

ALFARURIOCTOCOGUE PEGOL PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A

Brasília – DF

2021



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Alexander Itria- CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - CGITIS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges- CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1. Relação da gravidade do sangramento e o nível de fator de coagulação.....	12
Quadro 2. Tipos de concentrado de Fator de Coagulação (CFC) VIII	15
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 4- Método de busca -PICO.....	21
Quadro 5- AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	22
Quadro 6: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	28
Quadro 7. Preço de alfaoctocogue , alfaruicoctocogue pegol e administração	31
Quadro 8. Medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em pacientes com hemofilia	43
Quadro 9. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científicas, durante consulta pública nº49/2021 ..	51
Quadro 10. Síntese das contribuições da audiência pública.	56

FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos pacientes com hemofilia A segundo faixa-etária no Brasil, de acordo com a faixa etária.	14
Figura 2: Fluxograma da seleção das evidências.....	24
Figura 3: Avaliação do risco de viés do estudo PROLONG-ATE pela ferramenta ROBINS-I.....	25
Figura 4: Avaliação do risco de viés do estudo PROPEL para o desfecho de presença ou ausência de sangramento no segundo semestre do estudo.....	27
Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos	40

TABELAS

Tabela 1: Preço Máximo de Venda ao Governo e Preço Proposto para Incorporação.....	20
Tabela 2: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados	23
Tabela 3: Checklist de Downs e Black para avaliação de ensaios clínicos sem grupo de comparação.....	26
Tabela 4. Custo anual de tratamento para uso em profilaxia	32
Tabela 5. Custo por evento de uso sob demanda.....	32
Tabela 6. Custo por evento de cirurgia em uso em procedimentos médicos	32
Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade – Uso em profilaxia.....	33
Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade - Uso sob demanda.....	33
Tabela 9. Resultado da análise de sensibilidade - Uso em procedimentos médicos.....	33
Tabela 10. <i>Market share</i> proposto – Caso base.....	35
Tabela 11. <i>Market share</i> proposto – Cenário alternativo	36
Tabela 12. Estimativa de consumo de Fator VIII recombinante em Unidades Internacionais.....	36

Tabela 13. Projeção da População em uso	36
Tabela 14. Impacto orçamentário em 5 anos SEM Alfaruriotogue pegol.....	38
Tabela 15. Impacto orçamentário em 5 anos com alfaruriotogue pegol	38
Tabela 16. Resultado do Impacto orçamentário em 5 anos COM Alfaruriotogue pegol	39
Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos	40
Tabela 18. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 49, de acordo com a origem.....	47
Tabela 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 49, no formulário técnico-científico. .	47
Tabela 20. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 49, de acordo com a origem.....	52
Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 49, no formulário de experiência ou opinião.....	52

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos da hemofilia A.....	12
	4.2 Epidemiologia	13
	4.2.1 Dados no Brasil	13
	4.3 Diagnóstico	14
	4.4 Tratamento.....	14
	4.5 Necessidades não atendidas	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
	5.1. Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
	5.2. Avaliação crítica das evidências.....	22
	5.3. Evidência clínica.....	25
	5.3.1. Qualidade metodológica dos estudos.....	25
	5.3.2. Qualidade da evidência	28
	Avaliação da qualidade geral da evidência pela metodologia GRADE	28
	5.3.3. Resultados dos estudos	28
6.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	28
	6.1 Avaliação econômica.....	28
	6.1.1 Desfechos	29
	6.1.2 Perspectiva, Horizonte temporal e taxa de desconto	30
	6.1.3 Custos.....	30
	6.1.4 Posologia	31
	6.1.5 Resultados	31
	6.1.6 Análise de sensibilidade	33
	6.1.7 Considerações sobre a análise econômica	34
	6.2 Impacto orçamentário	35
	6.2.1 Cenários em comparação.....	35
	6.2.2 Market share proposto.....	35
	6.2.3 População e consumo projetados.....	36
	6.2.4 Custos.....	37
	6.2.5 Resultados	37

6.2.6 Considerações sobre a AIO	41
7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	41
7.1 CADTH – Canadá.....	41
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	43
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	46
11. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	46
11.1 Contribuições técnico-científicas	47
11.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	52
11.3 Avaliação global das contribuições	55
12. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	55
13. AUDIÊNCIA PÚBLICA	55
13.1 Perfil dos participantes	56
13.2 Contribuições.....	56
14. DECISÃO	60
15. REFERÊNCIAS	62
Anexo I. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante.....	68
Anexo II. Características, relevância e limitações dos estudos incluídos pelo demandante no dossiê.....	69
Anexo III. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante	74
Anexo IV: Estudos excluídos na íntegra	75
Anexo V: Checklist de Downs e Black	76
Anexo VI: Análise da qualidade geral das evidências - GRADE	85
Anexo VII: Dados de Uso na Análise econômica	87
Anexo VIII: Projeções de uso do Alfaoctocogue e Alfaruriocogue pegol para AIO	90

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 24/12/2020, pela Takeda Pharma Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do alfaruriotocogue (Adynovate®) no tratamento de pacientes com hemofilia A, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: alfaruriotocogue pegol (Adynovate®)

Indicação: Profilaxia, tratamento e controle sobre demanda e perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Contexto: A hemofilia A é uma doença hemorrágica causada por mutações nos genes do fator VIII (FVIII), que participa da via intrínseca da coagulação sanguínea. De acordo com os dados preliminares do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019, fornecidos por ofício do Ministério da Saúde e disponível no site da Federação Brasileira de Hemofilia, a estimativa de prevalência de hemofilia A nesse ano foi de 1 por 10.000 indivíduos do sexo masculino, com registro de 10.821 indivíduos com hemofilia A no país, sendo cerca de 98% do sexo masculino. O tratamento da hemofilia A no Brasil é baseado na reposição do FVIII deficiente por infusão intravenosa de concentrados de fator de coagulação (CFCs) derivados do plasma ou recombinantes. Esses medicamentos são utilizados sob a forma de tratamento sob demanda (nos episódios de sangramento) ou de maneira profilática e são a terapia de escolha para a Hemofilia A grave e moderada. Na hemofilia A leve, são utilizados o acetato de desmopressina e agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido epsilon-aminocaproico, para o tratamento dos episódios hemorrágicos

Pergunta: “O uso alfaruriotocogue pegol é eficaz/efetivo e seguro no tratamento de hemofilia A, quando comparado às opções atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde?”

Evidências científicas: O uso de alfaruriotocogue pegol para o tratamento de hemofilia A foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foram incluídas 11 publicações referentes a quatro ensaios clínicos (estudos BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PROLONG-ATE, PEDIATRIC e BAX 855 Surgery Study), uma análise agregada de segurança dos estudos clínicos, uma extensão em longo prazo dos estudos clínicos e três estudos observacionais retrospectivos. Os resultados dos ensaios clínicos mostraram que a profilaxia com alfaruriotocogue pegol foi eficaz no uso episódico (sob demanda) e profilaxia de episódios de sangramento em pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A grave e previamente tratados com FVIII. A eficácia na profilaxia de episódios de sangramento foi observada também no uso perioperatório de cirurgias de grande porte ou menores, principalmente artroplastias. Tais resultados foram mantidos em longo prazo, com redução contínua da ABR após o seguimento médio de dois anos. A comparação entre o alfaruriotocogue pegol e sua molécula original, o alfaotocogue, mostrou que o tempo de vida é aumentado em 40% a 50%, o que permite seu uso três vezes por semana em vez de duas na profilaxia.

