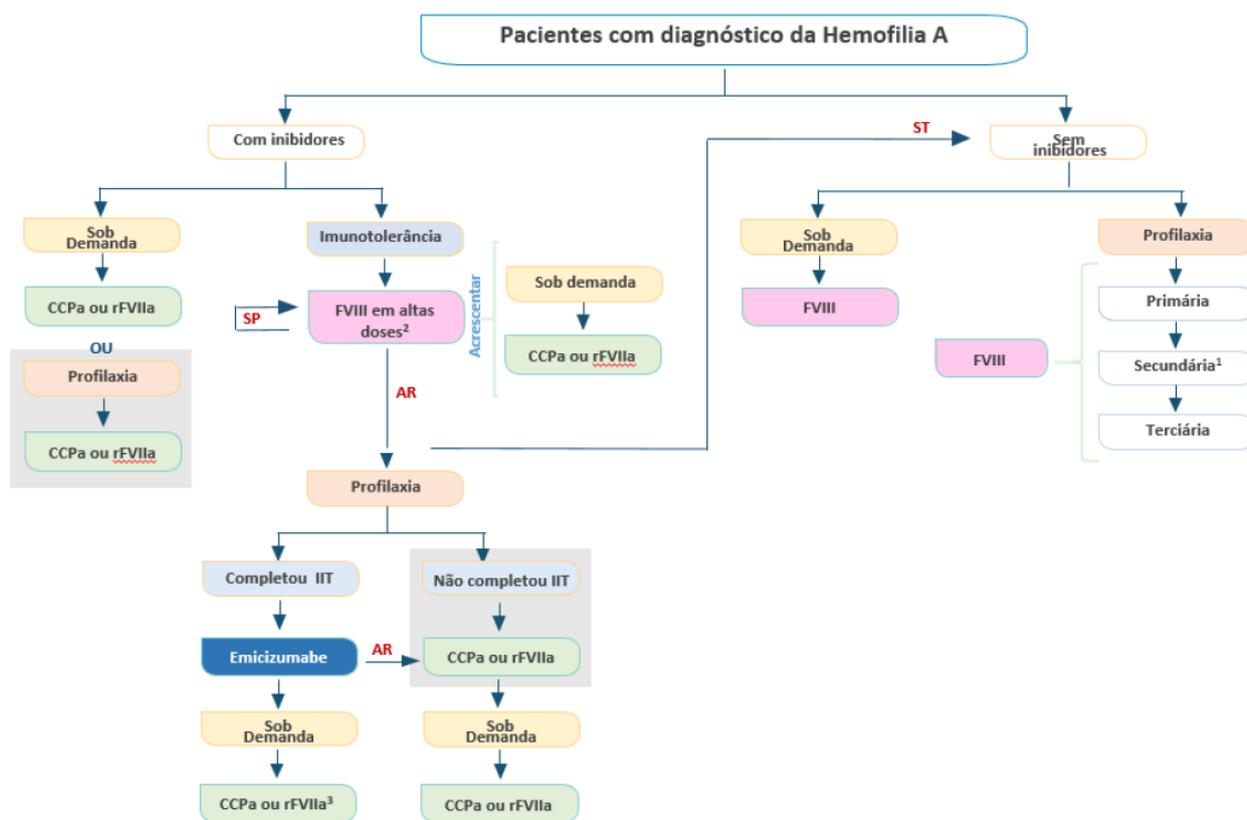


Figura 1. Fluxograma de tratamento de pessoas com hemofilia A no SUS.

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

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

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

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

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

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

2- Estimativa farmacocinética populacional.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O emicizumabe (quadro 2) é anticorpo monoclonal IgG4 modificado recombinante humanizado. Liga o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função faltante do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia efetiva. Não possui relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII e, como tal, não induz nem reforça o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII (21).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Emicizumabe
Nome comercial	Hemcibra®
Apresentação	Solução injetável de 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 mL). Solução injetável de 150 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL) ou 150 mg (1 mL).
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd, Utsunomiya City, Japão. (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.)
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 HA (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII). Hemcibra® pode ser utilizado por todas as faixas etárias.
Indicação proposta	Profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento, em pacientes com até 12 anos de idade, com HA moderada a grave, sem inibidores de fator VII (FVIII).
Posologia e Forma de Administração	O Hemcibra® é administrado pela via subcutânea. A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas, seguida por uma dose de manutenção de: 1,5 mg/kg uma vez por semana. As diferentes concentrações de Hemcibra® (30 mg/mL e 150 mg/mL) não devem ser combinadas para atingir o volume total a ser administrado. A quantidade de solução de Hemcibra® administrada em cada injeção não deve ser superior a 2 mL.
Patente	O produto possui no Brasil a patente Nº. BR112013012213-7, validade 17/11/2031.

Fonte: Roche (21)

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

Precauções: Cautela ao tratar pacientes que correm alto risco de microangiopatia trombótica (histórico médico prévio ou história familiar), ou aqueles que estão recebendo medicações concomitantes conhecidas como um fator de risco para o desenvolvimento dessa condição (por exemplo, ciclosporina, quinina, tacrolimus).

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

receberam profilaxia com emicizumabe quando doses cumulativas superiores a 100 U/kg/24 horas de CCPa foram aplicadas. Segundo o fabricante, no total, quatro (3,67%) entre os 109 pacientes do estudo HAVEN 1 apresentaram eventos trombóticos durante o estudo (2 casos de microangiopatia trombótica, 1 caso de necrose cutânea por tromboflebite superficial e um caso de trombose do seio cavernoso). Um caso de microangiopatia trombótica adicional foi diagnosticado após a data-limite para a análise primária. Todos esses eventos ocorreram em pacientes com inibidores do FVIII e estiveram associados à infusão concomitante do agente de *bypassing* CCPa. Foram relatados casos de cefaleia e reação no local da injeção, sem gravidade. Um paciente pediátrico entre os 88 pacientes do estudo HAVEN 2 foi retirado depois de desenvolver anticorpo antiemicizumabe neutralizante associado à perda de eficácia.

Uso pediátrico: De acordo com o fabricante, o efeito da idade sobre a farmacocinética de emicizumabe foi avaliado em uma análise de farmacocinética populacional que incluiu 19 crianças (< 12 anos) e 36 adolescentes (12 a 17 anos) com HA. Uma análise descritiva adicional de dados farmacocinéticos coletados do estudo BH29992 foi realizada em 55 crianças (≥ 2 anos a ≤ 12 anos de idade) e 2 lactentes (1 mês a ≤ 2 anos de idade). A idade não afetou a farmacocinética de emicizumabe em pacientes pediátricos. 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.

Segundo o fabricante, a segurança e a eficácia do emicizumabe foram estabelecidas em pacientes pediátricos. O uso de emicizumabe em pacientes pediátricos com hemofilia A (com ou sem inibidores do FVIII) é suportado por dois estudos randomizados, HAVEN 3 (20) e HAVEN 1 (23), e três estudos de braço único, HAVEN 6 (24), HAVEN 4 (25) e HAVEN 2 (26). Esses cinco estudos clínicos incluíram, ao todo, 137 pacientes pediátricos nas seguintes faixas etárias: 61 adolescentes (12 a < 18 anos), 71 crianças (2 a < 12 anos) e 5 lactentes (1 mês a < 2 anos). Os resultados de segurança e eficácia foram compatíveis com os observados em adultos.

As concentrações plasmáticas mínimas no estado de equilíbrio do emicizumabe foram semelhantes entre pacientes adultos e pediátricos com doses equivalentes baseadas no peso.

5.1. Preço proposto para incorporação

De acordo com o dossiê do fabricante, o preço proposto para incorporação é de R\$174,05 por mg (sem impostos) ou R\$ 245,14 (com impostos), sendo equivalente ao valor praticado no contrato de 2022 para a aquisição de emicizumabe para PCHA e inibidores do FVIII que falharam à indução de tolerância imunológica (IIT) (quadro 3).

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Hemcibra® (Emicizumabe), para o tratamento profilático de PchA, moderada ou grave, de até 12 anos de idade, sem inibidores do FVIII, visando a avaliar sua incorporação no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no quadro 5.

Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes pediátricos de 0 a 18 anos ³ , portadores de HA moderada ou grave, sem anticorpos inibidores do FVIII
Intervenção (tecnologia)	Emicizumabe (Hemcibra®)
Comparador	Infusões periódicas ou sob demanda do FVIII através de concentrados de fator VIII plasmático ou recombinante de curta e meia-vida estendida
Desfechos (Outcomes)	Taxas anualizadas de sangramentos (gerais, articulares, graves ou do sistema nervoso central); frequências observadas de sangramentos durante o seguimento, eventos adversos, aderência terapêutica e qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais

Pergunta: O uso de emicizumabe é eficaz e seguro em pacientes pediátricos de 0 a 18 anos, portadores de HA moderada ou grave, sem anticorpos inibidores do Fator VIII, quando comparado a infusões sob demanda ou profiláticas do FVIII da coagulação para os desfechos: taxa anualizada de sangramentos, eventos adversos, aderência terapêutica e qualidade de vida?

A busca bibliográfica foi realizada em junho de 2022 nas bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE - via PUBMED), EMBASE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Não foram citadas buscas complementares em agências de avaliação de tecnologias em saúde e registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov). Sua estratégia de busca foi sensibilizada com a variação de sinônimos do emicizumabe, sem a inclusão de filtros ou restrições de datas (hemcibra OR emicizumabe OR 'emicizumab'/exp OR 'emicizumab-kxwh' OR 'emicizumab kxwh' OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262' OR 'ch5534262' OR 'ch 5534262'). Apesar de citada a consulta em anais de congressos, não foram citadas as fontes.

3 O demandante ampliou a idade dos pacientes na estratégia de busca no intuito de evitar perda de informações

Foram elaboradas duas estratégias de busca (Anexo 1): 1) para estudos clínicos randomizados ou não, empregando-se uma estratégia abrangente; 2) para estudos observacionais de mundo real, com filtro próprio para estudos do tipo “*real world evidence*” nas bases PUBMED e EMBASE.

Além dos critérios de inclusão citados no Quadro 5, os de exclusão aplicados foram: pacientes acima de 18 anos de idade; estudos que não relataram os desfechos dos pacientes pediátricos separados dos adultos; estudos que não relataram resultados de pacientes sem inibidores separados dos com inibidores; revisões sistemáticas com uso em geral de emicizumabe; estudos que apresentavam predominantemente pacientes com hemofilia A com inibidores; artigos de opinião (carta, editorial ou comentário), protocolos de pesquisa sem resultados e relatado de casos; estudos que não eram sobre o medicamento intervenção; estudos com dupla publicação; estudos com menos de 10 pacientes pediátricos. Ao final, relata ter identificado 9 publicações que preencheram seus critérios de inclusão e exclusão (Figuras 2 e 3).



Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante a partir da primeira estratégia de busca (ensaios clínicos). Reproduzido a partir do dossiê apresentado.

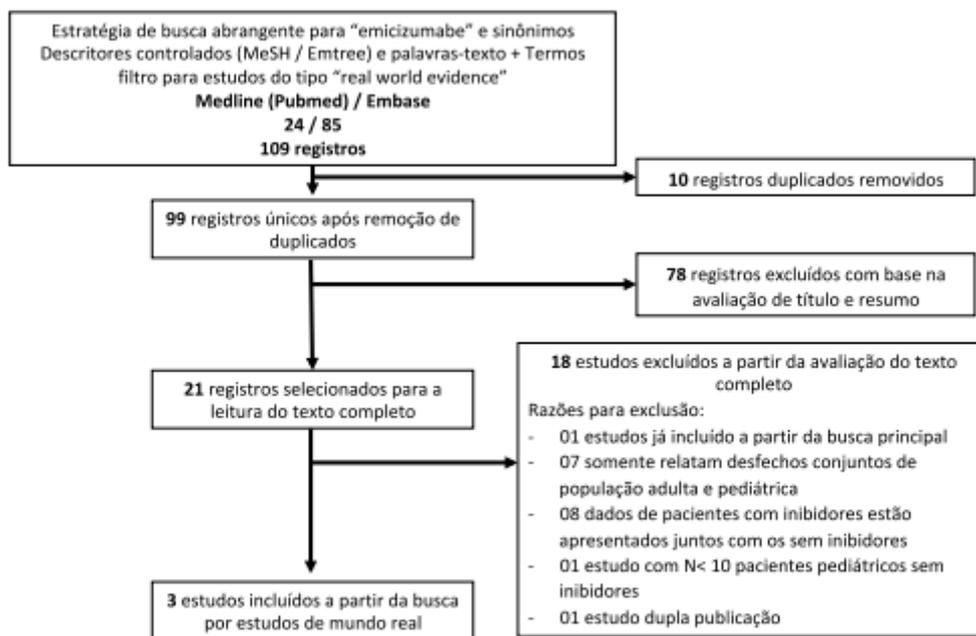


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante a partir da segunda estratégia de busca (estudos de mundo real). Reproduzido a partir do dossiê apresentado.

Apesar de não ter indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática, o demandante relata ter aderido às diretrizes de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), e assim, relata-se a estratégia de busca adotada, os critérios de seleção dos estudos acompanhados da indicação dos estudos excluídos e os motivos de exclusão, e, por fim, é afirmado que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente.

Realizou-se a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante. A pergunta da pesquisa, assim como o acrônimo PICO e os critérios de elegibilidade adicionais foram consideradas adequadas. As estratégias de busca das bases de dados pesquisadas mencionam apenas a intervenção e seus sinônimos. Desta forma, a busca não foi ampla e exaustiva. Nove estudos foram incluídos no dossiê: (a) um avaliou posologia distinta da proposta e o "n" do braço de interesse foi menor do que o "n" estabelecido como critério de inclusão (27); (b) quatro resumos não relataram as posologias utilizadas (28–31); (c) 2 estudos completos (33,34) e um resumo (35) utilizaram a mesma posologia apresentada no dossiê. A maioria dos estudos (28,30,31,33,35) não apresentou comparadores e quatro estudos (27,32–34) compararam o uso pré e pós de emicizumabe. Dentre os nove estudos selecionados, 5 não possuíam texto completo (28–31,35). Nenhum estudo apresentou comparação entre a intervenção e as tecnologias utilizadas no SUS (quadro 6).

Na avaliação crítica, os pareceristas incluíram o estudo de Barg *et al.*, 2020 que atendeu aos critérios estabelecidos no acrônimo PICO, os critérios de elegibilidade e apresentou a intervenção na posologia indicada pelo demandante. Três

estudos (27,31,32) foram incluídos como suporte a decisão pois apresentaram a população estudada com resultado pediátrico separado de adultos, porém divergiam na posologia apresentada na proposta de incorporação.

Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Barg <i>et al.</i> , 2020 (33)	X	
Barg <i>et al.</i> , 2021 (34)		Estudo de mundo real em uma coorte prospectiva. Avalia PcHA grave. Nos resultados, não há separação dos pacientes pediátricos com e sem inibidores do FVIII tratados com emicizumabe. Há 54 casos de sangramento, sem especificação do número de pacientes pediátricos nesses casos. Não há comparadores.
Garcia e Zia, 2020 (35)		Resumo apresentado em congresso. Estudo observacional, retrospectivo, quantitativo, descritivo, sem grupo controle (RW). Avaliou a eficácia e segurança do emicizumabe em pacientes pediátricos de 1-17 anos, com HA severa, a partir de prontuários hospitalares. Apesar de haver indicação de dose, dosagem e faixa etária, ao separar os pacientes, não há clareza dos desfechos de interesse nas crianças sem inibidores.
Kenet <i>et al.</i> , 2021(31)	x	
McCaryl <i>et al.</i> , 2020 (32)	x	
Mori <i>et al.</i> , 2020 (29)		Resumo apresentado em congresso. Estudo observacional, coorte retrospectiva, sem grupo controle que avalia a eficácia e segurança do emicizumabe em 12 pacientes com HÁ: grave (10) e moderada (2). Antes do tratamento com emicizumabe, três pacientes receberam a profilaxia com FVIII, cinco pacientes tiveram tratamento sob-demanda e quatro não foram tratados. Na metodologia e nos resultados não menciona se os pacientes apresentavam ou não inibidores do FVIII.
Mori <i>et al.</i> , 2020 (28)		Resumo apresentado em congresso. Estudo retrospectivo não apresenta comparador e não especifica a gravidade da HA.
Schiavulli <i>et al.</i> , 2021 (30)		Resumo apresentado em congresso. Estudo observacional, retrospectivo, quantitativo, sem grupo controle (RW). Não há indicação do protocolo, dose, dosagem (posologia), ou faixa etária dos meninos com HA severa que fizeram parte do estudo. Não cita comparadores.
Shima <i>et al.</i> , 2019 (27)	x	

FONTE: Elaboração PRÓPRIA

A atualização na busca por artigos científicos foi realizada nas mesmas bases e estratégia de estudo utilizadas pelo demandante. Na base *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline - via PUBMED), encontrou-se 453 artigos e no EMBASE 1.419. Na *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) achou-se o mesmo quantitativo de estudos do demandante. O fluxograma PRISMA desta atualização na busca da literatura se encontra no Anexo II. Foram incluídos 5 artigos adicionais na análise, porém nenhum se adequou ao acrônimo PICO apresentado pelo demandante e um estudo não apresentou resultados (Quadro 7).

Quadro 7. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos recuperados na atualização da busca.

Estudos recuperados na atualização da busca	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Blair, 2019 (36)		Revisão narrativa que descreve as propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas, tolerabilidade e eficácia do emicizumabe. Relata os resultados apresentados nos ensaios clínicos para adultos e pacientes maiores de 12 anos em HAVEN 1 (23), STASEY (37), HAVEN 3 (20), HAVEN 4 (25) e menores de 12 anos nos ensaios HAVEN 2 (26) e HOHOEMI. Estudo não pertinente.
Pipe <i>et al.</i> , 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.
Reyes <i>et al.</i> , 2019 (38)		Estudo que utiliza metanálise de rede ou (NMA) e análise de subgrupos do estudo HAVEN 3. A abordagem avalia a intervenção para adultos e crianças maiores de 12 anos sem inibidores. Não separa resultados dos pacientes pediátricos e adultos. A NMA incluiu um número reduzido de ensaios, com amostra pequena. Há muita heterogeneidade entre os estudos incluídos quanto à gravidade da doença; o uso de diferentes produtos comparadores de FVIII, em diferentes ensaios. Alguns ensaios têm definições pouco claras sobre os resultados dos sangramentos. Há dúvidas sobre a robustez na comparação da eficácia clínica e perfil de segurança dos regimes de profilaxia com emicizumabe x profilaxia com rFVIII, em pacientes com hemofilia sem inibidores. Não tem resultados de segurança e em crianças menores de 7 anos de idade.
Shima <i>et al.</i> , 2022 (39)		Estudo de fase IV, multicêntrico, aberto, em população de pacientes pediátricos menores de 12 anos com hemofilia A grave sem inibidores. Apresenta dois grupos: pacientes que vieram do estudo HOHOEMI e pacientes virgens de emicizumabe. Avalia a segurança de longo tempo, eventos adversos, desenvolvimento de inibidores e anormalidades em testes laboratoriais. Sem grupo controle com tratamento padrão no SUS. Estudo em andamento e sem resultados.
Zhou <i>et al.</i> , 2020 (40)		Modelo econômico que prevê resultados (clínicos e econômicos) de curto e longo prazo do emicizumabe com a reposição de FVIII. Utiliza como base o estudo HAVEN 3. Não é pertinente.

FONTE: Elaboração própria

Barg *et al.*, 2020 (33)

Estudo de coorte, de mundo real, que avalia a segurança, eficácia e monitoramento laboratorial da profilaxia com emicizumabe em 40 crianças com HA grave, sendo 22 sem inibidores do FVIII e nove crianças menores de 1 ano. A coorte foi acompanhada em média por 45 semanas e os desfechos avaliados foram: taxa de sangramento anualizada, frequência de sangramentos, presença de sangramento graves em procedimentos cirúrgicos e avaliação de ensaios laboratoriais (Tabela 1). Os níveis de emicizumabe, valores de tempo de tromboplastina ativada (aPTT) e geração de trombina foram medidos antes e depois da terapia com emicizumabe.

Os pacientes sem inibidores foram considerados para a profilaxia de emicizumabe se apresentassem acesso venoso deficiente (especialmente grupo pediátrico mais jovem) e quando apresentavam sangramentos repetidos, apesar de estarem em profilaxia adequada de concentrados de FVIII. A posologia utilizada no acompanhamento foi de 3mg/kg

de peso corporal administrado uma vez por semana durante quatro semanas, seguida de dose de manutenção de 1,5mg/kg administrado uma vez por semana.

Tabela 1. Resultados dos ensaios clínicos e laboratoriais em crianças tratadas com profilaxia de emicizumabe 3mg/kg semanalmente por 4 semanas mais dose de manutenção 1,5mg/kg semanalmente.

Resultados	Pacientes com inibidor (n=18)	Pacientes sem inibidor (n=22)	Valor P
Duração do tratamento (semanas)	57 (45-73)	27 (18-40)	<0,001
Sangramento			
Sim**	10 (56%)	10 (45%)	0,525*
Nenhum sangramento	8 (44%)	12 (55%)	
Taxa de sangramento anualizada	1 (0-3)	1 (0-3)	NA
Procedimentos cirúrgicos	6 (33%)	6 (27%)	0,677*
Ensaio de laboratório: Emicizumabe (µg/ml)	57 (48-66)	48 (44-55)	0,011*
aPTT (s)	24 (22-25)	23 (22-24)	0,784*
ETP (nM x min)	1140 (947-1465)	1415 (1163-1725)	0,036*
Altura do Pico (nM)	76 (57-103)	113 (83-141)	0,013

FORTE: Adaptado de Barg et al., 2020 (33). * Qui-quadrado de Person / NA = Não se aplica / aPTT = tempo de tromboplastina parcial ativado / ETP = trombina endógena potencial / ** O autor reporta 7 sangramentos articulares devido a trauma dentro deste total, porém na tabela original esta informação está omitida.

6.1.1. Estudos de apoio a decisão do demandante

Como apoio à decisão do demandante, foram descritos 3 estudos que incluíram a população estudada, separando os resultados de adultos e crianças que utilizaram emicizumabe, ou resultados de pacientes pediátricos com ou sem inibidores. Esses estudos divergiram na posologia proposta para a população de interesse. Incluiu-se um estudo de fase III (HOHOEMI) apresentado por Shima et al., 2019 (27), um resumo de congresso (31) com dados do ensaio NCT02979119, publicado na base Clinicaltrials.gov, e um estudo observacional multicêntrico (32).

Shima et al., 2019 (27)

O HOHOEMI é um estudo multicêntrico, aberto e não randomizado, de fase III, realizado com pacientes pediátricos com HA, sem inibidores. Avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética do emicizumabe, como profilaxia de

sangramentos, administrado por via subcutânea em dois regimes distintos, após a dose de ataque: (a) na dose de manutenção de 3 mg/kg (a cada duas semanas - Q2W) ou (b) 6 mg/kg (a cada quatro semanas - Q4W). O estudo comparou diferentes doses, sem qualquer outro comparador.

Os participantes elegíveis eram menores de 12 anos (n=13), com HA congênita grave, sem inibidores de FVIII. As coortes Q2W (n=6) e Q4W (n=7) receberam uma dose de ataque de 3 mg/kg QW por via subcutânea nas primeiras 4 semanas. A coorte Q2W, após a dose de ataque, recebeu a dose de manutenção de 3mg/kg Q2W, enquanto a coorte Q4W, como dose de manutenção, recebeu 6mg/kg Q4W. O seguimento de ambas as coortes foi de 24 semanas. Todos os 13 pacientes eram graves e não possuíam inibidores. Quanto a preferência dos cuidadores, os cuidadores apontaram o emicizumabe como uma tecnologia melhor do que as anteriormente empregadas. Concluiu-se que o medicamento, administrado a Q2W ou Q4W foi eficaz e seguro nestes pacientes pediátricos com HA grave sem inibidores.

As limitações do estudo HOHOEMI incluem o tamanho da amostra, a ausência de randomização e cegamento, além da falta de um grupo controle. As dosagens de 6,0 mg/kg (ataque) e 3mg/kg (manutenção) não são recomendadas pelo demandante para pacientes pediátricos brasileiros. Nenhuma conclusão pode ser feita sobre a eficácia do emicizumabe, uma vez que nenhum teste estatístico foi realizado em relação a um grupo controle. O estudo foi realizado em crianças japonesas que vivem em distintos locais de estudo no Japão, não sendo generalizável para pacientes pediátricos brasileiros. As evidências do HOHOEMI sobre a eficácia e segurança do emicizumabe em pacientes pediátricos são limitadas e estão relacionadas a validade interna e generalização para a população brasileira que sofre com esta enfermidade. Trata-se de um estudo aberto, não controlado, cujo resultado subjetivo resulta favorável ao emicizumabe.

McCary et al., 2020 (32)

Estudo observacional multicêntrico com 93 pacientes (90 com HA severa e três moderada), onde 49 são menores de 12 anos, sem inibidores. Todos os pacientes receberam tratamento prévio com FVII, anterior a administração do emicizumabe (análise do uso pré e pós emicizumabe). Pacientes adultos e com inibidores foram incluídos, sendo possível identificar menores de idade e diferenciar os sem e com inibidores. Para os pacientes sem inibidores, a duração média da terapia foi de 35 semanas. A dose inicial foi de 3 mg/kg em esquema semanal (a cada 4 semanas), seguido de dose de manutenção semanal (28%) ou a cada 2 semanas (70%) ou mensal (2%). As dosagens de manutenção apresentada no estudo divergem da que é proposta pelo demandante. Os desfechos incluíram taxas de sangramento pré e pós a sua utilização, gerenciamento dos resultados de sangramento pré procedimentos cirúrgicos, e os efeitos adversos graves (morte, eventos trombóticos ou descontinuação medicamentosa).

Registro PedNet (NCT02979119) (31)

O resumo apresentado por Kenet *et al.*, 2021 (31) apresenta dados de seguimento de pacientes pediátricos nascidos desde janeiro de 2000 com diagnóstico de hemofilia A e tratados em 33 centros de estudo participantes do

ensaio (NCT02979119). Os dados coletados foram de pacientes que iniciaram emicizumabe até 1º de janeiro de 2021. Avaliou-se o número total de sangramentos, tratamento adicional para sangramentos de trauma e cirurgia, bem como eventos adversos. Foram avaliados 141 PcHA (134 graves, 6 moderados e 1 leve), dos quais 61 pacientes não apresentavam inibidores. O tempo de acompanhamento mediano de tratamento de emicizumabe foi de 3,8 meses (IQR: 2,3 a 9,0) nas crianças sem inibidores. O estudo de acompanhamento dos pacientes pediátricos não menciona a posologia de emicizumabe utilizada.

6.2. Evidência Clínica

6.2.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Conforme já descrito, os potenciais benefícios clínicos do emicizumabe estariam relacionados, principalmente à menor frequência de infusão (maior satisfação e maior adesão ao tratamento, melhor qualidade de vida, menor morbidade relacionada às infusões e menor perda de produtividade), além maior preferência/comodidade da administração. Considerando as evidências clínicas apresentadas pelo demandante, os desfechos críticos avaliados foram: a efetividade medida pela taxa de sangramento anualizada (TSA), a frequência de sangramentos durante o estudo e os relatos de eventos adversos. Não foram apresentadas evidências quanto à qualidade de vida. A estimativa da TSA foi introduzida precocemente como uma variável de eficácia para terapias de reposição profiláticas para complementar as medidas dos níveis mínimos de FVIII ou FIX. No entanto, nos ECC contemporâneos, estas taxas são cada vez mais utilizadas como parâmetros comparativos e principais de desfecho (41). Taxas de sangramentos tratados estão baseadas no número de sangramentos que necessitam de reposição de fatores de coagulação ao longo do tempo (24).

Taxa de Sangramento Anualizada (TSA)

A avaliação de eficácia e efetividade teve como desfecho primário a TSA em pacientes em uso de profilaxia e sob demanda. Os estudos não fizeram comparação com o tratamento disponibilizado no SUS.

O estudo de Barg *et al.*, 2020 (33) compara o uso pré e pós emicizumabe, sendo a taxa calculada para sangramentos tratados. Antes do uso de emicizumabe, a mediana da TSA foi de 2 e após o uso de 1, sem diferença entre os pacientes com e sem inibidores. A maioria dos episódios de sangramento foi tratada com dose única de FVIII ou rFVIIa. O período de utilização do emicizumabe para os pacientes que receberam terapia adicional foi de 45 semanas e de 27 semanas para os que não necessitavam da terapia adicional.

Shima *et al.*, 2019 (27) demonstra que a TSA para eventos hemorrágicos tratados foi de 1,3 (IC de 95%, 0,6-2,9) e 0,7 (IC de 95%, 0,2-2,6) para as coortes Q2W e Q4W, respectivamente, em um período de seguimento de 24 semanas.

O estudo de McCary *et al.*, 2020 (32) utilizou TSA média incluindo todos os eventos hemorrágicos, os tratados, os traumáticos e os articulares; e a taxa de sangramento mediana relacionada apenas aos eventos hemorrágicos tratados,

com a duração média da terapia de 35 semanas. A TSA média de sangramentos tratados no segmento dos pacientes menores de 12 anos sem inibidores do FVIII teve resultados estatisticamente significativos ($p=0,0025$) quando comparado com o tratamento pré (1,6 IC95%: 0,9-2,4) com o pós do emicizumabe (0,4 IC95%: 0,2-0,3). A TSA no período anterior ao uso do emicizumabe foi de 1,1 (dp 1,7) e após o uso da intervenção foi de 0,3 (dp 0,7), apontando uma redução de 72,7% na TSA ($p = 0,0008$). A porcentagem de crianças com TSA igual a 0 aumentou de 63% para 92% pós-emicizumabe ($p = 0,0005$).

Frequência de Sangramentos

No estudo de Barg *et al.*, 2020 (33), a frequência de sangramentos foi avaliada somente pela presença ou não da mesma. Em um acompanhamento médio de 45 semanas, a maioria dos pacientes pediátricos sem inibidores não tiveram sangramentos (55%). Não houve diferença estatística significativa dos pacientes que apresentaram ou não sangramentos entre os sem e com inibidores ($P=0,525$). Nenhum paciente da coorte apresentou hemorragia espontânea e as existentes foram relacionados a traumas (7 em 20 são articulares, onde autor não menciona quantos ocorreram em pacientes com inibidores ou sem). Não se indicou o comparativo da frequência de sangramentos quando os pacientes receberam a profilaxia padrão, antes do uso do emicizumabe. 50% dos pacientes apresentaram sangramentos de ruptura que poderiam ser associados ao longo período de acompanhamento do tratamento. O resultado da regressão logística nominal demonstrou que para cada aumento no tempo (em semanas) as chances de sangramento cresceram em 1.089 ($p=0,007$), quando havia presença de inibidores a probabilidade subiu em 0,0092.

No estudo de Shima e colaboradores, 2019 (27), dentro das coortes Q2W e Q4W, 2/6 e 5/7 dos pacientes não tiveram eventos hemorrágicos. Kenet *et al.*, 2021 (31) apontam que dos 61 pacientes sem inibidores, 16 apresentaram sangramentos, sendo 11 sangramentos importantes nas articulações e tecidos moles que causavam dor, inchaço, limitação no movimento e falha da resposta dentro de 24 horas após ao tratamento. Quinze pacientes relataram sangramentos menores em tecidos moles, que causava dor leve, edema mínimo, restrição mínima no movimento, desaparecendo em 24 horas. Cinco pacientes apresentaram sangramentos articulares totais (maiores e menores na extensão dos sintomas).