Avaliação econômica: Realizado estudo de custo-minimização, comparou o valor de alfaotocogue e alfaruriotocogue pegol, assim o modelo considerou o custo anual de tratamento de hemofilia A, analisando as principais modalidades de tratamento conforme Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, em linha com as bulas dos produtos (): 3 cenários, tratamento profilático, sob demanda e perioperatório. Custo anual de tratamento para uso em profilaxia se mostrou mais econômico em R\$2.032,80, Custo por evento de uso sob demanda mais econômico em R\$ 362,82, Custo por evento de cirurgia em uso em procedimentos médicos mais econômico em R\$ 497,72.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A presente análise comparou o cenário atual do SUS com um cenário em que o alfaruriotocogue pegol é incorporado para o tratamento de pacientes com hemofilia A. Atualmente a reposição de fator VIII no SUS é realizada através do fator VIII plasmático e fator VIII recombinante de meia-vida padrão. Considerando somente uso em profilaxia, a incorporação de alfaruriotocogue pegol pelo Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em uma redução de custos de R\$ 4.516.076,91 no cenário base e de R\$ 9.136.792,40 no cenário alternativo. Para o cenário considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos, somou-se o impacto orçamentário dessas modalidades de tratamento. Com base nesses resultados, observa-se que alfaruriotocogue pegol também resultou em uma redução de custo, com uma redução de impacto orçamentário equivalente a R\$ 8.868.842,10 no cenário base e R\$ 17.943.230,31 no cenário alternativo. Na somatória de todos os cenários, o resultado foi de R\$ 1.145.190,44 no primeiro ano e R\$ 8.868.842,10 acumulado em 5 anos

Experiência Internacional: Tecnologia ainda não foi avaliada por agências internacionais consultadas, seu uso é recente.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em

pacientes com hemofilia A. Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Detectaram-se quatro medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: O Mim-8, O fitusiran, os anticorpos monoclonais IgG4 concizumabe e marstacimab. Além dos potenciais medicamentos estão em fase 3 de desenvolvimento clínico os fatores VIII recombinantes: FRSW-107, SCT-800 e efanesoctocog alfa (BIVV001). Além desses, foram registrados, em outros países, os fatores VIII recombinantes damoctocog alfa pegol (Japão, 2019); lonoctocog alfa (EUA, 2016) e turoctocog alfa pegol (Alemanha e Suíça, 2019).

Considerações finais: Aparentemente o e alfaruriocotocogue pegol diante do alfaoctocogue apresenta uma série de evidências que deixam o entendimento em ser uma tecnologia com eficácia. Há determinadas incertezas nos modelos econômicos, como por exemplo a ausência de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade, assim como nos modelos de impacto orçamentário, que apesar de se mostrar econômico, em grande parte pelo valor de oferta de sua tecnologia, também demonstra incerteza, pelo uso de uma população e seu peso médio, obtido por medidas estatísticas simples. Há que se ressaltar, que o demandante realizou análises de sensibilidade suficientes, mas que ainda assim, o modelo está subestimado.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, no dia 12 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do Alfaruriocotocogue Pegol para a profilaxia, tratamento e controle sob demanda e tratamento perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A. A evidência apresentou incertezas importantes quanto a eficácia e segurança da tecnologia e, além disso, foi identificada dificuldade em captar a população indicada para seu uso e as estimativas de dosagens de UI. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Especificamente na consulta pública, houveram 354 contribuições, das quais 55 eram de opinião técnico-científicas e 299 relatos de experiências ou de opinião, sendo que em 98% dos casos, contrárias com a decisão inicial da Conitec. No que tange as contribuições técnico-científicas, excluídas aquelas em branco ou desprovidas de teor científico, restaram 6 contribuições. No relato do fabricante apresentou-se novos cálculos de impacto orçamentário, uma vez que a tecnologia comparada teve elevação de preço passando de R\$1,08 para R\$1,37. A atenuação do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 289.256.005 até R\$ 605.282.163 conforme cenário.

Recomendação final da Conitec: Os membros do plenário, presentes na 101ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de setembro de 2021, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do alfaruriocotocogue pegol para tratamento de profilaxia, sob demanda e perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A, conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 665/2021.

Audiência pública: A finalidade da audiência pública foi ouvir a sociedade sobre a proposta de incorporação do alfadamoctocogue pegol e o alfaruriocotocogue pegol, ambas tecnologias com indicação para o tratamento da Hemofilia A, e recepcionar contribuições, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde.

Decisão: Incorporar o alfaruriocotocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 10, publicada no Diário Oficial da União nº 31, seção 1, página 71, em 14 de fevereiro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos da hemofilia A

A hemofilia A é uma doença hemorrágica causada por mutações nos genes do fator VIII (FVIII), que participa da via intrínseca da coagulação sanguínea (1). Tais mutações reduzem e retardam a formação de trombina, comprometendo a formação de coágulos e resultando na diátese hemorrágica (2). Os genes do FVIII localizam-se no cromossomo X, de forma que as hemofilias são transmitidas de mães portadoras da mutação aos filhos do sexo masculino. Entretanto, cerca de 30% dos casos ocorrem devido à mutação esporádica na mãe ou no próprio indivíduo afetado (3). A prevalência estimada da hemofilia A é de 1 em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino, sendo considerada uma doença rara (1,3).

De acordo com os níveis plasmáticos do FVIII, a doença pode ser classificada grave, moderada ou leve (Quadro 1). Indivíduos com hemofilia A apresentam, na grande maioria das vezes, episódios de sangramento que afetam tecidos moles, articulações e músculos (1,2). O risco de hemorragia depende principalmente da gravidade da deficiência do fator de coagulação e da idade do paciente. A principal e mais precoce complicação em neonatos é a hemorragia intracraniana, que ocorre em 1–4% dos casos e pode resultar em sequelas neurológicas permanentes. Outra complicação é o sangramento após procedimentos cirúrgicos, que ocorre em indivíduos afetados por todas as gravidades de hemofilia (2).

Quadro 1. Relação da gravidade do sangramento e o nível de fator de coagulação.

Gravidade	Nível de fator de coagulação	Episódios de sangramento
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderada	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos

Fonte: Manual de Hemofilia 2ed (2015) (3)

Na hemofilia grave (cerca de 50% dos casos), a hemorragia muscular espontânea ocorre na parte inferior das pernas, nádegas, músculo iliopsoas e antebraços. Outra manifestação comum em casos graves é o sangramento intra-articular espontâneo (hemartrose), principalmente nos tornozelos, cotovelos e joelhos. A frequência desses últimos aumenta com a idade, variando de 21% de todos os sangramentos em crianças de 1 a 6 anos, para 50% nas crianças de 10 a 17 anos; e 60% em adultos até 65 anos. Hemorragias recorrentes na mesma articulação causam inflamação do tecido

sinovial, com dano progressivo do tecido e o desenvolvimento de artropatia hemofílica, deformidade articular crônica, dor, artropatia muscular e comprometimento funcional (2). O cuidado integral deve promover saúde física, bem-estar psicossocial e qualidade de vida para os indivíduos com a doença, além de reduzir a morbidade e mortalidade dos mesmos (4). A proteína do FVIII tem sido utilizada há décadas como o padrão de tratamento de hemofilia A, como fator de substituição da coagulação, sendo eficaz para o tratamento e profilaxia de episódios de sangramento, preservação da função articular e auxílio em procedimentos cirúrgicos (5).

4.2 Epidemiologia

Os relatórios da *Annual Global Survey da World Federation of Haemophilia (WFH)* dos últimos 20 anos (1999-2018) relataram um aumento contínuo no número de pacientes identificados com hemofilia A. Em 1999, havia 53.864 registros de indivíduos com hemofilia A mundialmente e, em 2018, esse número mais que triplicou ($n=173.711$) (6). Segundo uma meta-análise de registros nacionais conduzida em 2019, a prevalência estimada de hemofilia A (todas as gravidades) é de 17.1 por 100.000 homens e, a de hemofilia A grave, de 6 por 100.000 homens (7).

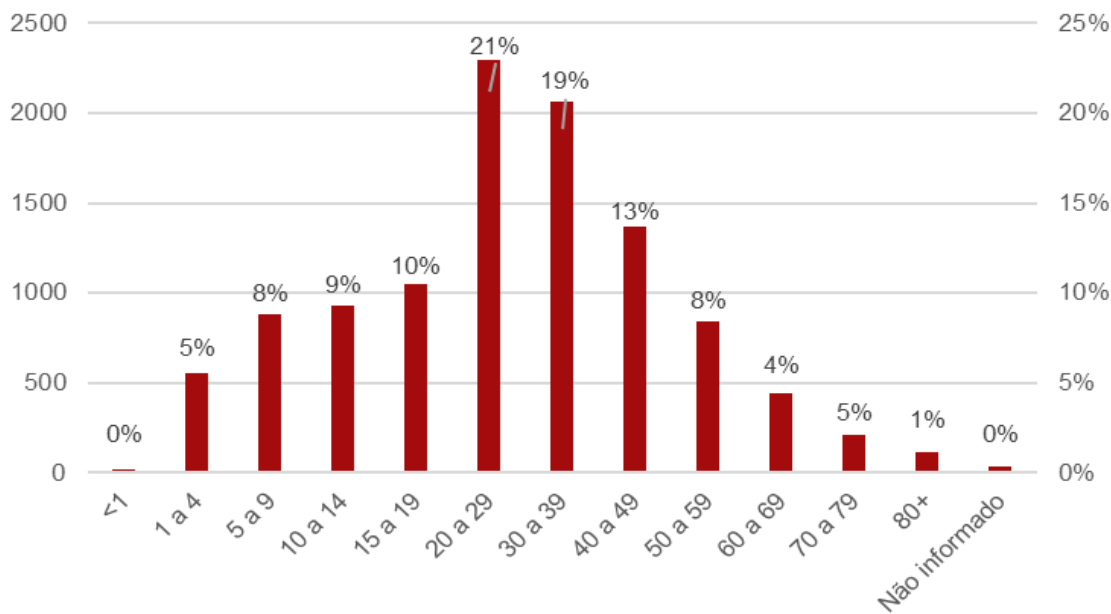
4.2.1 Dados no Brasil

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015, todos os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias devem estar registrados em um Centro de Tratamento de Hemofilia e serem cadastrados no registro nacional das coagulopatias hereditárias, o Hemovida Web-Coagulopatias, desenvolvido e gerenciado pelo Ministério da Saúde (3). A partir dos dados desse sistema são elaborados relatórios periódicos sobre o perfil dos pacientes brasileiros.

De acordo com os dados preliminares do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019, fornecidos por ofício do Ministério da Saúde e disponível no site da Federação Brasileira de Hemofilia, a estimativa de prevalência de hemofilia A nesse ano foi de 1 por 10.000 indivíduos do sexo masculino, com registro de 10.821 indivíduos com hemofilia A no país, sendo cerca de 98% do sexo masculino, consistente com o último Perfil das Coagulopatias Hereditárias publicado pelo Ministério da Saúde em 2016 (8,9). Algumas das unidades da federação apresentaram prevalência superior a essa última, como o Distrito Federal, Alagoas, Pernambuco, Amazonas, Rio de Janeiro, Paraná, dentre outros; enquanto que estados como Maranhão, Rondônia, Roraima e Tocantins apresentaram valores inferiores (9). Dados da *Annual Global Survey da WFH* revelam que em 2019 o Brasil apresentava a terceira maior população com hemofilia A dentre os 115 países participantes da pesquisa (10).

Com relação à idade, os dados preliminares de 2019 revelam o pico de prevalência entre 20 e 39 anos de idade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (8). Quanto à gravidade da hemofilia A, em 2019 pouco mais de 35% dos pacientes apresentam a forma grave. É importante ressaltar a alta frequência de pacientes sem informação sobre a gravidade (21,97%) (8).

Figura 1. Distribuição dos pacientes com hemofilia A segundo faixa-etária no Brasil, de acordo com a faixa etária.



Fonte: Elaboração própria com dados da prévia do Perfil das Coagulopatias Hereditárias de 2019 (8)

4.3 Diagnóstico

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015 e a diretriz de 2020 da WFH, deve-se suspeitar de hemofilia em indivíduos que apresentam histórico de desenvolvimento fácil de hematomas; sangramento "espontâneo" sem razão aparente ou conhecida, principalmente nas articulações, músculos e tecidos moles; e sangramento excessivo após trauma ou cirurgia (4). É importante ressaltar que embora o histórico familiar seja importante para a suspeita, em até 30% dos casos pode não haver histórico de hemofilia na família (3). Em caso de suspeita, devem ser realizados testes de triagem.

4.4 Tratamento

O tratamento da hemofilia A no Brasil é baseado na reposição do FVIII deficiente por infusão intravenosa de concentrados de fator de coagulação (CFCs) derivados do plasma ou recombinantes (12). Esses medicamentos são utilizados sob a forma de tratamento sob demanda (nos episódios de sangramento) ou de maneira profilática e são a terapia de escolha para a Hemofilia A grave e moderada. Na hemofilia A leve são utilizados o acetato de desmopressina e agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido epsilon-aminocaproico, para o tratamento dos episódios hemorrágicos (3).

Entre 10% a 30% dos pacientes com hemofilia A podem desenvolver inibidores, isto é, anticorpos da classe IgG contra o fator VIII infundido (aloanticorpo) capazes de inibir a atividade coagulante do fator VIII. Pacientes com alto título

de inibidores apresentam falta de resposta a tratamento habitual ou aumento dos sintomas de hemofilia e são pacientes de difícil controle, os quais o Fator VIII na sua forma de reposição não passa a ser mais uma opção de tratamento. Nesta situação (desenvolvimento de inibidores), o procedimento de imunotolerância (ITI) é a única alternativa comprovadamente eficaz (13) para a erradicação do inibidor, sendo norteadas pelo Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para pacientes com Hemofilia A e inibidor, de 2015 (14). O tratamento de episódios de sangramento nesses pacientes é regido pelo Manual Técnico: Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. Os produtos disponíveis são o acetato de desmopressina; FVIII (utilizado em altas doses); concentrado de complexo protrombínico e concentrado de complexo protrombínico ativado; e fator VII ativado recombinante (15).

O cuidado integral aos pacientes com hemofilia e demais coagulopatias hereditárias é gerenciado pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, que dá as diretrizes para o funcionamento dos Centros de Tratamento de Hemofilia. Nesses estabelecimentos, o paciente com hemofilia A recebe a reposição do fator de coagulação VIII em forma de concentrado, e demais medicamentos utilizados no tratamento. A gestão dos medicamentos para tratamento de doenças hematológicas ocorre no âmbito do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. A gestão no nível federal desse componente é realizada pela Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos, que realiza o planejamento e programação, organiza a aquisição centralizada e a distribuição dos medicamentos (16). Os CFCs são distribuídos diretamente aos Centros de Tratamento de Hemofilia.

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, de 2015, estão disponíveis concentrados de FVIII derivados do plasma (hemoderivados) e recombinantes. Os tipos de CFC VIII são apresentados no Quadro 2 (3).

Quadro 2. Tipos de concentrado de Fator de Coagulação (CFC) VIII

CFC	Definição
Hemoderivados	
1ª geração / Pureza intermediária	Contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série
2ª geração / Alta pureza	Contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à separação por cromatografia
3ª geração / Ultra-alta pureza	Produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. Atividade de 3.000 UI/ mg de proteínas (a mesma concentração dos fatores recombinantes).
Recombinantes	

Produtos de 1ª geração	Há adição de albumina humana para estabilização do produto
Produtos de 2ª geração	Não contêm albumina e são estabilizados com sucrose ou outro tipo de glucose, portanto não possuem proteína humana em sua formulação final, mas podendo haver componentes biológicos (animal ou humano) durante o processo de produção
Produtos de 3ª geração	Esse produto é isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais

Fonte: Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (2015) (3)

4.5 Necessidades não atendidas

O tratamento de hemofilia A no SUS é atualmente realizado pela infusão de FVIII derivado do plasma ou recombinante de meia-vida padrão. Como em toda a farmacoterapia, a adesão ao tratamento é fundamental para que os benefícios esperados sejam alcançados. Na hemofilia grave, por exemplo, a adesão sustentada à terapia de reposição de fator é necessária para prevenir o sangramento espontâneo devido à meia-vida relativamente curta dos FVIII atualmente disponíveis (27). A adesão sustentada à terapia também está relacionada a diminuição do número sangramentos articulares, dor, e absenteísmo escolar e laboral (28,29). Estudo realizado especificamente com crianças revelou que boa adesão ao tratamento está relacionada à melhor qualidade de vida (30). Em geral, considera-se uma adesão excelente ao tratamento como a administração de pelo menos 75% -80% das doses/medicamentos prescritos (31–35).

Existem vários tipos de barreiras à adesão relacionadas ao paciente, à doença, ao tratamento, ao sistema de saúde e/ou a variáveis socioeconômicas. Um dos fatores importantes para a adesão ao tratamento é o esquema posológico (28). A meia-vida dos CFC atualmente disponíveis varia em torno de 08 a 12 horas (3,43,44), requerendo infusões semanais frequentes a cada dois ou três dias para manter o nível mínimo de FVIII de pelo menos 1%. Os fatores de coagulação de meia-vida estendida, que necessitam de infusões menos frequentes, podem melhorar a adesão (28). Desta forma, a disponibilização de produtos FVIII com meia-vida prolongada ofereceria opções terapêuticas adicionais para os indivíduos com hemofilia A, permitindo uma redução na frequência de infusões profiláticas com potencial de melhorar a adesão ao tratamento.