McCary e colaboradores, 2020 (32) relataram aumento da porcentagem de pacientes sem nenhum evento hemorrágico após o uso do emicizumabe. Em pacientes menores de 2 anos, houve um crescimento de 42% para 83%; de 2 a 5 anos de 60 para 95% sem sangramentos e em pacientes de 6 a 11 anos, o aumento foi de 82 para 94%.

6.2.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Evento Adverso

Barg e et al. 2020 (33) 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.

Tanto Shima *et al.*, 2019 (27) quanto Kenet *et al.*, 2021 (31) relataram um evento adverso associado a reação no local da injeção. O estudo de McCary *et al.*, 2020 (32) apresenta dados sobre reações locais.

Eventos adversos graves

Barg *et al.*, 2020 (33) demonstra 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 901nM x min (IQR, 365-1249nM x min) ($P=0,017$) e 53nM (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 (27) não encontraram eventos tromboembólicos ou microangiopatia trombótica, e todos os pacientes testaram negativo para anticorpos antiemicizumabe. McCary e colaboradores., 2020 (32) 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. Kenet *et al.*, 2021 (31) relatam que um paciente que apresentou anticorpos para emicizumabe e uma criança faleceu por razões não informadas, não menciona se esses desfechos estavam relacionados a pacientes com ou sem inibidores.

6.2.3. Qualidade Metodológica dos estudos

Para a avaliação metodológica utilizou-se a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Nonrandomised Studies - of Interventions*) seguindo o Manual do Ministério da Saúde (42). O artigo avaliado foi Barg *et al.*, 2020 (33), o único que se enquadrou nos critérios de inclusão conforme acrônimo PICO e de elegibilidade. O *checklist* do ROBINS-I se encontra no Anexo III.

Nesse estudo, os pais dos pacientes eram consultados sobre a escolha do tratamento, podendo gerar preferência pela intervenção. A TSA, principal medida de desfecho, foi calculada apenas para aqueles que tiveram sangramentos tratados com a terapia adicional de rFVIIa. O estudo não incluiu toda a população de PCHA grave sem inibidores, considerando apenas para o uso de emicizumabe aqueles com acesso venoso deficiente e casos de sangramento repetidos, apesar do uso profilático do FVIII. O período curto de acompanhamento dificultou a identificação de possível surgimento de inibidores, visto que a HA é uma doença crônica, tratada por toda vida. Assim, a avaliação de segurança do emicizumabe é insuficiente. Conforme apresentado, a figura 4 aponta como crítico o risco de viés no estudo reportado.

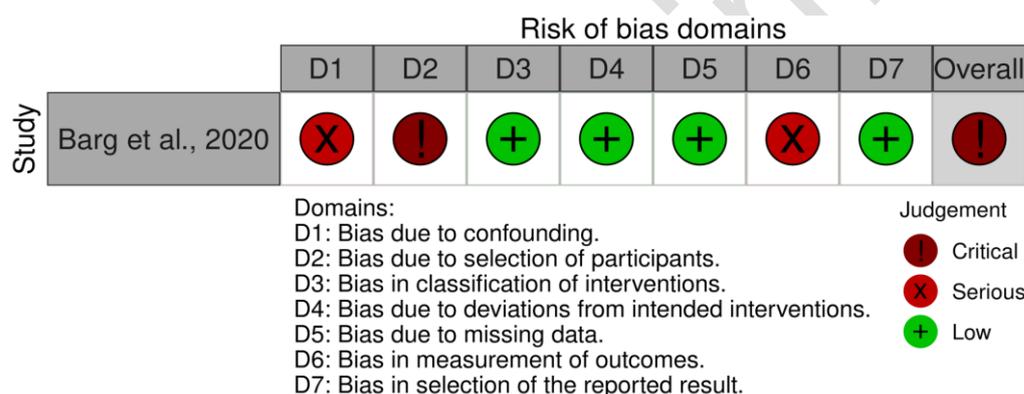


Figura 4. Avaliação do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.

6.2.4. Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (43). A avaliação, através deste sistema de ranqueamento da certeza da evidência foi realizada pelos pareceristas considerando o estudo de Barg *et al.*, 2020 (33), que comparou resultados pré e pós uso de emicizumabe. De acordo com a metodologia GRADE, a qualidade do corpo de evidências foi afetada por risco de viés, e evidência indireta. Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como BAIXA para a efetividade. Os principais motivos de rebaixamento do risco de viés foram a ausência de randomização e mascaramento (estudo observacional), assim como a imprecisão das estimativas relativas. Além disso, a evidência indireta reduz a estimativa de efeito, visto que são apresentados intervenção e comparador diferentes do proposto no acrônimo PICO. Como não há um braço

comparador direto (tecnologia padrão SUS), as estimativas de efeito são geradas por comparações indiretas (pré e pós uso da intervenção) sendo suscetíveis de vieses. A inconsistência e imprecisão dos resultados não foram apresentadas no estudo, conforme detalhamento na tabela a seguir, visto que a avaliação GRADE foi de um único estudo observacional sem análise estatística.

Versão preliminar

Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com HA grave, menores de 12 anos com emicizumabe, comparado a ele mesmo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (12).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado*	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Emicizumabe	comparador			

Taxa de Sangramento Anual (seguimento médio: 45 semanas)

1	Estudo Observacional / coorte	muito grave ^A	N/D	grave ^B	N/D	Viés de publicação: altamente suspeito ^C / Associação muito forte nos potenciais fatores de confusão, sugerindo um efeito espúrio, e mesmo assim nenhum efeito foi observado	40/22 ^D	40/22 ^D	A mediana da taxa de sangramento anualizada antes da profilaxia foi 2 (0-30) e em pacientes sem inibidores pós uso de emicizumabe foi de 1 (0-3)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----	--------------------	-----	---	--------------------	--------------------	--	---------------	---------

Frequência de sangramento durante o acompanhamento (seguimento médio: 45 semanas)

1	Estudo Observacional / coorte	muito grave ^A	N/D	grave ^B	N/D	Viés de publicação: altamente suspeito ^C / Associação muito forte nos potenciais fatores de confusão, sugerindo um efeito espúrio, e mesmo assim nenhum efeito foi observado	40/22 ^D	40/22 ^D	De 22 pacientes sem inibidores, 10 apresentaram sangramentos (45%) e 12 não apresentaram (55%). Ao comparar o valor-p para pacientes com e sem inibidores temos: Sangramento: p=0,525	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----	--------------------	-----	---	--------------------	--------------------	--	---------------	---------

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado*	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Emicizumabe	comparador			

Eventos Adversos (seguimento médio: 45 semanas)

1	Estudo Observacional / coorte	muito grave ^A	N/D	grave ^B	N/D	Viés de publicação: altamente suspeito ^C / Associação muito forte nos potenciais fatores de confusão, sugerindo um efeito espúrio, e mesmo assim nenhum efeito foi observado	40	40	O efeito colateral mais comum foi reação no local da injeção. Ocorreu em 10% da coorte (4 pacientes)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	-----	--------------------	-----	---	----	----	--	---------------	------------

A- Trata-se de único estudo classificado com grave risco de viés. Devido a presença de viés nos domínios de confundimento, seleção de pacientes e na mensuração dos desfechos de acordo com a ferramenta de avaliação a qualidade metodológica ROBINS-I.

B- Estudo de braço único que avalia o uso pré e pós emicizumabe.

C- A estratégia de busca do demandante não captou estudos relevantes.

D-O estudo analisado utilizou 40 pacientes em sua totalidade, sendo 22 pacientes com HA grave sem inibidores (pacientes de interesse do acrônimo PICO). Não havia braço comparador.

E- Apenas um estudo incluído na análise foi avaliado pela ferramenta. Tal não apresenta os dados para avaliação destes domínios.

*O estudo não apresentou o IC95%, RR ou valor-p comparando a intervenção e o tratamento disponível no SUS (comparador do acrônimo PICO).

6.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação ao principal desfecho de efetividade (TSA), o único estudo analisado Barg *et al.*, 2020 (33), com qualidade de evidência BAIXA, não apresentou dados estatísticos que comparassem a significância da TSA entre a tecnologia proposta e o comparador utilizado no SUS. O trabalho comparou pacientes com e sem inibidores que utilizaram o emicizumabe. Shima *et al.*, 2019 (27) demonstraram que a TSA diminui quando se compara o tratamento de manutenção QW2 e QW4 para o mesmo período de seguimento. McCary e colaboradores, 2020 (32) utilizaram a TSA média incluindo todos os eventos hemorrágicos para um período médio de 35 semanas, apresentando resultados significativamente estatísticos para os tratamentos pré e pós uso de emicizumabe.

Em relação ao desfecho frequência de sangramento, o estudo Barg *et al.*, 2020 (33), de qualidade BAIXA, aponta diminuição de ocorrência de sangramento modesta, ao longo do acompanhamento (entre 22 pacientes sem inibidores, 10 apresentaram sangramentos e 12 não). Shima *et al.*, 2019 (27) relataram que pacientes da coorte QW4 (5/7) apresentaram mais sangramentos do que a coorte QW2 (2/6). O resumo do estudo de Kenet *et al.*, 2021 (31) demonstra que aproximadamente 18% dos pacientes apresentaram sangramentos maiores, que levaram a dores e limitação dos movimentos. McCary *et al.*, 2020 (32) apontaram aumento de ausências de sangramentos em pacientes após uso de emicizumabe. Estes dados apontam divergências entre os resultados dos estudos em relação ao desfecho analisado.

Os eventos adversos relacionados ao emicizumabe, com qualidade da evidência BAIXA, relacionavam-se à reação no local da infusão, não sendo necessária interrupção do tratamento. Esta situação ocorreu em pequena parcela da coorte total, que incluía pacientes com e sem inibidores (10%). Tanto Shima *et al.*, 2019 (27) quanto Kenet *et al.*, 2021 (31) relataram que apenas 1 paciente apresentou reação local e o estudo de McCary *et al.*, 2020 (32) não apresentou dados sobre este desfecho.

Quanto aos riscos relacionados à intervenção, o estudo de Barg *et al.*, 2020 (33) menciona a possibilidade desenvolvimento de trombose e microangiopatia trombótica. Para avaliar estas reações, dois exames laboratoriais principais foram realizados (tempo de geração de trombina e tempo de tromboplastina parcial ativada). Após a utilização da intervenção, os parâmetros apresentaram valores menores comparando-se a situação pré-emicizumabe. Shima *et al.*, 2019 (27) e McCary *et al.*, 2020 (32) não verificaram desenvolvimento de trombose e microangiopatia trombótica. Porém, salienta-se que eventos trombóticos em crianças são raros e que esses dados devem ser interpretados com cautela. O estudo de Kenet *et al.*, 2021 (31) relatou presença de anticorpos para emicizumabe em um paciente, enquanto Shima *et al.*, 2019 (27) aponta o não aparecimento destes. McCary *et al.*, 2020 (32) não examinaram este evento.

Diante do exposto e da heterogeneidade nos resultados de estudos de suporte (27,31,32) e no único artigo selecionado (33), há necessidade de análise de outros estudos, com desenhos mais robustos, para a verificação da segurança do emicizumabe nesta subpopulação de PCHA.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica do uso do emicizumabe em pacientes menores de 12 anos sem inibidores

O quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica do uso do emicizumabe em pacientes menores de 12 anos sem inibidores conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (44).

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) X	Intervenção: emicizumabe Comparadores: tratamento com FVIII sob demanda ou profilático para pacientes livres de inibidores e a terapia de TII e infusões intravenosas de agentes de <i>bypassing</i> (Feiba® e Novoseven®, uso profilático ou sob demanda) para pacientes portadores de inibidores do FVIII	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes masculinos menores de 12 anos com Hemofilia moderada e grave não tratados previamente e inicialmente livres de exposição I e de anticorpos inibidores do FVIII.	Parcialmente adequado. Embora a solicitação inclua pacientes com Hemofilia moderada, o modelo não contempla essa população.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Na ausência de dados para pacientes brasileiros e para a faixa etária da população alvo, foram utilizadas medidas do Canadá para indivíduos maiores de 18 anos.
Horizonte temporal	73 anos de idade. O emicizumabe foi administrado desde o nascimento até os 12 anos de idade. A partir dos 13 anos, esses pacientes migram para o tratamento com FVIII profilático	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e qualidade de vida. Análise de sensibilidade de 0 a 10%	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	- Taxa de sangramento anual - Artroplastia - Hospitalização - Mortalidade	A taxa de sangramento foi imputada de população acima de 12 anos, devido a inexistência de dados. A mortalidade no uso do emicizumabe foi baseada nas taxas de sangramento devido à ausência de evidências.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Aquisição da droga (tratamento profilático e manejo de intercorrências hemorrágicas), eventos adversos, artroplastias e hospitalizações.	O demandante fez cenários com custo com e sem desoneração de impostos, porém o emicizumabe não consta na lista de medicamentos com desoneração como consta na tabela CMED de setembro de 2022.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de decisão de Markov com nove estados de transição. Inicia todos em “Sem Inibidores”; depois vão para “com Inibidores sem TII”; “1º TII”; “Sem inibidores 1ºTII”; “Inibidores 1º TII prévia”; “2º TII”; “Sem inibidores 2º TII”; “Inibidores 2ºTII prévia” e “Morte”	Adequado.
Pressupostos do modelo	Início do tratamento de pacientes sem inibidores a partir do nascimento, e até os 12 anos de idade, onde ocorre descontinuação do uso do emicizumabe, mudando-se para <i>bypass</i> profilaxia. Taxas de sangramento de adolescentes e adultos foram utilizadas em crianças. Pacientes usando <i>bypass</i> sob demanda teriam uma Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) de pacientes graves. Para o (<i>bypass</i> profilaxia e emicizumabe), considerou-se a RMP de pacientes leves/moderados. Pacientes tratados sob demanda fariam duas artroplastia durante a vida e usando em profilaxia não fariam nenhuma.	Parcialmente adequado. As evidências utilizadas para estimar as probabilidades de transição não são robustas e estão baseadas em estudos com populações maiores de 12 anos ou em estudos excluídos, por não atenderem a pergunta PICO.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de Tornado. Gráfico de dispersão. Criação de cenários de preços com e sem desoneração.	Adequado.

O modelo de custo utilidade submetido compara o tratamento com emicizumabe, desde o nascimento até 12 anos em PCHA grave, inicialmente livres de inibidores do FVIII, com reposição do FVIII, substituído com agentes de *bypassing* após surgimento de inibidores, conforme indicações. O tratamento com emicizumabe prevê uma dose de ataque de 3 mg/kg desde o nascimento e de manutenção de 1,5 mg/kg até 12 anos de idade, sem inibidores do FVIII e, após esse período, terapia atualmente disponível (FVIII profilático ou sob demanda). O horizonte temporal foi de 73 anos, a taxa de desconto de 5% e perspectiva de análise do SUS. Embora a solicitação do demandante incluía a condição de HA moderada, esse estado da doença não foi incluído.

Construiu-se um modelo de Markov para descrever cursos alternativos para a doença, considerando as distintas probabilidades de desenvolvimento de inibidores associadas às estratégias de tratamento ao longo dos anos. Todos os pacientes iniciam sem inibidores, podendo ou não os desenvolver. De forma conservadora, considerou-se, para o tratamento com emicizumabe, que os inibidores surgem após 75 exposições ao FVIII. Esse aparecimento ocorreria para o regime de profilaxia com o FVIII em um ano, sob demanda em dois anos e para o emicizumabe em 50 anos (75/1,5 TSA).