A adesão (influenciada dentre outras causas, pela dificuldade de acesso venoso, não adesão à profilaxia, ausência de motivação, entre outras) é de crítica importância para o tratamento profilático em pacientes com hemofilia, pois quando a profilaxia é realizada e de modo adequado há redução dos sangramentos articulares e outras hemorragias, diminuindo o risco de lesão articular (29,30,35). Neste cenário, o Adynovate® (alfaruriotocogue pegol) foi proposto como uma forma PEGuilada de um fator anti-hemofílico recombinante de terceira geração (alfaotocogue – Advate®), visando reduzir o número de infusões semanais necessárias para o tratamento de indivíduos com hemofilia A (45). Aliado a isso,

a personalização do tratamento tem o potencial de melhorar a efetividade e a experiência do paciente com o tratamento. Para isso o representante (Takeda) possui o dispositivo MyPKFit, que pode mapear a farmacocinética dos pacientes em tratamento com Adynovate[®], suportando a individualização no tratamento da Hemofilia A. A Takeda já disponibiliza gratuitamente o MyPKFit para o tratamento com Advate[®].

Propõe-se a incorporação do alfaruiotocogue pegol para profilaxia, tratamento e controle sob demanda e tratamento perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	alfaruiotocogue pegol
Nome comercial	Adynovate®
Apresentação	Pó liofilizado em frascos de uso único contendo 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI. As apresentações de 250, 500, 750, 1000 e 1500 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 2 mL e as apresentações de 2000 e 3000 UI são acompanhadas de diluente (água para injetáveis) de 5 mL. Contém um sistema de reconstituição BAXJECT III. Contém um kit para uso exclusivo na administração de ADYNOVATE: 1 escalpe para infusão, 1 seringa descartável, 2 lenços com álcool e 2 curativos adesivos.
Detentor do registro	Takeda Pharma Ltda.
Fabricante	Baxalta Manufacturing Sàrl. Route de Pierre-à-Bot 111 . CH-2000 Neuchâtel, Suíça
Indicação aprovada na Anvisa	Fator anti-hemofílico humano indicado para crianças e adultos com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) para tratamento e controle por demanda de episódios de hemorragia, tratamento perioperatório, profilaxia de rotina para reduzir a frequência de episódios de hemorragia.
Indicação proposta	Propõe-se a incorporação do alfaruiotocogue pegol para profilaxia, tratamento e controle sob demanda e tratamento perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A.
Posologia e Forma de Administração	Profilaxia: Administrar 40-50 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente. Tratamento por demanda e controle de episódios de hemorragia: conforme bula. Tratamento perioperatório: conforme bula.
Preços unitários propostos	R\$ 1,01

Fonte: Bula do medicamento Adynovate® aprovada pela Anvisa.

Contraindicações: O medicamento é contraindicado para pacientes que já apresentaram reação anafilática anterior ao Adynovate®, à molécula original (Advate®), à proteína de camundongo ou hamster ou aos excipientes de Adynovate®.

Cuidados e Precauções:

Reações de Hipersensibilidade: Reações de hipersensibilidade são possíveis com Adynovate. Reações de hipersensibilidade do tipo alérgicas, incluindo anafilaxia, foram relatadas com outros produtos de fator VIII anti-hemofílico recombinante, incluindo alfaotocogue. Sinais precoces de reações de hipersensibilidade que podem progredir para anafilaxia podem incluir angioedema, pressão no peito, dispneia, sibilos, urticária e prurido. Interrompa a administração imediatamente e inicie tratamento adequado se ocorrerem reações de hipersensibilidade.

Anticorpos Neutralizantes: A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) ao fator VIII pode ocorrer após a administração de ADYNOVATE. Monitore os pacientes regularmente em relação ao desenvolvimento de inibidores de

fator VIII através de observações clínicas adequadas e testes laboratoriais. Realize um ensaio que meça a concentração de inibidor de fator VIII se o nível de fator VIII no plasma deixar de aumentar, conforme esperado, ou se a hemorragia não for controlada com a dose adequada.

Testes Laboratoriais de Monitoramento: •Monitore a atividade de fator VIII no plasma realizando ensaio de coagulação de um estágio validado para confirmar se os níveis adequados de fator VIII foram alcançados e mantidos [vide Posologia e Modo de Usar].

•Monitore o desenvolvimento de inibidores ao fator VIII. Realize o ensaio Bethesda de inibidor para determinar se o inibidor de fator VIII está presente. Se os níveis plasmáticos de atividade de fator VIII não forem alcançados, ou se a hemorragia não for controlada com a dose esperada de ADYNOVATE, utilize Unidades Bethesda (UB) para determinar níveis de inibidor.

Gestação: Não há dados com uso de ADYNOVATE em mulheres gestantes para informar um risco associado ao medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: Não há informações referentes à presença de ADYNOVATE em leite humano, o efeito no lactente, ou os efeitos na produção de leite.

Uso Pediátrico: Estudos de segurança e eficácia foram realizados em 91 pacientes pediátricos tratados previamente com idade de 1 ano a < 18 anos, que receberam pelo menos uma dose de ADYNOVATE como parte de profilaxia de rotina, tratamento por demanda de episódios de hemorragia, ou tratamento perioperatório. Indivíduos adolescentes com idade de 12 a < 18 anos (n = 25) foram admitidos no estudo clínico de segurança e eficácia de adultos e adolescentes, e indivíduos com < 12 anos de idade (n = 66) foram admitidos em um estudo clínico pediátrico. A segurança e eficácia de ADYNOVATE em profilaxia de rotina e no tratamento de episódios de hemorragia foram comparáveis entre crianças e adultos. [vide Resultados de Eficácia].

Estudos de farmacocinética em crianças (< 12 anos) demonstraram maior clearance, uma meia-vida menor e recuperação suplementar de fator VIII menor comparado a adultos. Devido ao clearance (com base no peso corporal por kg) ter sido demonstrado maior em crianças (< 12 anos), o ajuste de dose ou administração mais frequente com base no peso corporal por kg pode ser necessário nesta população. [vide Características Farmacológicas].

Eventos cardiovasculares: Nos pacientes com fatores de risco cardiovascular existente, a terapia de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter durante o tratamento: Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o CVAD, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local de aplicação do cateter. **Eventos adversos:** As reações adversas mais comuns ($\geq 1\%$ de indivíduos) relatadas nos estudos clínicos foram cefaleia e náusea.

5.1 Preço proposto para incorporação

Dentre as apresentações/registros, o valor unitário do frasco será proporcional à quantidade de UI contida no mesmo. Assim sendo, apresentamos uma proposta de preço única, por unidade internacional – UI.

Tabela 1: Preço Máximo de Venda ao Governo e Preço Proposto para Incorporação.

Adynovate® Alfaruriotogue Pegol	Unidade de medida	PMVG (R\$) ICMS 18%*	Preço Proposto(R\$) Desonerado ICMS
Concentrado de fator de coagulação, fator VIII recombinante peguilado, meia-vida estendida, forma farmacêutica pó liofilizado para solução injetável.	Unidade Internacional (UI)	R\$ 2,81	R\$ 1,01

* Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 12/04/2021. Acessado em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

No preço proposto para incorporação estão incluídas todas as despesas ordinárias diretas e indiretas decorrentes da execução contratual, inclusive tributos e/ou impostos, encargos sociais, trabalhistas, previdenciários, fiscais e comerciais incidentes, taxa de administração, frete, seguro e outros necessários ao cumprimento integral da contratação.

O Adynovate® consta na Lista Positiva do Ministério da Fazenda. Assim sendo, não incide PIS/COFINS. Além disso, conforme proposta do fabricante, se incorporado, o medicamento será importado exclusivamente para o atendimento do Ministério da Saúde, de modo que não incidirá ICMS.

Em cumprimento à via de acesso estabelecida para fatores de coagulação, ainda não foi efetuada nenhuma venda do medicamento no país, não havendo, portanto, histórico de preço praticado no Brasil, seja em compra pública ou privada.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do alfaruriotocogue-pegol, para profilaxia, tratamento e controle sob demanda e tratamento perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

5.1. Evidências apresentadas pelo demandante

Quadro 4- Método de busca -PICO

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com hemofilia A
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	alfaruriotocogue pegol
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Fator VIII recombinante, Fator VIII concentrado preparado de plasma humano, sem comparador
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Eficácia, Efetividade, Segurança e Qualidade de Vida
S	Tipo de estudo (<i>study design</i>)	Ensaios clínicos (fase I, II ou III) e estudos observacionais longitudinais.

Apresenta o demandante com o intuito de tornar a revisão científica transparente e consistente, que inicialmente, foi formulada uma pergunta PICO para nortear a revisão sistemática da literatura que incluiu os comparadores de alfaruriotocogue pegol atualmente disponíveis no SUS, ou seja, os CFC VIII de meia-vida padrão disponíveis, a fim de seguir as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. Entretanto, nenhum estudo foi identificado. Dessa forma, a pergunta PICO foi reestruturada para possibilitar a inclusão de estudos sem comparador, como se segue:

Pergunta: “O uso alfaruriotocogue pegol é eficaz/efetivo e seguro no tratamento de hemofilia A, quando comparado às opções atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde?”

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados:

- Estudos que avaliaram pacientes com hemofilia A;
- Estudos que avaliaram o tratamento com alfaruriotocogue pegol nesses pacientes;
- Estudos que avaliaram desfechos de eficácia, efetividade, qualidade de vida e segurança;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados como artigos revisados por pares

Buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *The Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), buscas complementares foram conduzidas em bases de congressos e de sociedades, como *World Federation of Hemophilia* (WFH), Associação

Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*; no *clinicaltrials.gov* e em lista de referências de estudos relevantes.

Os dados referentes a autor, ano, desenho de estudo, grupos de tratamento, amostra, resultados, limitações e conclusão foram extraídos dos estudos incluídos, e organizados em forma de textos e tabelas. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada pela utilizando a ferramenta ROBINS-I (“Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions”), própria para estudos de intervenção nos quais a alocação para os grupos de comparação não foi aleatória (58) para estudos não-randomizados. A avaliação do nível das evidências foi realizada pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (59).

Quarenta e seis estudos foram inicialmente identificados nas bases de dados eletrônicas e 10 estudos foram identificados em fontes complementares. Posteriormente, 29 publicações não elegíveis após a primeira triagem (leitura do título/resumo) foram excluídas, assim como seis referências duplicadas. Vinte e um artigos foram submetidos à análise do texto completo, sendo 10 excluídos por não se enquadrarem à PICO ou serem abstracts de estudos já publicados na íntegra. Por fim, 11 publicações referentes a quatro ensaios clínicos (estudos BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PROLONG-ATE, PEDIATRIC e BAX 855 Surgery Study), uma análise agregada de segurança dos estudos clínicos, uma extensão em longo prazo dos estudos clínicos e três estudos observacionais retrospectivos foram selecionados para a análise qualitativa.

5.2. Avaliação crítica das evidências

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante foi considerada adequada a pergunta PICO, a estratégia de busca realizada, os critérios de elegibilidade definidos, a seleção dos estudos, além da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou 21 referências, nos quais 11 foram avaliadas e as demais justificadas conforme quadro 6.

Quadro 5- AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
1. Windyga et al., 2020 (93)		Estudo PROPEL – resumo
2. Batt et al., 2019 (95)		Intervenção fora da PICO
3. Klamroth et al., 2019a (94)		Estudo PROPEL – resumo
4. Klamroth et al., 2019b (71)		Estudo PROPEL – resumo
5. Iorio et al., 2017 (96)		Intervenção fora da PICO
6. Brand et al., 2016 (97)		Resultados interinos de Gruppo et al., 2019. Resultados mais atualizados já publicados na íntegra
7. Horling et al., 2016 (98)		Abstract da análise agregada- Resultados já incluídos na íntegra
8. Konkle et al., 2016 (99)		Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra

9. Manco-Johnson et al., 2015 (100)		Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra
10. Ma et al., 2015 (101)		Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra
1. Konkle et al., 2015 (45);	X	
2. Epstein et al., 2015 (60);	X	
3. Nogami et al., 2017 (61);	X	
4. You et al., 2019 (62)	X	
5. Mullins et al., 2017 (63)	X	
6. Gruppo et al., 2019 (64)	X	
7. Prener et al., 2016 (65)	X	
8. Chowdary et al., 2020 (66)	X	
9. Aledort et al, 2020 (67)	X	
10. Brennan et al, 2020 (68)	X	
11. Dunn et al. 2018 (69)	X	

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante.

Na nova busca 46 (quarenta e seis) estudos foram identificados nas bases de dados eletrônicas. Entretanto 29 publicações não elegíveis após a primeira triagem (leitura do título/resumo) foram excluídas, assim como seis referências duplicadas.

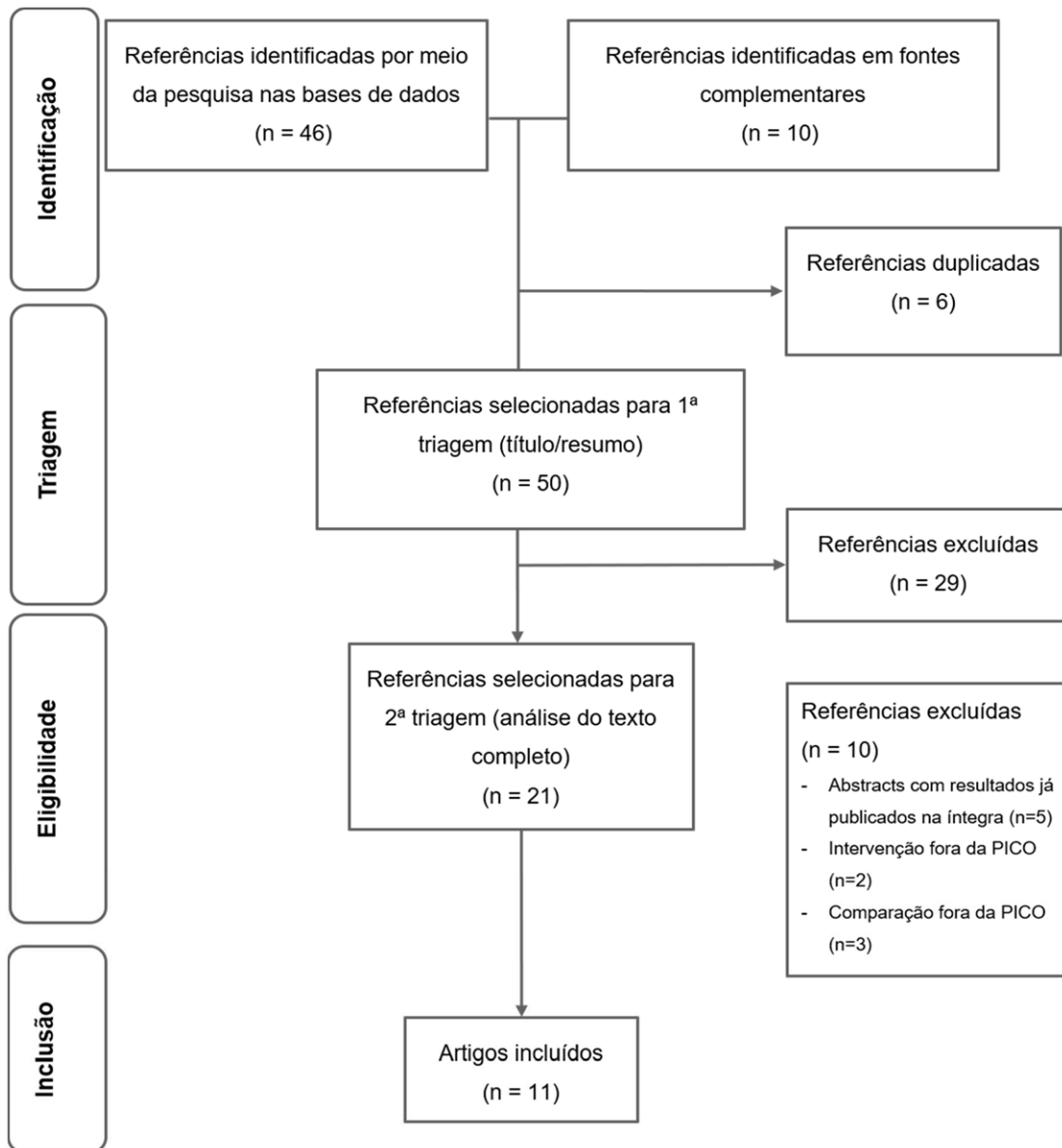
Tabela 2: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados

Base	Estratégia	Resultado	
Pubmed	Intervenção #1	"bax 855"[Supplementary Concept] OR "bax 855"[All Fields] OR "Rurioctocog alfa pegol"[All Fields] OR "ADYNOVI"[All Fields] OR "ADYNOVATE"[All Fields] OR "(2S)-2-amino-6-(4-(1,3-bis(2-methoxyethylcarbamoyloxy)propan-2-yloxy)butanoylamino)hexanoic acid "[All Fields]	24
Lilacs	Intervenção #2	tw:(("bax 855" OR "Rurioctocog alfa pegol" OR "ADYNOVI" OR "ADYNOVATE"))	0
Cochrane	Intervenção #3	bax 855	19
	Intervenção #4	Rurioctocog alfa pegol	8
	Intervenção #5	ADYNOVI	4
	Intervenção #6	ADYNOVATE	1
	(#3 OR #4 OR #5 OR #6)		22
CRD	Intervenção#8	(bax 855 OR Rurioctocog alfa pegol OR ADYNOVI OR ADYNOVATE)	0
Total			46

Vinte e um artigos foram submetidos à análise do texto completo, sendo 10 excluídos por não se enquadrarem à PICO ou serem abstracts de estudos já publicados na íntegra. Por fim, 11 publicações referentes a quatro ensaios clínicos

(estudos BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PROLONG-ATE, PEDIATRIC e BAX 855 Surgery Study), uma análise agregada de segurança dos estudos clínicos, uma extensão em longo prazo dos estudos clínicos e três estudos observacionais retrospectivos foram selecionados para a análise qualitativa

Figura 2: Fluxograma da seleção das evidências



Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

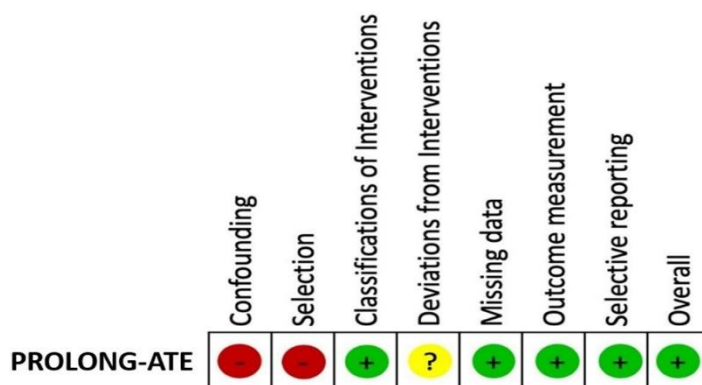
5.3. Evidência clínica

5.3.1. Qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada utilizando a ferramenta ROBINS-I (“Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions”), própria para estudos de intervenção nos quais a alocação para os grupos de comparação não foi aleatória ; e o checklist desenvolvido por Downs e Black para ensaios clínicos de braço único , escolhido segundo recomendação de acordo com o Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme . A ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane foi utilizada para o ensaio clínico randomizado .

O único estudo com braço de comparação foi o PROLONG-ATE. Esse estudo comparou um grupo que utilizou alfaruriotocogue pegol sob demanda a um grupo que utilizou alfaruriotocogue pegol de maneira profilática. Esse estudo foi considerado de alta qualidade metodológica, uma vez que foi considerado que apresenta baixo risco de viés para a classificação das intervenções, dados faltantes, avaliação dos desfechos, e relato seletivo de desfechos (Figura 3).

Figura 3: Avaliação do risco de viés do estudo PROLONG-ATE pela ferramenta ROBINS-I



Os demais estudos de intervenção de braço único, BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PEDIATRIC, BAX 855 Surgery Study e CONTINUATION, foram avaliados segundo o checklist desenvolvido por Downs e Black . Esses autores elaboraram 27 perguntas as quais foram respondidas com sim, não, incerto ou não aplicável. Quando a resposta é sim o estudo recebe um ou dois pontos. A escala vai de 0 a 28 e quanto mais alta a pontuação final, maior a qualidade do estudo. Os estudos foram avaliados quanto a: qualidade dos relatos (10 itens); validade externa (3 itens); viés (7 itens); e confundimento (6 itens). Os estudos marcaram 12 a 17 pontos.

A questão do estudo foi claramente declarada e bem definida, com medidas de desfecho adequadas em todos os estudos incluídos. A intervenção foi claramente definida e os eventos adversos relatados. As características dos pacientes e os achados dos estudos foram bem descritos, incluindo pacientes com perda de acompanhamento. Em termos de validade externa, considerou-se a raridade da doença para concluir que o conjunto de pacientes era representativo daquele

encontrado para a doença na população em geral. Os pacientes receberam tratamento em seu hospital habitual, no entanto, não havia informações sobre os pacientes que foram convidados a participar do estudo, mas recusaram ou quando houve erro na fase de triagem. A ferramenta completa é apresentada no Anexo V.

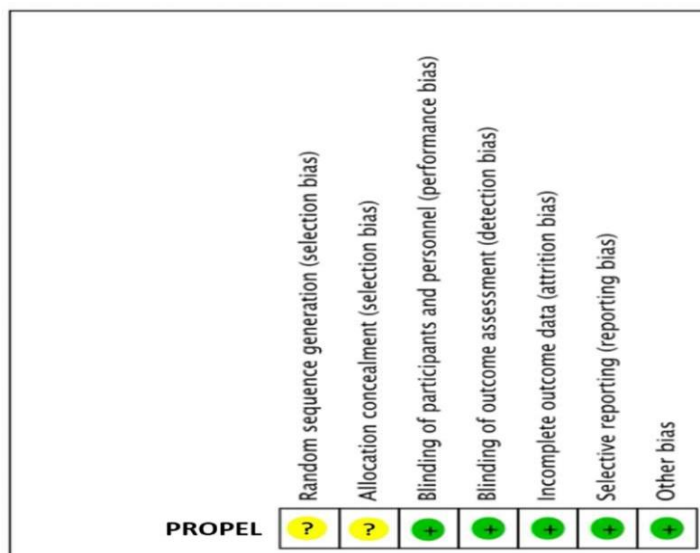
Tabela 3: Checklist de Downs e Black para avaliação de ensaios clínicos sem grupo de comparação

Estudo	Relato										Escore
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (5)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	8
PEDIATRIC (NCT02210091) (6)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) (7)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	8
CONTINUATION (NCT01945593) (8)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
Estudo	Validade externa			Validade interna - viés							Escore
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (5)	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	4
PEDIATRIC (NCT02210091) (6)	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	6
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) (7)	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	6
CONTINUATION (NCT01945593) (8)	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	6
Estudo	Validade interna – confundimento (viés de seleção)						Poder				Escore
	21	22	23	24	25	26	27				
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (5)	0	0	0	0	0	0	0				0
PEDIATRIC (NCT02210091) (6)	0	0	0	0	0	1	1				2
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) (7)	0	0	0	0	0	1	0				1

CONTINUATION (NCT01945593) (8)	0	0	0	0	0	1	1	2
Estudo	Escore total							
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (5)	12							
PEDIATRIC (NCT02210091) (6)	17							
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) (7)	15							
CONTINUATION (NCT01945593) (8)	17							

O estudo PROPEL foi avaliado segundo a ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos randomizados desenvolvida pela Colaboração Cochrane. Esse estudo comparou dois grupos com diferentes alvos de fator de coagulação. Não havia informações suficientes para julgar o risco de viés de seleção. Apesar de o estudo ter sido aberto, considerou-se o risco de viés de performance baixo devido à natureza do desfecho primário (Figura 4).

Figura 4: Avaliação do risco de viés do estudo PROPEL para o desfecho de presença ou ausência de sangramento no segundo semestre do estudo



O estudo de Prener et al., 2016 não foi avaliado, pois se trata de uma análise conjunta dos demais estudos incluídos.