Pacientes com inibidores realizam 2 terapias de indução de imunotolerância, cuja taxa de sucesso é de 70% para a 1ª e 50% para a 2ª ITI. Após resultado positivo, o risco da presença de inibidores no primeiro ano é de 25%, com redução nos anos subsequentes (0,25% ao ano). Dos pacientes com inibidores, 15,7% fazem terapia com agentes de *bypass*, distribuídos na proporção de 57,6% de CCPa e 42,4% de rFVIIa. Os tratamentos propostos para cada estratégia foram:

- 1- Estratégia 1: Sem inibidores: profilaxia com emicizumabe até 12 anos e, após essa idade até 73 anos, com FVIII. Com inibidores do FVIII: profilaxia com emicizumabe, exceto pacientes em IIT, + profilaxia com agentes de *bypass* CCPa;
- 2- Estratégia 2: Sem inibidores: profilaxia com FVIII. Com inibidores do FVIII: profilaxia com emicizumabe, exceto pacientes em IIT, + profilaxia com agentes de *bypass* CCPa;
- 3- Estratégia 3: Sem inibidores: tratamento sob demanda com FVIII. Com inibidores do FVIII: profilaxia com emicizumabe, exceto pacientes em IIT, + profilaxia com agentes de *bypass* CCPa.

A posologia proposta para cada tratamento encontra-se no anexo 4. A estrutura do modelo é apresentada na figura a seguir:

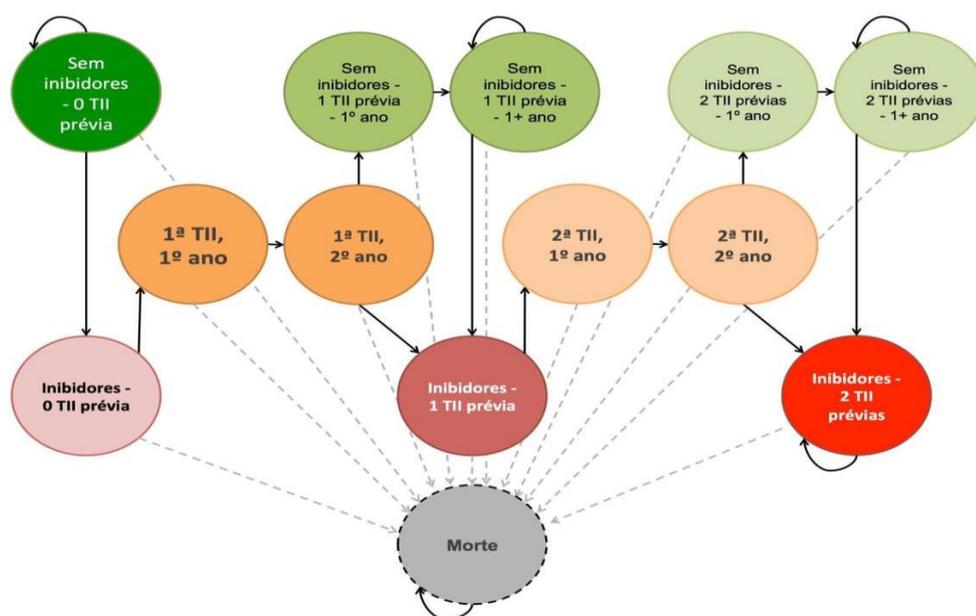


Figura 5. Estados de Saúde e fluxo de transição do modelo de Markov

Fonte: Roche (45)

Alguns pressupostos do modelo trazem limitações à análise e serão descritos ao final dessa seção do relatório. Os parâmetros de efetividade do modelo como taxas anualizadas de sangramento, taxas de hospitalização, de artroplastia, de mortalidade e de utilidade podem ser consultadas no Anexo 5.

Foram considerados custos médicos diretos (custos das intervenções em profilaxia e sob demanda, artroplastias e hospitalizações). A frequência dos eventos foi retirada dos estudos de coorte com população maior que 12 anos (HAVEN 1 (23), HAVEN 3 (20) e AHEAD (3)). Os custos foram extraídos das tabelas de reembolso do SUS (Anexo 6). O demandante

apresentou um preço proposto para incorporação com e sem desoneração de impostos. Porém o emicizumabe não consta na lista de desoneração cabível e apenas os resultados relativos ao preço sem desoneração foram avaliados. O resultado com desoneração está no Anexo 7.

O demandante também incluiu um cenário alternativo (Anexo 8) em que não há restrição de idade para o uso de emicizumabe em pacientes com HA com inibidores.

Tabela 3. Preços por unidade dos tratamentos para pacientes sem inibidores.

Medicamentos ⁷⁶	Preço unitário	Unidades	Fonte ¹¹²
Advate [®] (FVIIIr)	R\$1,10	UI	Data da compra: 28/12/2021. Departamento de Logística em Saúde/MS
Hemcibra [®] (emicizumabe)	Valor com isenção tributária R\$174,05	mg	Preço proposto pelo fabricante, considerando desoneração tributária
Hemcibra [®] (emicizumabe)	Valor sem isenção tributária R\$245,14	mg	Preço proposto pelo fabricante

Fonte: Advate[®] (46)

Tabela 4. Preço por unidade dos agentes de *bypassing* e FVIII para terapia de indução de imunotolerância.

Tratamento	Valor/unidade	Fonte ¹¹²
Concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa, NovoSeven [®])	R\$3,59/mcg	Data da compra: 30/06/2020. Hospital Naval de Recife
Complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa, Feiba [®])	R\$1,64/UI	Data da compra: 28/07/2021. Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro
FVIIIr	R\$1,1/UI	Data da compra: 28/02/2021. Departamento de Logística em Saúde

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

Foram realizadas análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e probabilística (Gráfico de Dispersão) do modelo. Para realização das análises foram considerados os intervalos de confiança de 95% relatados nas referências originais de cada parâmetro. Na ausência dessa informação, os valores foram variados de $\pm 20\%$ ou para valores arbitrados em casos específicos. A variação dos parâmetros da análise determinística está em tabelas do anexo 7.

Resultados

Para o cálculo da razão de custo-efetividade foi considerado o preço do emicizumabe sem desoneração tributária no tratamento da HA grave (embora o demandante relate no dossiê apresentado que o modelo também é para HA moderada, a planilha apresentada não considera essa situação). No cálculo atualizado pelos pareceristas, a estratégia considerou o valor com impostos de emicizumabe, que acumulou 16,582 QALYS contra 15,7 da FVIII Profilaxia e 13,2 do

FVIII sob demanda. A estratégia de FVIII sob demanda foi dominada pela do FVIII Profilaxia (maior custo e menor efetividade). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas não dominadas foi de R\$ 4.183.998,35/QALY. A tabela 5 apresenta esses resultados.

Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
FVIII Profilaxia	14.227.075	15,7			
FVIII Sob demanda	14.810.046	13,205	582.971	-2,495	Dominado
emicizumabe	17.919.015	16,582	3.108.969	3,377	
FVIII Profilaxia	14.227.075	15,7			
emicizumabe	16.536.592	16,582	3.691.940,12	0,882	4.183.998,35

Os parâmetros da análise determinística foram variados em sua maioria, pelos intervalos confiança encontrados nos estudos que deram subsídio a construção do modelo. O Diagrama de Tornado abaixo mostra que as alternativas que mais influenciaram o resultado foram a utilidade de pacientes sem inibidores e a taxa de sangramento do FVIII profilaxia (figura 6).

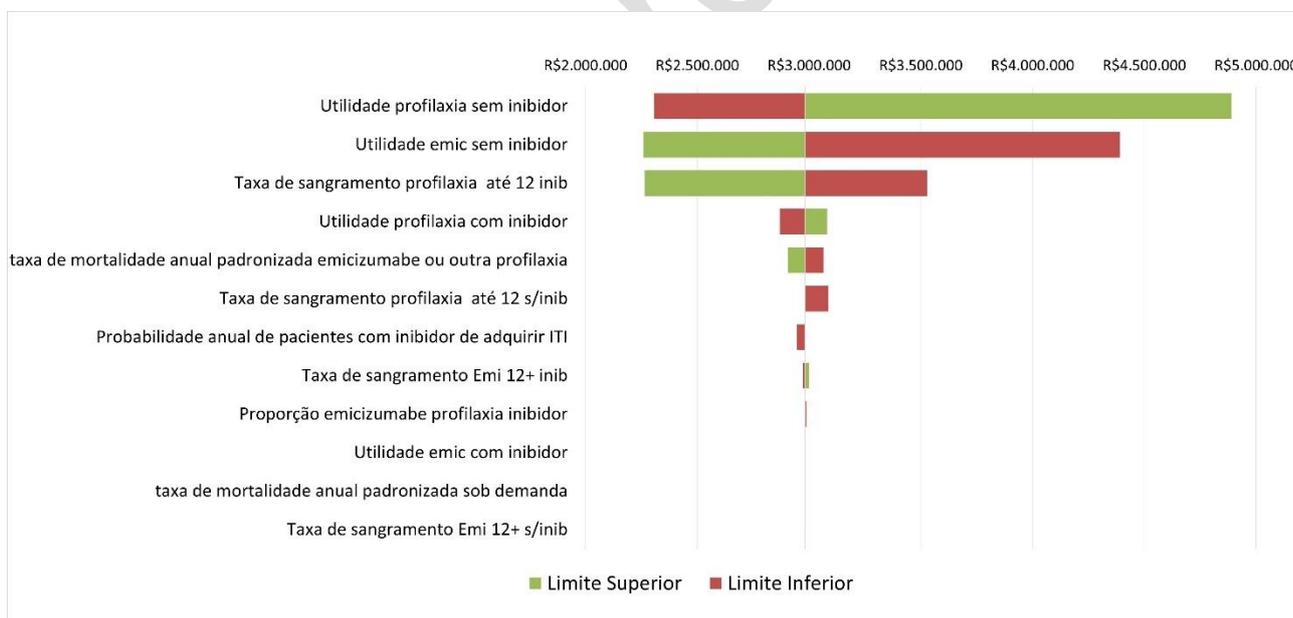
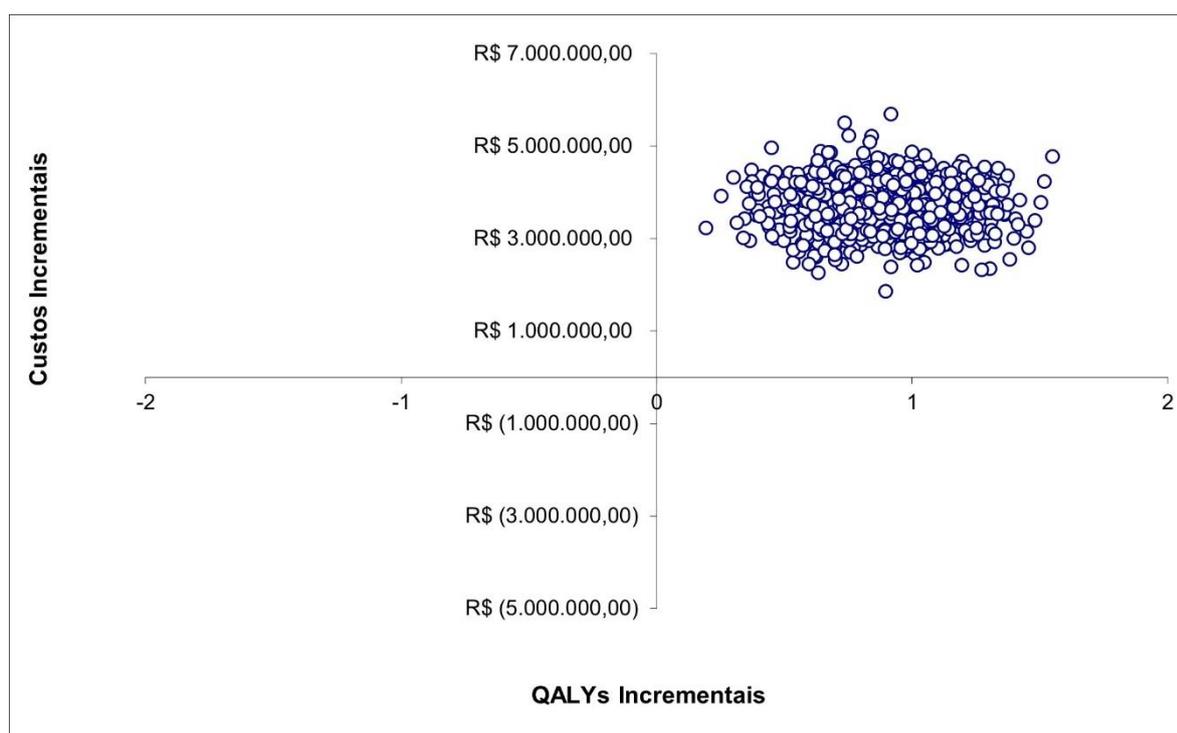


Figura 6. Diagrama de tornado com análises de sensibilidade univariadas para a comparação entre emicizumabe e profilaxia inicial com FVIII.

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo, com o QALY variando no intervalo de 0,2 a 1,5, a diferença de custo foi de R\$ 1,86 a R\$ 5,693 milhões e o RCEI de R\$3,678 a R\$ 9,665 milhões. O gráfico de dispersão encontra-se seguir:

Gráfico 1. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com emicizumabe versus profilático com FVIII.



O modelo apresentado pelo demandante é bastante sensível ao limiar de idade e os anos de tratamento em que pacientes não inibidores desenvolvem inibidores. Como esse limiar foi estimado indiretamente em 50 anos, avaliou-se um cenário alternativo em que esse período foi reduzido pela metade. Nessa situação, a estratégia FVIII sob demanda continuou dominada e a RCEI entre as alternativas no uso do emicizumabe e FVIII profilático ficou em R\$ 6.330.442,89/QALY (tabela 6).

Tabela 6. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação para um limiar de 25 anos.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
FVIII Profilaxia	14.227.075	15,7			
FVIII Sob demanda emicizumabe	14.810.046	13,205	582.971	-2,495	Dominado
	19.626.295	16,5532	4.816.249,42	3,348	
FVIII Profilaxia emicizumabe	14.227.075	15,7			
	19.626.295	16,582	5.399.220,13	0,853	6.330.742,89

O Diagrama de Tornado abaixo mostra que as alternativas que mais influenciaram o resultado foram a utilidade de pacientes sem inibidores e a taxa de sangramento do FVIII profilaxia (figura 6).