5.3.2. Qualidade da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência pela metodologia GRADE

A qualidade da evidência se baseou nos resultados dos estudos com delineamento mais robusto e que melhor respondiam à pergunta PICO, para cada desfecho. A qualidade dos desfechos de ABR, frequência de infusão e adesão ao tratamento foi considerada moderada, enquanto a qualidade dos desfechos de segurança, imunogenicidade e qualidade de vida foi considerada muito baixa pelo GRADE (Anexo IV).

5.3.3. Resultados dos estudos

O resultado de todos os estudos e seus desfechos podem ser observados na tabela apresentada no anexo II, em geral os estudos mostram que a tecnologia foi segura no tratamento sob demanda e para a profilaxia de episódios de sangramento em pacientes com HA grave.

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Destaca que o Alfaruriotocogue pegol se trata de um fator VIII recombinante desenvolvido a partir de uma modificação por peguilação do alfaotocogue, fator VIII recombinante atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), o que permite uma extensão da meia-vida e, conseqüentemente, espaçamento entre as doses (69).

Informou que com o uso de fator VIII de meia-vida estendida, resultado de uma tecnologia que leva a um maior espaçamento entre as doses, pode haver um impacto positivo na adesão do paciente com, conseqüentemente, menos sangramentos articulares, menor número de complicações articulares e, por fim, melhoria da qualidade de vida (28,29,30).

Todavia aponta o demandante a ausência de estudos head-to-head comparando os dois tratamentos, portanto delimitando como opção de maneira conservadora, seguir o modelo de custo-minimização.

Pergunta norteadora: o uso de alfaruriotocogue pegol para o tratamento de pacientes com hemofilia A apresenta valor econômico em comparação ao fator VIII recombinante de meia-vida padrão, atualmente disponível no sistema único e saúde (SUS)?

Quadro 6: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
-----------	---------------	-------------

1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado à proposta de incorporação, com ressalvas
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	alfaotocogue, fator VIII recombinante de meia vida padrão	Adequado à proposta de incorporação
3. População em estudo e subgrupos	Adultos e crianças com hemofilia A	Adequado à proposta de incorporação
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	custo anual de tratamento de hemofilia A	Comparou apenas custos
5. Horizonte temporal	1 ano	Adequado à proposta de incorporação
6. Taxa de desconto	Não utilizou	Adequado à proposta de incorporação
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação
8. Medidas da efetividade	Não é válido para este tipo de análise	-
9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	custos de aquisição dos medicamentos, bem como custo da administração do FVIII	Adequado à proposta de incorporação
10. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais de 2020	Adequado à proposta de incorporação
11. Método de modelagem	Não é válido para este tipo de análise	-
12. Pressupostos do modelo		
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	limite inferior e limite superior	Adequado à proposta de incorporação

Foi realizada uma análise de custo-minimização de alfaruriotocogue pegol na perspectiva do Sistema Único de Saúde para tratamento de crianças e adultos com hemofilia A. O comparador utilizado no modelo foi o alfaotocogue, fator VIII recombinante de meia vida padrão atualmente disponível no SUS e que serviu de base para o desenvolvimento de alfaruriotocogue pegol.

6.1.1 Desfechos

Assume-se a equivalência de desfechos clínicos para os tratamentos em análise, comparando-se apenas os custos. O modelo considerou o custo anual de tratamento de hemofilia A, analisando as principais modalidades de tratamento conforme Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (3), em linha com as bulas dos produtos (alfaotocogue e alfaruriotocogue pegol): 3 cenários, **tratamento profilático, sob demanda e perioperatório** (46,74).

Conforme apontado no Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, o tratamento de profilaxia consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados, mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos (3). Além disso, o manual aponta que a profilaxia

é a modalidade terapêutica recomendada pela *World Federation of Hemophilia (WFH)*, e pela Organização Mundial da Saúde. Assim, para a presente análise econômica optou-se por basear o modelo de custo-minimização no tratamento de profilaxia como cenário base. Também a fim de avaliar a comparação de custos no uso sob demanda e tratamento perioperatório, realizou-se tais análises separadamente. Apesar de tal premissa impactar no resultado da análise, entendeu-se que essa é uma abordagem conservadora, pois favorece o tratamento atualmente disponível no SUS.

6.1.2 Perspectiva, Horizonte temporal e taxa de desconto

Esta análise econômica adotou a perspectiva do SUS e considerou um horizonte de tempo de 1 ano. Para tanto entende-se que apesar de se tratar de uma condição crônica de saúde e que se trata de uma análise de custo-minimização, em que desfechos clínicos não estão sendo comparados, entendeu-se que avaliar o custo anual de tratamento seria adequado. Não foi utilizada taxa de desconto no modelo uma vez que o horizonte de tempo considerado foi de apenas 1 ano.

6.1.3 Custos

Para o modelo, foram considerados os custos de aquisição dos medicamentos, bem como custo da administração do FVIII. Apesar de que outros recursos podem ser necessários para o cuidado do paciente, como dosagem de fator, manejo de eventos, entre outros, entendeu-se que poderiam ser similares em ambos os tratamentos. Entende-se que esse é um caminho conservador, pois favorece o tratamento atualmente disponível no SUS, uma vez que, conforme mencionado anteriormente, a redução na frequência de infusões pode melhorar a adesão ao tratamento e, portanto, reduzir sangramentos. Assim, utilizou-se custos que sabidamente poderiam variar entre tratamentos.

O preço sem impostos proposto para incorporação de alfaruicoctocogue pegol para o tratamento de pacientes com Hemofilia A no âmbito do SUS é de R\$ 1,01 por unidade internacional (Quadro 7), ou seja, com desconto em relação ao preço lista com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Esse preço foi estimado com base no custo de tratamento do comparador, de maneira que ambos os tratamentos estejam disponíveis no SUS sem impacto financeiro para o sistema. Para estabelecer o custo de tratamento do comparador, utilizou-se o preço obtido no contrato 205/2019, equivalente a R\$ 1,086 por UI (85). O Quadro 7 apresenta o resumo das premissas de custo de aquisição de medicamentos.

O custo da administração do FVIII foi incorporado na estimativa de custos para ambos os tratamentos em profilaxia e foi extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP). O custo da administração do FVIII não foi considerado no uso sob demanda e tratamento perioperatório, uma vez que, conforme será explicado a seguir no documento, devido a possível variação da posologia, foi considerado no caso base um consumo similar e, portanto, mesma quantidade de administrações, avaliando-se apenas o impacto do custo de aquisição de medicamentos nessas modalidades. A fim de avaliar o impacto dessas premissas, a variação do preço de aquisição dos medicamentos foi avaliada na análise de sensibilidade, detalhada a frente neste documento.

Quadro 7. Preço de alfaoctocogue , alfaruicoctocogue pegol e administração

Item	Preço por unidade internacional (UI)	Fonte
Alfaoctocogue	R\$ 1,086	Preço obtido do contrato nº 205/2019 com a empresa Hemobrás
Alfaruicoctocogue pegol	R\$ 1,01	Preço proposto
Administração do medicamento	R\$ 5,39	Sigtap 03.06.02.003-3 - APLICACAO DE FATOR VIII DE COAGULACAO (76)

6.1.4 Posologia

Para a análise do uso em profilaxia considerou-se a posologia de alfaruioctocogue pegol conforme bula do produto. Para o Fator VIII recombinante atualmente disponível no SUS utilizou-se a posologia recomendada no protocolo do Ministério da Saúde, que se encontra em linha com a posologia descrita na bula do produto (17,74).

Recomendações de posologia diferentes conforme idade do paciente, para fins de simplificação da análise assumiu-se a posologia referente a adultos e crianças acima de 12 ou 6 anos, uma vez que a maior parte dos pacientes se encontram nessa faixa etária, conforme perfil de webcoagulopatias hereditárias (9).

De acordo com o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (3), no tratamento sob demanda o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. A posologia para tratamento do episódio hemorrágico depende de diversos fatores como tipo de hemorragia e quadro do paciente (3,46,74). De maneira similar, a posologia no caso do tratamento perioperatório. Assim, a fim de contemplar tais modalidades na análise de custo minimização, estabeleceu-se cenários para cada uma das modalidades de tratamento. Na análise de sensibilidade apresentada a frente no documento, avaliou-se o impacto das variáveis assumidas.