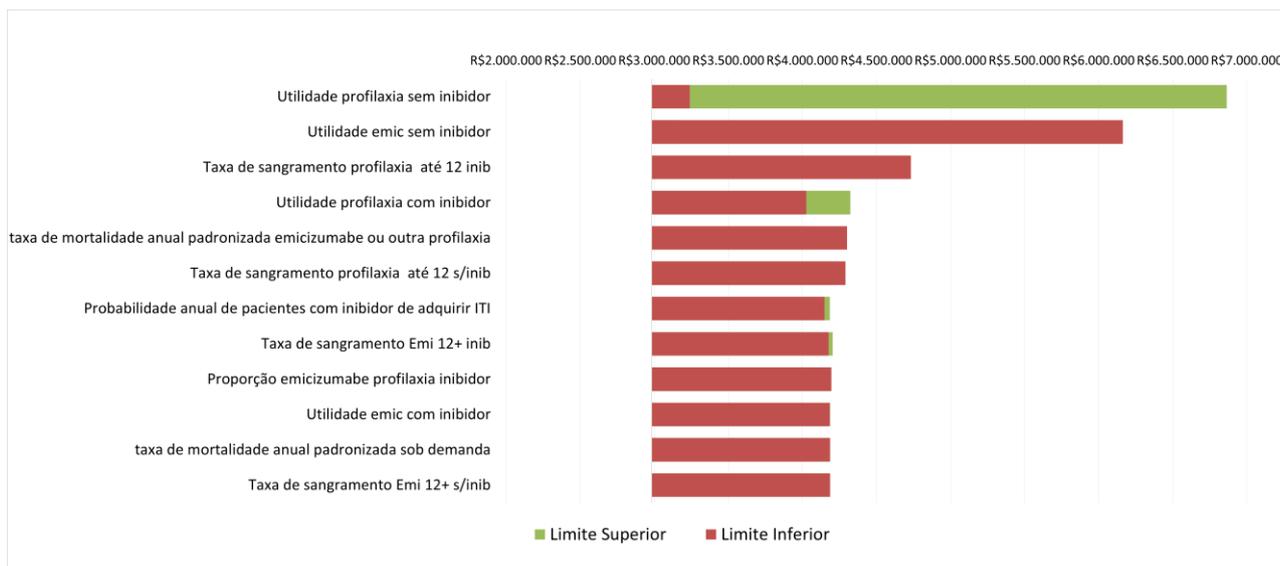
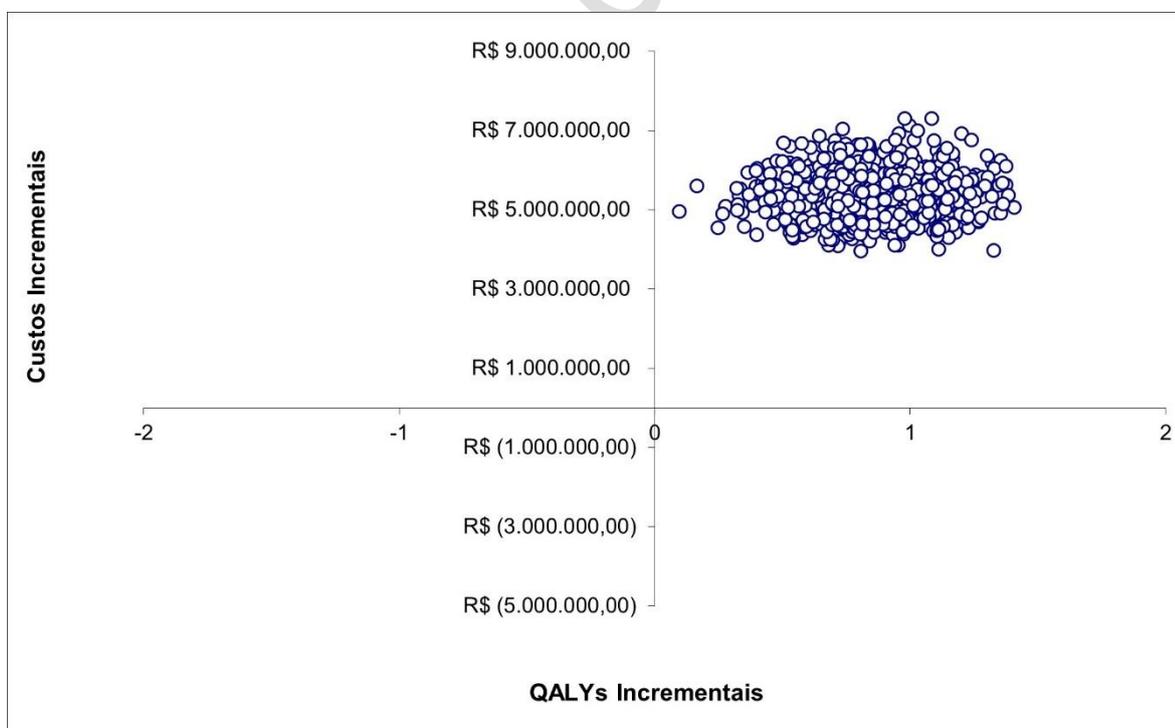


Figura 7 Análise determinística para a comparação entre o tratamento com emicizumabe versus profilático com FVIII para um limiar de 25 anos.

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo, com o QALY variando no intervalo de 0,1 a 1,4, a diferença de custo foi de R\$ 3,962 a R\$ 7,297 milhões e o RCEI de R\$ 5,186 a R\$ 40,986 milhões. O gráfico de dispersão encontra-se seguir:

Gráfico 2. Análise probabilística para a comparação entre o tratamento com emicizumabe versus profilático com FVIII para um limiar de 25 anos.



Premissas e limitações

A demanda apresentada tem como indicação proposta o uso do emicizumabe para pacientes sem inibidores ao Fator VIII, até aos 12 anos para HA grave ou moderada. Como o modelo enviado pelo demandante não incluiu a condição HA moderada, não foi possível analisar essa condição no recálculo apresentado.

Com relação aos parâmetros do modelo, a descontinuação do tratamento não é considerada, o que pode distanciar os resultados da realidade. Para a taxa de sangramento em crianças do uso do emicizumabe foi utilizada valor retirado do estudo HOHOEMI (27) excluído por não atender a base da proposta de incorporação. Como para as estratégias em comparação foram imputadas estimativas realizadas na população adulta (20) por falta de dados adequados disponíveis na literatura, optou-se por usar os valores desse estudo também para o emicizumabe. Verificou-se, pelos recálculos dos pareceristas, que a variação dessas estimativas não apresentou um impacto significativo na resposta final.

As principais limitações do modelo seriam:

- a) A mortalidade, estimada a partir da população do Reino Unido através da Razão de Mortalidade Padronizada (47), determinada a partir de pacientes em tratamento sob demanda na condição grave e sob profilaxia na leve/moderada;
- b) Os pacientes sob demanda fariam apenas duas artoplastias durante a vida e os em tratamento profilático com agentes *bypass* ou emicizumabe não realizaram nenhuma artroplastia durante a vida, o que seria um pressuposto conservador;
- c) Não foram incorporadas perdas associadas ao descarte das quantidades de produtos não utilizados presentes nos frascos;
- d) As medidas de utilidade foram retiradas de um estudo canadense para maiores de 18 anos (48), uma vez que não existem dados para a população alvo e nem para a do Brasil. O demandante não fez uma busca na literatura e escolheu um estudo que utilizou o método direto de *time trade off* em adultos para extrair as utilidades inseridas no modelo. O argumento é que métodos indiretos como o uso de questionários a exemplo do EQ-5D e o SF36 possuem a limitação de avaliar isoladamente domínios da “qualidade de vida” e não as preferências dos pacientes por estados de saúde. Além disso, a avaliação centrada na qualidade de vida pode paradoxalmente identificar uma qualidade de vida enganosamente “boa” em razão do fenômeno do paradoxo de adaptação à incapacidade que têm sido descritos para pacientes com hemofilia (49). Esses parâmetros foram o que mais impactaram na análise de sensibilidade determinística, com o RCEI podendo chegar a mais de R\$ 6 milhões de reais por QALY.
- e) Embora a probabilidade para os pacientes usando o emicizumabe desenvolverem inibidores dependa da TSA, no modelo apresentado pelo demandante essa correlação não está presente e não influencia o resultado da análise de sensibilidade na mudança do parâmetro. Adaptando o modelo, a RCEI atingiu valores superiores a R\$ 6 milhões por QALY, no mesmo patamar da variação da utilidade do tratamento com emicizumabe e profilaxia com FVIII.

7.2. Impacto orçamentário

O demandante construiu uma análise de impacto orçamentário para incorporação dos emicizumabe para pacientes com hemofilia A grave e moderada menores de 12 anos de idade e sem inibidores, calculando um cenário de preço proposto para a tecnologia com e sem desoneração de impostos. Após verificação, observou-se que o emicizumabe não compõe a lista que o garante isenção de impostos. Por essa razão, apenas os resultados com impostos serão analisados no relatório.

Para o cálculo da população elegível ao tratamento foram utilizadas informações disponíveis no “Perfil de Coagulopatia Hereditária no Brasil 2019” (14) juntamente com projeções do IBGE para a população do Brasil por sexo e idade de 2010-2060. Das 10.821 pessoas que possuía hemofilia A em 2019, 98,5% eram do sexo masculino (12). Destes, 36,6% tinham a condição grave, 19,23% moderada, 22,2% leve e 21,97% não testado ou não informado (50). A proporção de pacientes com inibidores, foi estimada em 11,7% (996 entre 8.531 indivíduos testados) e a de pacientes em tratamento com terapia de imunotolerância foi de 1,44% do total de pessoas com hemofilia (199 indivíduos). A figura a seguir mostra essas proporções:

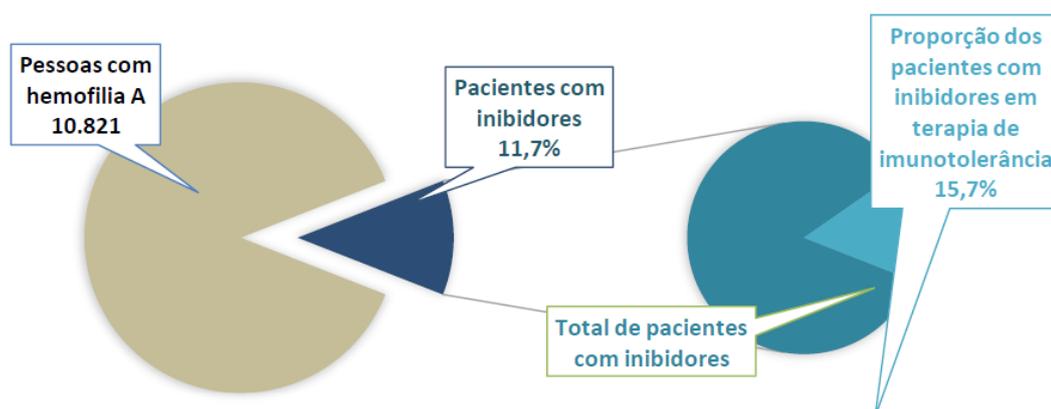


Figura 8. Prevalência de pacientes com e sem inibidores e, entre os casos com inibidores, prevalência de pacientes em TII, no Brasil no ano de 2019.

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

Tabela 7. Parâmetros epidemiológicos adotados para a análise de impacto orçamentário do tratamento da HA sem inibidores no SUS para população brasileira masculina entre 0 e 12 anos.

População elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Total de indivíduos com hemofilia A*	10.980	11.056	11.129	11.198	11.265
Número de pacientes com HÁ (0 – 12 anos)**	2.012	2.010	2.011	2.010	2.007
Número total de pacientes sem inibidores (0 – 12 anos)***	1.778	1.776	1.776	1.776	1.773
Número de pacientes sem inibidores moderados ou graves (71,6% do total sem inibidores) (0 – 12 anos)***	1.271	1.271	1.273	1.270	1.268

* Valores projetados a partir da prevalência per-capita de 1,053033178 por 10 mil habitantes calculada a partir do perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019 e considerando as projeções populacionais IBGE para 2020 até 2026^{6, 100}

** Projetado a partir das prevalências por faixa etária, de acordo com o perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019⁶

*** Projetado a partir das proporções observadas no relatório perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019⁶

O horizonte temporal da análise que foi feita na perspectiva do SUS foi de 5 anos. O comparador considerado foi o concentrado de FVIIIr na proporção de 90% no tratamento profilático e 10% sob demanda. O cenário de incorporação previu a manutenção da cota de 10% sob demanda e a evolução das cotas de mercado do emicizumabe de 50% a 80% do primeiro ao quinto ano. A tabela a seguir mostra essa evolução.

Tabela 8. Cenários de avaliação e cotas de mercado (*market share*).

Terapia	2022 (%)	2023 (%)	2024 (%)	2025 (%)	2026 (%)
Cenário 1					
Sob-demanda com FVIIIr	10%	10%	10%	10%	10%
Profilaxia com FVIIIr	90%	90%	90%	90%	90%
Cenário 2					
Sob-demanda com FVIII	10%	10%	10%	10%	10%
Profilaxia com FVIII	40%	30%	20%	15%	10%
Emicizumabe	50%	60%	70%	75%	80%

Os custos foram calculados na perspectiva do SUS e as quantidades de unidades anuais levaram em consideração o esquema de administração previsto nas bulas dos medicamentos, combinadas ao uso anual médio dos medicamentos e do peso mediano relativo à idade. A quantidade de unidades e o custo unitário foram os mesmos adotados na avaliação econômica. Para o tratamento profilático com FVIII de qualquer tipo, foi considerada uma administração por semana. A frequência das administrações de FVIII para episódios de sangramento foi dada pelas taxas anualizadas de sangramentos associadas às distintas modalidades terapêuticas

Resultados

A análise foi realizada em dois cenários: o cenário 1 representa o custo atual do SUS com o tratamento profilático e sob demanda que somaram ao final de 5 anos um valor de R\$ 733.757.494,12. O cenário 2 com a incorporação do emicizumabe evoluindo nas cotas de mercado, que ao final de 5 anos somou R\$2.173.064.368,02. O impacto orçamentário incremental calculado representa um gasto adicional para o SUS de R\$1.439.306.873,90 ao final de 5 anos.

Tabela 9. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 2 (incorporação de emicizumabe de 50% a 80% da população-alvo em 5 anos) versus o cenário 1 (Fator VIIIr 90% profilático e 10% sob demanda) para pacientes sem inibidores na condição grave e moderado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	146.491.165,26	146.411.697,33	146.956.409,94	147.016.820,02	146.881.401,57	733.757.494,12
Cenário 2	380.568.144,40	400.965.112,71	444.852.614,13	463.692.248,70	482.986.248,08	2.173.064.368,02
incremento	234.076.979,15	254.553.415,37	297.896.204,19	316.675.428,68	336.104.846,51	1.439.306.873,90

Nota: Valores em Reais.

Como não existem evidências para a condição moderada, recalculou-se o gasto estimado incluindo apenas os casos graves e compatibilizando-o com a taxa de sangramento utilizada na avaliação econômica. Nessa situação, o tratamento profilático e sob demanda que somaram ao final de 5 anos um valor de R\$ 482.622.874,34 e o cenário 2 com a incorporação do emicizumabe evoluindo nas cotas de mercado, que ao final de 5 anos somou R\$ 1.427.146.920,72. O

impacto orçamentário incremental calculado representa um gasto adicional para o SUS de R\$ 944.524.046,39 ao final de 5 anos.

Tabela 10. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário 2 (incorporação de emicizumabe de 50% a 80% da população-alvo em 5 anos) versus o cenário 1 (Fator VIIIr 90% profilático e 10% sob demanda) para pacientes sem inibidores na condição grave.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Cenário 1	96.226.314,68	96.279.922,29	96.781.995,68	96.731.753,53	96.602.888,15	482.622.874,34
Cenário 3	250.084.493,32	262.452.510,33	293.341.737,03	303.460.798,11	317.807.381,94	1.427.146.920,72
Incremento	153.858.178,64	166.172.588,04	196.559.741,35	206.729.044,57	221.204.493,78	944.524.046,39

Nota: Valores em Reais.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Health System* (NHS) inglês revisou as evidências para prevenção e diminuição da frequência de episódios hemorrágicos em PCHA grave, sem inibidores de FVIII, sem limitação etária, que usaram o emicizumabe, concluindo que há evidências suficientes disponibilizar o tratamento (51). A evidência da eficácia e segurança do medicamento foi retirada de um único estudo incluído na revisão sistemática (20): um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, onde participaram 152 pacientes com HA severa sem inibidores de FVIII (89 randomizados e 63 não randomizados), onde 5,3% dos participantes tinham menos que 18 anos de idade. Em consulta ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), identificou-se um pedido para o uso do “Emicizumabe na prevenção de episódios de sangramento em PCHA leve ou moderada [ID5098]” que está aguardando desenvolvimento (52).

A INFARMED, I.P., Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (53), aprovou em 25/06/2019, o uso do emicizumabe na profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em PCHA com inibidores de FVIII, em todos os grupos etários. Não se encontrou análises para menores de 12 ou 18 anos ou sem inibidores do FVIII.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) possui um Relatório de Revisão Clínica, publicado em fevereiro de 2021, sobre o uso do emicizumabe em PCHA, sem inibidores do FVIII, como profilaxia de rotina na prevenção ou redução da frequência de sangramentos (54). O documento salienta a limitada experiência clínica do medicamento com pacientes que sofrem de HA leve ou moderada. A conclusão do relatório foi que os estudos HAVEN 3 (20) e 4 (25), incluídos na revisão, possuem limitações como ausência de randomização e de dados comparativos diretos entre o emicizumabe para profilaxia *versus* profilaxia com rFVIII, em pacientes com hemofilia sem inibidores. A mesma agência, recomendou reembolso para o medicamento, pelo tratamento de PCHA grave (deficiência congênita de fator VIII) sem inibidores de FVIII (55).

A consulta a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) encontrou que, em novembro de 2020, o governo neozelandês tomou a decisão de financiar o emicizumabe apenas para PCHA severa, com inibidores do FVIII, incorporando o medicamento em dezembro deste mesmo ano (56).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália não possuía o medicamento em questão em seu listado ou processo de análise até 1º de outubro de 2022 (57).

No Japão, a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), em relatório de março de 2018, concluiu que o emicizumab se posiciona como uma nova opção de tratamento para PCHA com inibidores (*Report on the Deliberation Results*, PMDA, 2018).(58).

A Agência de Medicamentos Europeia (EMA), aprovou em 2019 o uso do emicizumabe na profilaxia para PCHA grave, sem inibidores do FVIII, em todos os grupos etários.

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS), em informe de posicionamento terapêutico de 2019, conclui que o emicizumabe representa uma alternativa terapêutica para a profilaxia de sangramentos em PCHA grave, sem inibidores do VIII (59). A agência usou dados do estudo HAVEN 3 (20) e 4 (25). Segundo este informe, a Direção Geral da Carteira Básica de Serviços do Sistema Nacional de Saúde e Farmácia, financiou o emicizumabe para a profilaxia de rotina de sangramentos em PCHA sem inibidores, mas, para esta indicação, as alternativas a este medicamento deverão considerar critérios de eficiência.

O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou em 2018 o emicizumabe-kxwh para uso em PCHA com e sem inibidores de FVIII (60). A agência usou as evidências dos estudos HAVEN 3 e 4

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos de 0 a 12 anos, portadores de hemofilia A moderada ou grave, sem anticorpos inibidores do FVIII. A busca foi realizada em abril de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se cinco potenciais tecnologias para o tratamento da população em análise (Quadro 9).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento pacientes pediátricos de 0 a 12 anos, portadores de hemofilia A moderada ou grave, sem anticorpos inibidores do FVIII.

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

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
				EMA Sem registro

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

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

O alfaefanesoctocogue (rFVIIIIFc-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 (61). Esse medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica, o estudo NCT04759131 está ativo, e incluiu pacientes com idade ≤ a 12 anos. A previsão de conclusão desse estudo é para fevereiro de 2023 (62).

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 hemofilia 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 (63–66).

O anticorpo monoclonal IgG4 marstacimab é um inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI). A eficácia desse medicamento para o tratamento da hemofilia A está em avaliação em estudos clínicos de fase 3, em pacientes adultos e a partir de 12 anos de idade com ou sem anticorpos inibidores (67). A companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do marstacimab tem a expectativa de lançá-lo no ano de 2024 (68).

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 (69,70).

O alfatroctocogue pegol é uma versão glicopegulada de ação prolongada do fator VIII recombinante alfatroctocogue. No FDA, é indicado para uso em adultos e crianças com hemofilia A, para profilaxia de rotina, tratamento sob demanda, controle de episódios hemorrágicos e manejo perioperatório de sangramento (71). Apesar de já estar registrado na EMA para adolescentes e adultos (≥ 12 anos de idade), ainda não há indicação em bula para pacientes pediátricos (68). O registro desse produto na Anvisa ocorreu em 24/10/2022 e até a última atualização desta seção, a bula com a indicação clínica aprovada ainda não estava publicada tanto no Bulário da Anvisa, quanto no sítio eletrônico da empresa fabricante.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proposta apresentada pelo demandante solicita a incorporação do emicizumabe em pacientes portadores de hemofilia A nas formas grave e moderada, menores de 12 anos sem inibidores. Devido a inexistência de evidências clínicas e econômicas para a condição moderada, apenas a HA grave foi incluída nesse relatório.

Para a HA grave, a avaliação da evidência clínica disponível foi uma publicação (33) que monitorou o uso de emicizumabe em uma coorte pequena de crianças ($n = 40$), onde 22 não possuíam inibidores. A posologia utilizada foi 3 mg/kg de peso corporal administrados uma vez por semana, durante quatro semanas (dose de ataque) e a dose de manutenção foi de 1, 5 mg/kg, administrada uma vez por semana. As principais limitações do corpo de evidências relacionam-se ao desenho do estudo (aberto); falta de randomização, ausência de comparação direta de dados de segurança e efetividade e reações adversas entre emicizumabe e outros comparadores (padrão SUS), além da impossibilidade de generalização dos resultados a população de pacientes de nosso país.

Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos desfechos críticos pelo sistema GRADE, considerou-se que qualidade metodológica do estudo foi CRÍTICA a certeza na evidência em relação aos desfechos críticos e importantes sobre a efetividade do emicizumabe no tratamento de PCHA grave com idade igual ou menor que 12 anos foi considerada BAIXA. As principais limitações da evidência disponíveis dizem respeito à ausência de um grupo comparador em um estudo não randomizado. Apesar de não haver um grupo controle e uma comparação direta, os níveis de resposta para TSA são observados com o tratamento e mantidos ao longo do período de seguimento do estudo (27 semanas para pacientes sem inibidores). Além disso, por se tratar de um estudo com pequena amostra, eventos adversos raros podem não ter sido identificados.

A avaliação econômica baseou-se em um modelo de Markov para o cálculo do custo-utilidade entre as alternativas de tratamento profilático com emicizumabe, desde o nascimento até 12 anos em pacientes com HA grave, livres de inibidores do FVIII, ao com reposição do FVIII e sob-demanda ou com agentes de *bypassing*. A estratégia sob demanda foi dominada e a RCEI entre as alternativas com emicizumabe e bypass profilático foi de R\$ 4.183.998,35/QALY. Este resultado deve ser visto com ressalva devido as incertezas do modelo. Todos os parâmetros utilizados foram de pacientes com mais de 12 anos e a análise de sensibilidade mostrou a possibilidade de aumento de até 50% na RCEI.

A avaliação de impacto orçamentário foi realizada com Dados do Perfil de Coagulopatias de 2019 e do para estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento. O *market share* proposto foi baseado na estimativa que 50% a 80% dos pacientes usariam o emicizumabe em cinco anos. Baseado no preço proposto sem desconto, excluindo o paciente com HA moderada, o resultado foi um gasto adicional de R\$ 154 milhões no primeiro ano, R\$ 221 milhões ao fim de 5 anos, perfazendo um total no período de R\$ 944 milhões.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

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

Como ele apresentou um quadro gravíssimo, recebeu indicação para a profilaxia primária, segundo a qual deve aplicar o fator VIII três vezes por semana. Desse modo, precisavam alcançar acesso venoso para que ele recebesse a profilaxia. Para tanto, a equipe responsável pelo tratamento concluiu que seria necessário colocar um port-a-cath, um cateter implantado na região do peitoral ligado à veia do coração. Anteriormente, a equipe médica tentou outras formas

de acesso, uma delas foi o Cateter Central de Inserção Periférica (PICC), um cateter externo para permitir a aplicação do medicamento, que fica exposto e, por isso, apresenta maior risco de adquirir bactérias. Mesmo com os riscos, tentaram a aplicação tendo em vista que o port-a-cath é um aparelho mais caro e de difícil acesso, mas a aplicação do PICC foi sem sucesso, o filho sentiu muita dor e a sedação para aplicação não funcionou.

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

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

Solicitou à Conitec que o emicizumabe fosse incorporado, pois aumentaria a qualidade de vida das crianças com hemofilia A, e considera que o emicizumabe alcança o objetivo proposto, tem maior durabilidade no organismo da criança quando comparado ao fator VIII, que só permanece entre 8 e 12 horas. Além disso, a participante considerou a relevância do uso do emicizumabe ao evitar a dor e a dificuldade enfrentadas pela criança na aplicação do fator VIII. Mencionou conhecer duas mães com filhos em tratamento com emicizumabe que relatam um alcance surpreendente de qualidade de vida para as crianças, tendo em vista que o medicamento possui maior tempo de cobertura; os eventos de sangramento ocorrem de forma mais tranquila; a criança tem mais liberdade e a administração do emicizumabe é melhor por não precisar furar a criança várias vezes para conseguir o acesso venoso.

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 14ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 26 de abril de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII. Os membros do Comitê entenderam que a tecnologia demonstrou um alto nível de incerteza em relação a evidência de eficácia, embora apresentada a não inferioridade do emicizumabe em relação ao tratamento com fator VIII, atualmente disponível no SUS. As incertezas sobre a eficiência econômica e o incremento orçamentário apresentados na análise também foram considerados para esta recomendação.

13. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de hemofilia. 2a edição. Brasília – DF; 2015. 82 p.
2. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413–20.
3. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia.* 2018;24(1):85–96.
4. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e295–305.
5. ABRAPHEM. Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia. Gravidade e Sintomas da Hemofilia. [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://abrapphem.org.br/a-hemofilia/gravidade-e-sintomas-da-hemofilia/>
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 8];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776238/>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta No 6 de 05 de abril de 2022. Aprova o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdd>
8. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A. 2020.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação nº 500. Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância TT [Internet]. Brasília – DF; 2019. Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4r9vu>
10. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Data & Statistics on Hemophilia [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html>
11. UNA-SUS. Universidade Aberta do SUS. Brasil tem a quarta maior população de pacientes com hemofilia do mundo - Notícia - UNA-SUS [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.unasus.gov.br/noticia/brasil-tem-a-quarta-maior-populacao-de-pacientes-com-hemofilia-do-mundo>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde –SAES. Departamento de Atenção Especializada em Temática–DAET. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados – CGSH. Dados Coagulopatias hereditárias 2020 [Internet]. Brasília – DF; 2020. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/4-dados-coagulopatias_2020.pdf/view
13. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Ohga S, Oka T, Horikoshi Y, et al. The Japanese Immune Tolerance Induction (J-ITI) study in haemophilia patients with inhibitor: Outcomes and successful predictors of ITI treatment. *Haemophilia.* 2018;24(5):e328–37.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2019 [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias/detalhe/perfil-das-coagulopatias-hereditarias-no-brasil-2019>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação No 668: Alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibi [Internet]. Brasília – DF; 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220214_Relatorio_668_Alfadamoctocogue-pegol_hemofilia_A.pdf
16. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Report for Emicizumab (HEMLIBRA). 2021.
17. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos. Emicizumabe (Hemcibra®) indicado para o tratamento da Hemofilia A moderada ou grave , sem inibidores do fator VIII , para pacientes pediátricos de até 12 anos Proposta de incorporação no SUS. 2022.
18. FDA. Food and Drugs Administration. ADVATE (antihemophilic factor- recombinant kit [Internet]. 2003 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://fda.report/DailyMed/80fa03d2-cd4c-4155-9b57-1396c4fa42da>
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Hemlibra. Eur Med Agency [Internet]. 2011;44(January):1–6. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
20. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811–22.
21. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos. Hemcibra® (emicizumabe). Bula para profissional de saúde. 2022.
22. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. emicizumab [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.cadth.ca/emicizumab>
23. 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;377(9):809–18.
24. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Nov 8];16(1):20–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x>
25. 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* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Nov 8];6(6):e295–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003963/>
26. 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* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2022 Nov 8];134(24):2127–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697801/>
27. 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;25(6):979–87.

28. Mori M, Nagae C, Umezawa Y, Sudo A, Ashikaga T, Yamashita A, et al. Emicizumab treatment in pediatric patients with hemophilia a without inhibitors: A single-institution study. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020;4(SUPPL 1):152. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633542321&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/rth2.12393>
29. Mori M, N. C., Kim Y, Umezawa Y, Ashikaga T YA. Present status of infants with hemophilia a treated with emicizumab: A single center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:546.
30. Schiavulli M, L. M., Izzo T, Papa MR AC. How i treat haemophilia a pediatric patients with emicizumab: A single center experience. *Haemophilia*. 2021;27:87–8.
31. Kenet G, Nolan B, Oldenburg J, Motwani J, D’Oiron R, Male C, 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* [Internet]. 2021;5(SUPPL 2):4–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636406761&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/rth2.12589>
32. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020;26(4):631–6.
33. 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*. 2020;191(2):282–90.
34. 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;27(3):383–91.
35. Garcia J, Zia A. Emicizumab prophylaxis in a racially diverse pediatric population with hemophilia A with and without inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020;4(SUPPL 1):546–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633541838&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/rth2.12393>
36. Blair HA. Emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs* [Internet]. 2019;79(15):1697–707. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2>
37. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R, Castaman G, Shanmukhaiah C, Rangarajan S, García Chavez J, Martinez R, Kenet G, Alzahrani H, Robson S, Schmitt C, Kiialainen A, Meier O OM. Final Analysis of the STASEY Trial: A Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase III Clinical Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A (PwHA) with Factor (F)VIII Inhibitors - ISTH Congress Abstrac. *Res Pr Thromb Haemost* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 11];5 Suppl 2. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/final-analysis-of-the-stasey-trial-a-single-arm-multicenter-open-label-phase-iii-clinical-trial-evaluating-the-safety-and-tolerability-of-emicizumab-prophylaxis-in-persons-with-hemophilia-a-pwha/>
38. Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019;35(12):2079–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1649378>
39. Shima M, Takedani H, Kitsukawa K, Taki M, Ishiguro A, Nagao A, et al. AOZORA: long-term safety and joint health in paediatric persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving emicizumab - protocol for a multicentre, open-label, phase IV clinical study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e059667.

40. 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;26(9):1109–20.
41. Keipert C, Müller-Olling M, Gaulty F, Arras-Reiter C, Hilger A. Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. *Clin Transl Sci [Internet]*. 2020 Nov 1 [cited 2022 Nov 9];13(6):1127–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12794>
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso. 2017. 52 p.
43. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2014 [cited 2022 Nov 9];67(7):760–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725643/>
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2o. Brasília – DF.; 2014. 132 p.
45. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S A. Emicizumabe (Hemcibra®) indicado para o tratamento da Hemofilia A moderada ou grave , sem inibidores do fator VIII , para pacientes pediátricos de até 12 anos: proposta de incorporação no SUS. 2022.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
47. Darby SC, Sau WK, 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;110(3):815–25.
48. 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.
49. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Heal [Internet]*. 2016;19(6):704–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.06.001>
50. Hemobr Observatório. Coagulopatias hereditárias [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.hemobr.com/coagulopatias>
51. NHS England Specialised Services Clinical Reference Group for Specialised Blood Disorders. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>
52. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). Project information: Emicizumab for preventing bleeding episodes in people with mild or moderate haemophilia A [ID5098] Guidance [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11013>
53. INFARMED I.P. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório público de avaliação. Hemlibra (Emicizumab). 2019.

54. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review Report. Emicizumabe (Helimbra). 2021. p. 112.
55. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Can J Health Tech. 2020.
56. Pharmac. Decision to fund emicizumab for patients with severe haemophilia A and inhibitors of factor VIII [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 17]. p. 1–7. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2020-11-11-decision-to-fund-emicizumab-for-patients-with-severe-haemophilia-a-and-inhibitors-of-factor-viii/>
57. Australian Government. Department of Health and Age Care. Biological Drugs and Brands listed on the Pharmaceutical Benefits Scheme [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/browse/biological-medicines-currently-listed-on-the-pbs>
58. Ministry of Health Labour and Welfare. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Report on the Deliberation Results [Internet]. 2018. Available from: https://ss.pmda.go.jp/en_all/search.x?nccharset=DCE9420D&q=emicizumab&ie=UTF-8&page=1
59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A. 2020;1–10.
60. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves emicizumab-kxwh for hemophilia A with or without factor VIII inhibitors [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 8]. p. 1–2. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors>
61. Konkle BA, Shapiro AD, Quon D V., Staber JM, Kulkarni R, Ragni M V., et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2020;383(11):1018–27
62. Bioerativ, a Sanofi company. Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A (XTEND-Kids) [Internet]. Clinicaltrials.gov; 2023 jan [citado 2 de janeiro de 2023]. Report No. NCT 04759131. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759131>
63. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03754790. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03754790>
64. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-A/B: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03417245. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
65. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03417102. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417102>
66. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-PPX: an Open-label, Multinational, Switching Study to Describe the Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and B Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 dez [citado 30 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT03549871. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871>

67. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03938792. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792>
68. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
69. Clinical Trials Register [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001048-24/NL>
70. BioMarin. BioMarin presentation. 39th Annual J.P. Morgan. 2021.
71. Novodordisk, Inc. Antihemophilic Factor (Recombinant), GlycoPEGylated-exei [Internet]. [citado em 2 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/120351/download>

14. ANEXO 1. Estratégia de busca realizada pelo demandante nas bases de dados.

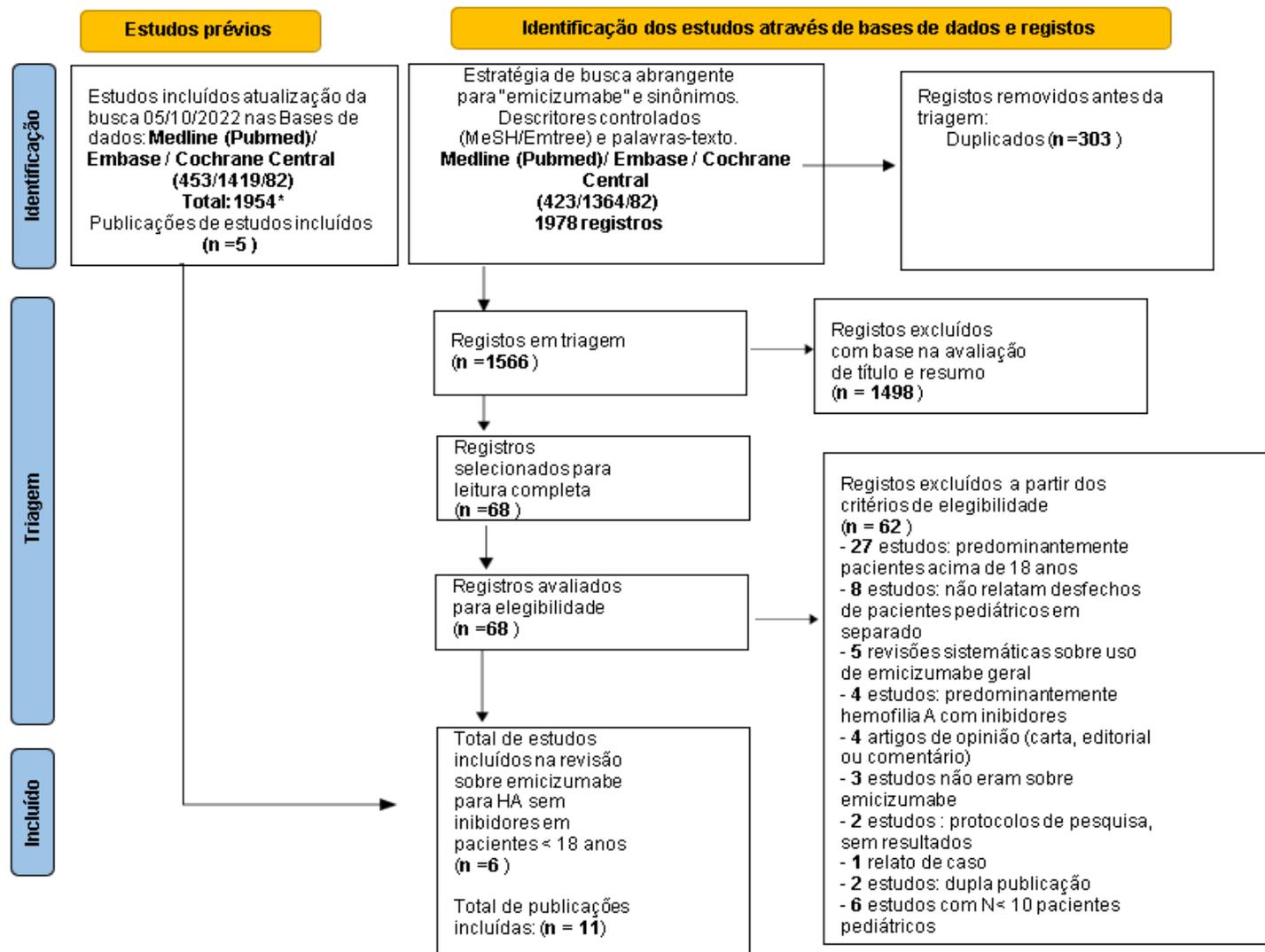
Estratégia de busca 1: Estudos clínicos randomizados ou não e resultados por base de dados

Número	Estratégia de busca	N	Data da busca
Base de literatura Medline via PubMed			
#1	"emicizumab" [Supplementary Concept] OR "emicizumab" OR "hemlibra" OR "ace910" OR "ace-910" OR "emicizumab-kxwh" OR "Hemcibra" OR emicizumabe OR "ace 910" OR "rg 6013" OR "rg6013" OR "ro 5534262" OR "ro5534262"	423	20/06/2022
Base de literatura EMBASE			
#1	Hemcibra OR emicizumabe OR emicizumab OR 'emicizumab'/exp OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262'	1364	20/06/2022
Base de literatura Cochrane CENTRAL			
#1	"emicizumab" OR "hemlibra" OR "ace910" OR "ace-910" OR "emicizumab-kxwh" OR "Hemcibra" OR emicizumabe OR "ace 910" OR "rg 6013" OR "rg6013" OR "ro 5534262" OR "ro5534262"	82	20/06/2022

Estratégia de busca 2: Estudos de mundo real e resultados por base de dados

Número	Estratégia de busca	N	Data da busca
Base de literatura Medline via PubMed			
#1	"emicizumab" [Supplementary Concept] OR "emicizumab" OR "hemlibra" OR "ace910" OR "ace-910" OR "emicizumab-kxwh" OR "Hemcibra" OR emicizumabe OR "ace 910" OR "rg 6013" OR "rg6013" OR "ro 5534262" OR "ro5534262" Filter: "real-world" and ("data" OR "evidence" OR "research")	24	24/02/2022
Base de literatura EMBASE			
#1	Hemcibra OR emicizumabe OR emicizumab OR 'emicizumab'/exp OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262' Filter: 'real-world' AND ('data' OR 'evidence' OR 'research') AND [embase]/lim	85	24/02/2022

15. ANEXO 2. Fluxograma da atualização da busca nas bases de dados.



*A busca na atualização levou em consideração apenas a estratégia de busca abrangente para "emicizumabe" e sinônimos. Não foi utilizado o filtro de busca "real world evidence"

16. ANEXO 3. Check-list ROBINS-I para estudo BARG *et al.*, 2020.

Avaliação do risco de viés

As respostas sublinhadas em verde são marcadores potenciais de baixo risco de viés, e as respostas em **vermelho** são marcadores potenciais de risco de viés. Onde as perguntas se referem apenas a mensagens de assinatura para outras perguntas, nenhuma formatação é usada.

Perguntas de sinalização	Descrição	Opções de resposta
Viés devido a confusão		
1.1 Existe potencial para confundir o efeito da intervenção neste estudo? Se N/PN for 1.1: o estudo pode ser considerado com baixo risco de viés devido a fatores de confusão e nenhuma outra questão de sinalização precisa ser considerada	Y / PY	S / PY / <u>PN / N</u>
Se Y/PY for 1.1 : determinar se há necessidade de avaliar a confusão variável no tempo:		
1.2. A análise foi baseada na divisão do tempo de acompanhamento dos participantes de acordo com a intervenção recebida? Se N/PN, responda às perguntas relacionadas à confusão da linha de base (1, 4 a 1, 6) Se Y/PY, vá para a pergunta 1.3.	N/PN	NA / S / PY / PN / N / NI
1.3. As descontinuações ou trocas de intervenção provavelmente estão relacionadas a fatores prognósticos para o resultado? Se N/PN, responda às perguntas relacionadas à confusão da linha de base (1, 4 a 1, 6) Se Y/PY, responda às perguntas relacionadas à confusão de linha de base e variável no tempo (1, 7 e 1,8)		NA / S / PY / PN / N / NI

Perguntas relacionadas apenas à confusão da linha de base		
1.4. Os autores usaram um método de análise apropriado que controlasse todos os domínios de confusão importantes?	PN/N	NA/S/PY/PN/N/NI
1.5. Se Y/PY para 1.4 : Os domínios de confusão que foram controlados foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?		NA/S/PY/PN/N/NI
1.6. Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	PN/N	NA/S/PY/PN/N/NI
Perguntas relacionadas à linha de base e confusão variável no tempo		
1.7. Os autores usaram um método de análise apropriado que controlasse todos os domínios de confusão importantes e variáveis de confusão no tempo?		NA/S/PY/PN/N/NI
1.8. Se Y/PY para 1,7 : Os domínios de confusão que foram controlados foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?		NA/S/PY/PN/N/NI
Risco de julgamento de viés	GRAVE	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à confusão?	Favorece o experimental	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Imprevisível

Viés na seleção de participantes para o estudo		
2.1. A seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise) foi baseada nas características dos participantes observadas após o início da intervenção? Se N/PN para 2.1: vá para 2.4	S / PY	S / PY / <u>PN/N</u> / NI
2.2. Se Y/PY para 2.1: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estariam associadas à intervenção?	S / PY	NA / S / PY / <u>PN/N</u> / NI
2.3 Se Y/PY para 2.2: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo resultado ou uma causa do resultado?	S / PY	NA / S / PY / <u>PN/N</u> / NI
2.4. O início do acompanhamento e o início da intervenção coincidem para a maioria dos participantes?		<u>S / PY</u> / PN / N / NI
2.5. Se Y/PY para 2,2 e 2,3, ou N/PN para 2,4: Foram usadas técnicas de ajuste que provavelmente corrigem a presença de vieses de seleção?	PN / N	N / D / <u>S / PY</u> / PN / N / NI
Risco de julgamento de viés	Crítico	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à seleção de participantes no estudo?	Favorece o experimental	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Viés na classificação das intervenções		
3.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	<u>S / PY</u>	<u>S / PY</u> / PN / N / NI
3.2 As informações utilizadas para definir os grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	<u>S / PY</u>	<u>S / PY</u> / PN / N / NI
3.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do resultado ou risco do resultado?	S / PY	S / PY / <u>PN/N</u> / NI
Risco de julgamento de viés	Baixo	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à classificação das intervenções?	Rumo a nulo	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Viés devido a desvios das intervenções pretendidas		
Se o seu objetivo para este estudo é avaliar o efeito da atribuição à intervenção, responda às perguntas 4.1 e 4.2		
4.1. Houve desvios da intervenção pretendida além do que seria esperado na prática usual?	<u>PN/N</u>	S / PY / <u>PN/N</u> / NI
4.2. Se Y/PY para 4.1 : Esses desvios da intervenção pretendida foram desequilibrados entre os grupos e provavelmente afetaram o resultado?		NA / S / PY / <u>PN/N</u> / NI
Se o seu objetivo para este estudo é avaliar o efeito de iniciar e aderir à intervenção, responda às questões 4.3 a 4.6		
4.3. As co-intervenções importantes foram equilibradas entre os grupos de intervenção?	<u>S/PY</u>	<u>S/PY</u> / PN / N / NI
4.4. A intervenção foi implementada com sucesso para a maioria dos participantes?	<u>S/PY</u>	<u>S/PY</u> / PN / N / NI
4.5. Os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção atribuído?	<u>S/PY</u>	<u>S/PY</u> / PN / N / NI
4.6. Se N/PN para 4.3, 4.4 ou 4.5 : Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito de iniciar e aderir à intervenção?		NA / <u>S/PY</u> / PN / N / NI
Risco de julgamento de viés	Baixo	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a desvios das intervenções pretendidas?	Rumo a nulo	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Viés devido a dados ausentes		
5.1. Os dados de resultados estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	<u>S/PY</u>	<u>S/PY</u> / PN / N / NI
5.2. Os participantes foram excluídos devido à falta de dados sobre o status da intervenção?	<u>PN/N</u>	S / PY / <u>PN/N</u> / NI
5.3. Os participantes foram excluídos por falta de dados em outras variáveis necessárias para a análise?	<u>PN/N</u>	S / PY / <u>PN/N</u> / NI
5.4 Se PN/N para 5.1, ou Y/PY para 5.2 ou 5.3 : A proporção de participantes e as razões para a falta de dados são semelhantes entre as intervenções?		NA / <u>S/PY</u> / PN / N / NI
5.5 Se PN/N para 5.1, ou Y/PY para 5.2 ou 5.3 : Há evidências de que os resultados foram robustos à presença de dados ausentes?		NA / <u>S/PY</u> / PN / N / NI
Risco de julgamento de viés	Baixo	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido a dados ausentes?	Rumo a nulo	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Viés na medição dos resultados		
6.1 A medida de resultado pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	PN/N	S / PY / PN/N / NI
6.2 Os avaliadores de resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S / PY	S / PY / PN/N / NI
6.3 Os métodos de avaliação de resultados foram comparáveis entre os grupos de intervenção?	S / PY	S / PY / PN/N / NI
6.4 Houve algum erro sistemático na medição do resultado relacionado à intervenção recebida?	S / PY	S / PY / PN/N / NI
Risco de julgamento de viés	Grave	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à medição dos resultados?	Favorece o experimental	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Viés na seleção do resultado relatado		
É provável que a estimativa de efeito relatada seja selecionada, com base nos resultados, de...		
7.1 ... múltiplas <i>medições de resultados</i> dentro do domínio de resultados?	PN/N	S / PY / PN/N / NI
7.2 ... múltiplas <i>análises</i> da relação intervenção-resultado?	PN/N	S / PY / PN/N / NI
7.3 ... diferentes <i>subgrupos</i> ?	PN/N	S / PY / PN/N / NI
Risco de julgamento de viés	Baixo	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção prevista do viés devido à seleção do resultado relatado?	Rumo a nulo	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

Preconceito geral		
Risco de julgamento de viés	Crítico	Baixo / Moderado / Grave / Crítico / NI
Opcional: Qual é a direção geral prevista do viés para esse resultado?	Favorece o experimental	Favorece o experimental / Favorece o comparador / Rumo a nulo / Longe de nulo / Imprevisível

17. ANEXO 4. Posologias utilizadas no modelo econômico

Doses para Hemcibra® (emicizumabe) e Fator VIII recombinante (Advate®)

Medicamento e posologia recomendada por indicação*	Dose aplicada no modelo	Explicação
<p>FVIII recombinante (Advate®), uso profilático.</p> <p>Para a profilaxia de sangramento de longo prazo em pacientes com HA grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de FVIII por kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias (2 a 3 aplicações por semana, totalizando 60 a 120 UI/kg/semana).</p>	<p>80 UI/kg/semana (2 aplicações de 40 UI/kg/semana ou 3 aplicações de 26,6 UI/kg/semana).</p>	<p>As doses utilizadas na avaliação econômica e no impacto orçamentário foram obtidas a partir do estudo RWD sobre o consumo de Advate® relatado por Khair et al. ¹¹¹ e representam o consumo médio anual por kg para profilaxia. Isso corresponde a aproximadamente 80 UI/kg/semana.</p> <p>A média de consumo (em 3 anos) relatada por Khair foi de 271.086,33 UI/ano/paciente (Tabela 4 Khair et al. ¹¹¹). Esse valor foi dividido dividido pela mediana de peso para pacientes de 18 anos (que era a média de idade dos pacientes Khair em profilaxia, ver Tabela 1 Khair et al. ¹¹¹); o peso mediano nessa idade no Brasil é de 65 kg (ver aba "População e Peso", Peso IBGE)</p>
<p>FVIII recombinante (Advate®), uso episódico, para sangramentos.</p> <p>A dose e duração dependem da gravidade da deficiência do FVIII, do local e da extensão do sangramento e das condições clínicas do paciente.</p>	<p>43 UI/kg/episódio para sangramentos em pacientes na modalidade "sob-demanda" e 47 UI/kg/episódio para sangramentos em pacientes na modalidade "profilaxia". Dose estimada a partir do estudo de mundo real sobre o consumo de FVIIIr (Khair et al., 2018) ¹¹¹.</p>	<p>As doses utilizadas na avaliação econômica e no impacto orçamentário foram obtidas a partir do estudo de mundo real sobre o consumo de Advate® relatado por Khair et al. ¹¹¹ e representam o consumo médio por episódio por kg para o tratamento de episódios de sangramentos. Isso corresponde a 43 UI/kg/episódio para sangramentos em pacientes na modalidade "sob-demanda" (e 47 UI/kg/episódio para sangramentos em pacientes na modalidade "profilaxia".</p> <p>O consumo médio (em 3 anos) de unidades por episódio foi relatado em 3188,33 UI e em 3052,66UI) para parar sangramentos em pacientes sob-demanda e profiláticos, respectivamente (Tabela 5 Khair et al. ¹¹¹). Esses valores foram divididos pelas medianas de peso para pacientes "sob-demanda" (idade média Khair pacientes sob-demanda = 30 anos = 74,3 kg de peso mediano no Brasil) e para pacientes em "profilaxia" (idade média Khair pacientes em profilaxia = 18 anos = 65 kg de peso mediano no Brasil) (Tabela 1 Khair et al. ¹¹¹ e aba "população e peso", peso pelo IBGE).</p>
<p>Emicizumabe (Hemcibra®), uso profilático.</p> <p>Dose de ataque: 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras 4 semanas.</p> <p>Dose de manutenção: 1,5 mg/Kg, uma vez por semana.</p>	<p>Dose de ataque: 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras 4 semanas.</p> <p>Dose de manutenção: 1,5 mg/Kg, uma vez por semana.</p>	<p>Dose validada nos estudos HAVEN e recomendada em bula.</p>

Medicamentos usados no tratamento de pacientes com inibidores

Medicamento	Posologia Profilaxia
CCPa	Manual de hemofilia indica profilaxia com CCPa na dose de 75 U/Kg/dia 3x por semana por no máximo 6 meses ao ano (225 U/kg semanalmente para o ano, dividido por 2 para representar a limitação de dose máxima de 6 meses ao ano)
rFVIIIa	90 mcg/kg/dia
Hemcibra	Dose de ataque: 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras 4 semanas Dose de manutenção: 1,5 mg/Kg, uma vez por semana
Medicamento	Posologia sob-demanda (Tratamento dos Sangramentos)
CCPa	75 U/kg a 100 U/kg, a cada 12h ou 24h (em média, 87,5 U/kg, 1,5 vez ao dia) por 7 dias
rFVIIIa	90 a 120 mcg/kg a cada 2h – 3h inicialmente, aumentando-se gradualmente os intervalos (a cada 4 horas e, depois, a cada 6 horas). Considerou a cada 6 horas = 540/dia até fim do sangramento
Medicamento	Terapia de Indução de Imunotolerância
FVIIIr	Imunotolerância Diferentes doses, segundo a concentração e anticorpos inibidores: 1. Esquema dose baixa, 50 UI/Kg/dia, 3 vezes por semana, para 97% dos pacientes com ≤ 200 UB/mL; 2. esquema de dose alta, 100 UI/kg/dia, diariamente, para os 3% dos pacientes acima de 200 UB/mL. As proporções de utilização dos esquemas de baixa e de alta dose refletem as proporções de títulos de inibidores do FVIII ≤ 200 ou ≥ 200 UB/mL relatadas no relatório perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019 ^{6,20}

CCPa: complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIIa: concentrado de fator VIII ativado recombinante.

18. ANEXO 5. Parâmetros aplicados ao caso-base e nas análises de sensibilidade

Parâmetro	Caso-base	Limite inferior	Limite superior	Tipo de variação	Distribuição para análise probabilística	Referência
Taxa de mortalidade anual padronizada emicizumabe	1,19	1,09	1,29	IC95%	Gama	Darby et al. ¹⁰⁶
Taxa de mortalidade anual padronizada profilaxia	1,19	1,09	1,29	IC95%	Gama	Darby et al. ¹⁰⁶
Taxa de sangramento emi 12+ inib	2,90	1,70	5,00	IC95%	Gama	HAVEN 1 ⁶³
Taxa de sangramento profilaxia 12+ inib	15,70	11,10	22,30	IC95%	Gama	HAVEN 1 ⁶³
Taxa de sangramento emi até 12 inib	0,30	0,17	0,50	IC95%	Gama	HAVEN 2 ⁶⁶
Taxa de sangramento profilaxia até 12 inib	21,10	15,99	27,82	IC95%	Gama	HAVEN 2 ⁶⁶
Taxa de sangramento emi 12+ s/inib	1,50	0,90	2,50	IC95%	Gama	HAVEN 3 ⁶²
Taxa de sangramento profilaxia 12+ s/inib	4,80	3,20	7,10	IC95%	Gama	HAVEN 3 ⁶²
Taxa de sangramento emi até 12 s/inib	1,30	0,60	2,90	IC95%	Gama	HOHOEMI ⁸²
Taxa de sangramento profilaxia até 12 s/inib	4,80	3,20	7,10	IC95%	Gama	HAVEN 3 ⁶²
Utilidade emic sem inibidor	0,90	0,87	0,93	IC95%	Beta	Johnston et al. ⁵⁹
Utilidade profilaxia sem inibidor	0,81	0,78	0,85	IC95%	Beta	Johnston et al. ⁵⁹
Utilidade emic com inibidor	0,90	0,87	0,93	IC95%	Beta	Johnston et al. ⁵⁹
Utilidade profilaxia com inibidor	0,78	0,73	0,82	IC95%	Beta	Johnston et al. ⁵⁹
Proporção emicizumabe profilaxia inibidor	1,0	0,75	1,0	75 a 100%	Uniforme	Arbitrado
Taxa de difusão emicizumabe profilaxia inibidor	1,00	0,80	1,00	±20%	Uniforme	Arbitrado
Probabilidade anual de pacientes com inibidor ir para a TII	0,157	0,126	0,188	±20%	Uniforme	Relatório "Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2019" ⁶
Custos por kg para TII no primeiro ano (R\$)	4620,73	3.696,58	5.544,87	±25%	Distribuição para análise probabilística	Valor calculado a partir de compras públicas e dose/kg
Taxa de mortalidade anual padronizada sob-demanda	2,69	2,37	3,05	IC95%	Gama	Darby et al. ¹⁰⁶
Taxa de sangramento sob-demanda 12+ inib	23,30	12,30	43,90	IC95%	Gama	HAVEN 1 ⁶³
Taxa de sangramento sob-demanda até 12 inib	23,30	12,30	43,90	IC95%	Gama	HAVEN 1 ⁶³
Taxa de sangramento sob-demanda 12+ s/inib	38,20	22,90	63,80	IC95%	Gama	HAVEN 3 ⁶²
Taxa de sangramento sob-demanda até 12 s/inib	38,20	22,90	63,80	IC95%	Gama	HAVEN 3 ⁶²
Utilidade sob-demanda sem inibidor	0,70	0,65	0,76	IC95%	Beta	Johnston et al. ⁵⁹
Utilidade sob-demanda com inibidor	0,70	0,65	0,76	IC95%	Beta	Johnston et al. ⁵⁹

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

19. ANEXO 6. Valores de reembolso SUS e frequência de eventos adversos grau 3 ou mais

Evento adverso	Reembolso SUS	Profilaxia FVIIIr (Advate) ¹¹⁴	Emicizumabe (sem inibidores) ⁶²	Emicizumabe (com inibidores) ⁶³	Profilaxia agentes de <i>bypassing</i> ⁶³	rFVIIa sob-demanda ⁶³
Sangramento muscular/síndrome compartimental	R\$1.442,83 (0406020167 – fasciotomia p/ descompressão)	0%	0%	2,9%	2,9%	0%
Hemartrose/distúrbios musculoesqueléticos/sintomas relacionados a implante ortopédico/trauma	R\$440,09 (0303090316 – tratamento das poliartropatias inflamatórias)	11,54%	3,3%	0%	0%	0%
Necrose cutânea	R\$1.308,97 (0415040035 – debridamento de ulcera/de tecidos desvitalizados)	0%	0%	2,9%	0%	0%
Microangiopatia trombótica	R\$773,38 (0303060247 – tratamento de outras vasculopatias)	0%	0%	2,9%	2,9%	0%
Sepse/infecção	R\$3.161,66 (0303010037 – tratamento de outras doenças bacterianas)	0%	2%	0%	2,9%	0%
Anemia	R\$812,50 (0303020032 – tratamento de anemia aplástica e outras anemias, inclusive pós-hemorrágica)	0%	2,7%	2,9%	0%	0%
Tromboflebite superficial	R\$595,33 (0303060298 – tratamento de trombose venosa profunda, inclui tromboflebites)	0%	0%	2,9%	0%	0%
Hemorragia gastrointestinal	R\$722,62 (0303020067 – tratamento de defeitos da coagulação púrpura e outras afecções hemorrágicas)	0%	0%	0%	2,9%	2,9%
Cardiopatia	R\$1.765,07 (0303060212 – tratamento de insuficiência cardíaca, inclui cardiopatias não especificadas)	0%	0,7%	0%	0%	0%
Distúrbio psiquiátrico	R\$946,60 (0303170093 – tratamento em psiquiatria)	0%	0,7%	0%	0%	0%

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

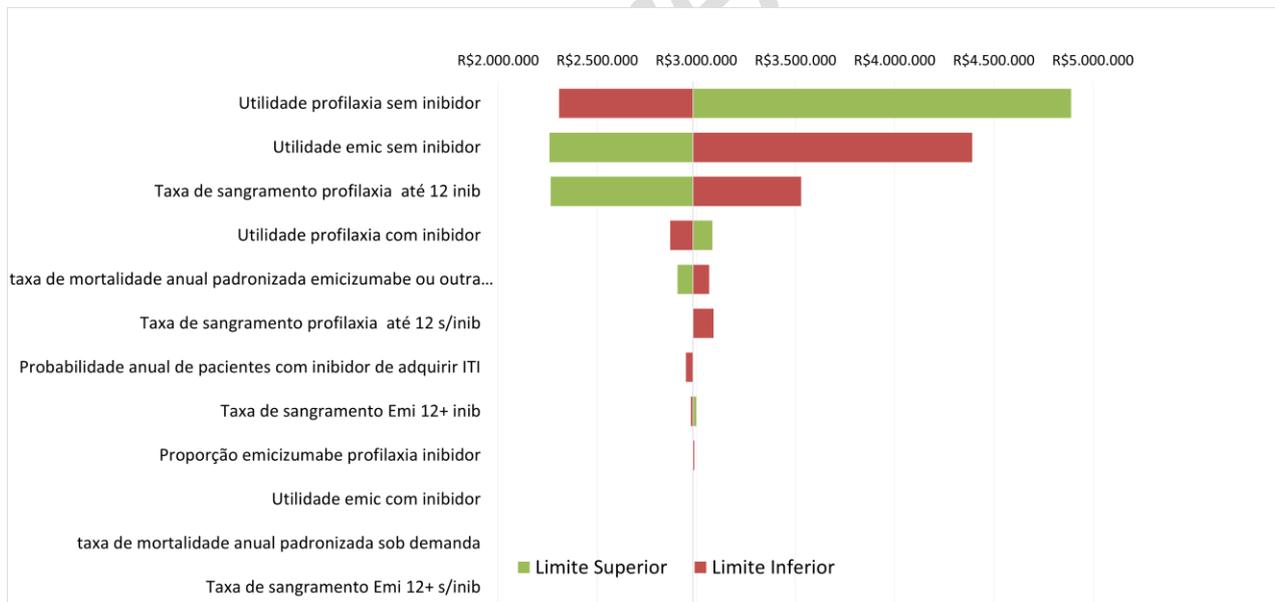
20. ANEXO 7. Resultado do modelo econômico do uso do emicizumabe com desoneração.

Razão de custo incremental para as estratégias em comparação

Cálculo da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), etapa 1, todos os comparadores, ranqueamento por custo total					
Tratamento	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCUI (R\$)
Emicizumabe	R\$16.536.592	R\$2.043.171,72	16,582	3,377	R\$604.972,63
FVIII Sob-demanda	R\$14.493.420	R\$588.682	13,205	-2,495	-R\$235.954,05 (Dominado)
FVIII profilaxia	R\$13.904.738		15,700		
Cálculo da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), etapa 2, somente estratégias não dominadas					
Tratamento	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCUI (R\$)
Emicizumabe	R\$16.536.592	R\$2.631.853,69	16,582	0,882	R\$2.982.624,63
FVIII profilaxia	R\$13.904.738		15,700		

Caso base: horizonte temporal *lifetime*, disponibilizando emicizumabe para pacientes sem inibidores até os 12 anos e pacientes com inibidores somente após falha da terapia de imunotolerância, conforme protocolo vigente, preço de emicizumabe sem impostos R\$ 174,05/mg.

Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de tornado.



21. ANEXO 8. Cenário Alternativo: uso do emicizumabe em pacientes sem inibidores até 12 anos e com inibidores sem restrição de idade

O demandante incluiu também uma proposta alternativa, ampliando o uso do emicizumabe para todas as idades com inibidores e um uso pediátrico para pacientes sem inibidores até 12 anos. Os pressupostos do modelo são os mesmos de cenário base, de modo que todas as limitações apresentadas anteriormente se mantêm. Entre essas, ressalta-se que embora haja uma solicitação de incluir a HA moderada, o modelo econômico não contempla essa condição da doença.

O resultado do modelo, sem considerar a desoneração no preço do emicizumabe está na **Erro! Fonte de referência não encontrada..** A alternativa com o emicizumabe foi mais barata e mais efetiva do que o uso do tratamento com *bypassing*, tanto sobre demanda como em profilaxia sendo dominante em relação as duas alternativas. A estratégia com emicizumabe acumulou 17,753 QALYS contra 15,7 do *bypass* profilático e 13,2 do *by-pass* sob demanda.

Razão de custo incremental para as estratégias em comparação

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
emicizumabe	9.527.755	16,573			
Profilaxia FVIII	14.227.075	15,7	4.459.664	1,054	Dominado
Sob demanda	14.810.046	13,205	233.664	2,495	Dominado

As análises de sensibilidade determinística e probabilística não alteraram o resultado. A estratégia do uso do emicizumabe permaneceu como dominante, sendo que a única variável com potencial para modificar esse resultado foi a proporção de pacientes com inibidores em tratamento com o emicizumabe.

O impacto orçamentário para cinco anos encontra-se na **Erro! Fonte de referência não encontrada..** Nessa condição, a estimativa é um gasto adicional de 1,044 milhões de reais.

Impacto orçamentário da incorporação de emicizumabe para pacientes com hemofilia A moderada e grave (0 a 12 anos) sem desoneração.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
SEM INIBIDORES	R\$233.908.897	R\$254.353.161	R\$297.661.596,	R\$316.423.784,	R\$335.837.272,	R\$1.438.184.714,
COM INIBIDORES	R\$4.520.102,	-R\$74.665.982,	-R\$94.906.099,	-R\$111.717.403,	-R\$117.141.193,	-R\$393.910.576,
Total	R\$238.429.000,	R\$179.687.179,	R\$202.755.497,	R\$204.706.381,	R\$218.696.079,	R\$1.044.274.137



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE **136**