6.1.5 Resultados

Com o preço proposto para alfaruioctocogue pegol, o custo anual da profilaxia fica em R\$ 223.027,42, marginalmente inferior ao custo anual da profilaxia com o FVIII recombinante atualmente disponível, o alfaoctocogue. Assim, a incorporação do alfaruioctocogue pegol gera uma economia de R\$ 2.032,80. A

Tabela 4 apresenta os detalhes de cálculos e resultados do tratamento de profilaxia de ambas as terapias avaliadas.

Tabela 4. Custo anual de tratamento para uso em profilaxia

Parâmetros	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol	Incremental
Número de UI/Kg	25	40	
Aplicações por semana	3	2	
UIs por semana	4590	4896	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo anual de aquisição de medicamento	R\$ 224.332,57	R\$ 222.542,32	
Nº ANUAL de administrações	135	90	
Custo DE administração	R\$ 5,39	R\$ 5,39	
Custo anual de tratamento	R\$ 225.060,22	R\$ 223.027,42	-R\$2.032,80

Já em relação ao uso sob demanda e em procedimentos médicos, os cálculos dos custos destes eventos e resultados obtidos são mostrados na Tabela 5 e

Tabela 6.

Tabela 5. Custo por evento de uso sob demanda

Parâmetros	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol	Incremental
Nível desejado de elevação do fator VIII (%)	30	30	
Dose (em UI) ²	4774,01	4774,01	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo por evento	R\$ 5.184,57	R\$ 4.821,75	-R\$ 362,82

Tabela 6. Custo por evento de cirurgia em uso em procedimentos médicos

Parâmetros	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol	Incremental
Nível desejado de elevação do fator VIII (%)	80	80	
Dose (em UI) ³	2325,80	2325,80	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	
Custo – Pré-operatório	R\$ 2.525,82	R\$ 2.349,06	
Nível desejado de elevação do fator VIII (%)	50	50	
Dose (em UI) ⁴	4223,16	4223,16	
Preço por UI	R\$ 1,086	R\$ 1,01	

² Dose considerada a cada 12h por 3 dias

³ Considerada uma única dose administrada logo antes do procedimento

⁴ Dose considerada a cada 24h por 3 dias

Custo – Pós-operatório	R\$ 4.586,35	R\$ 4.265,39	
Custo total por evento	R\$ 7.112,17	R\$ 6.614,45	-R\$ 497,72

6.1.6 Análise de sensibilidade

As tabelas detalham os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade para cada modalidade de uso, conforme racional previamente explicado, mostrando o valor utilizado no caso base, limite inferior e limite superior encontram-se no anexo.

As tabelas a seguir mostram os parâmetros e resultados das análises de sensibilidade para profilaxia (

Tabela 7), uso sob demanda (**Tabela 8**) e uso em procedimentos médicos (**Tabela 9**).

Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade – Uso em profilaxia

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
UIs por semana - Alfaoctocogue	R\$ 82.331,58	-R\$ 197.604,79
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 42.833,71	-R\$ 46.899,32
Custo por UI - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 46.541,27	R\$ 42.475,66
UIs por semana - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 2.032,80	R\$ 53.602,78
Número de semanas/ano	-R\$ 1.716,59	-R\$ 2.349,02
Peso do paciente	-R\$ 2.032,80	-R\$ 2.032,80

Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade - Uso sob demanda

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaoctocogue	R\$ 1.631,24	-R\$ 14.321,30
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 2.217,34	R\$ 12.618,81
Dose (em UI) sob demanda - Alfaoctocogue	R\$ 3.957,65	-R\$ 8.139,69
Dose (em UI) sob demanda - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 4.380,95	R\$ 6.869,80
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 674,09	-R\$ 1.399,74
Custo por UI - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 1.327,17	R\$ 601,53
Peso do paciente	-R\$ 290,26	-R\$ 435,39

Tabela 9. Resultado da análise de sensibilidade - Uso em procedimentos médicos

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaoctocogue	R\$ 1.031,06	-R\$ 32.602,20
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 1.919,52	R\$ 29.360,04
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 924,71	-R\$ 1.920,16
Custo por UI - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 1.820,61	R\$ 825,17
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaoctocogue	R\$ 1.496,35	-R\$ 497,72
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 2.352,24	-R\$ 497,72
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaoctocogue	R\$ 499,31	-R\$ 1.162,41

Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 1.424,98	R\$ 120,45
Peso paciente	-R\$ 398,18	-R\$ 597,27

Com base nesses resultados, observa-se que, no uso em profilaxia, os parâmetros mais influentes no custo de tratamento são o número de unidades internacionais (UI) por semana e o preço por UI de alfaotocogue. Já para uso sob demanda, os parâmetros cuja variação tem maior impacto no modelo são os níveis de elevação de fator VIII (em porcentagem) no uso sob demanda de afaotocogue e alfaruriotocogue pegol, respectivamente. Para uso em procedimentos médicos, os parâmetros de maior impacto foram as doses (em UIs) no pós-operatório de afaotocogue e alfaruriotocogue pegol. Como a quantidade de fator no uso sob demanda e perioperatório foi a mesma com ambos os fatores em análise, entende-se que a diferença no caso base se deve principalmente ao preço dos fatores, porém, ainda assim, avaliou-se o impacto de cada variável isoladamente, a fim de avaliar seu impacto na análise.

6.1.7 Considerações sobre a análise econômica

O modelo apresentado mostra-se adequado. Vale destacar que há um nível de incerteza no que tange a posologia e, sendo esta a base de todo o cálculo de custeio, o resultado pode estar subestimado.

Uma questão interessante é que, apesar de frequentemente o demandante afirmar e reforçar que há melhora na qualidade de vida, este desfecho não foi apresentado nos estudos. A análise de custo-minimização em sua natureza é simplista, e no caso em tela, se tratando de uma oferta mais barata, é razoável entender a preferência pelo seu uso, uma vez que as evidências encontradas apresentam similaridades.

Os aspectos de incerteza esbarram principalmente no Input de peso corporal, pois neste quesito, foi utilizado a média ponderada dos pesos médios do brasileiro, sem extratos separados quer seja por renda, ou estados de moradia, que poderiam opcionalmente apresentar diferenças. Ainda na dosagem, há de se entender que há grande variação possível, vejamos o que diz a bula do fabricante:

Administrar 40-50 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente.

No modelo considerado foi proposto o dado de 40 UI mais o peso, sendo assim, o resultado da análise pode estar subestimado tal valor.

O macrocusteio também foi adotado no modelo, com os de valores apresentados nas tabelas de ressarcimento que constam na tabela SIGTAP, entretanto, há de se questionar ou minimamente justificar o não uso de microcusteio ou mesmo custeio misto.

Aparentemente o demandante entendeu que os eventos adversos e complicações custos da tecnologia proposta e do seu comparador são iguais, uma vez que alfarurioctocogue pegol trata-se de modificação química do alfaoctocogue, através do processo de peguilação, optando por adotar uma perspectiva o máximo conservadora, na qual considerou-se alfarurioctocogue pegol equivalente ao medicamento alfaoctocogue, já fornecido pelo SUS. Todavia, não foi sugerido preço maior que o efetuado para alfaoctocogue, mesmo frente ao benefício esperado sobre a adesão e suas implicações em curto e longo-prazo.

6.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação de alfarurioctocogue pegol no tratamento de pacientes com hemofilia A sob a perspectiva do SUS. O modelo considerou um período de 5 anos como horizonte de tempo, conforme Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (78).

6.2.1 Cenários em comparação

A presente análise comparou o cenário atual do SUS com um cenário em que o alfarurioctocogue pegol é incorporado para o tratamento de pacientes com hemofilia A. Atualmente a reposição de fator VIII no SUS é realizada através do fator VIII plasmático e fator VIII recombinante de meia-vida padrão. Para entendimento do comportamento do mercado com a disponibilização do fator VIII recombinante de meia-vida estendida, avaliou-se dados de países que já possuem essa alternativa terapêutica disponível. Assim, para a presente análise, considerou-se a população com hemofilia A em tratamento no SUS com fator VIII recombinante de meia-vida padrão para avaliar o impacto da disponibilização do alfarurioctocogue pegol.

6.2.2 Market share proposto

Para estimar a taxa de penetração do alfarurioctocogue pegol com a incorporação pelo Ministério da Saúde, buscou-se dados históricos de países que já possuem fator VIII recombinante de meia-vida estendida disponibilizado. Avaliou-se os dados disponíveis nos relatórios *Annual Global Survey* da WFH, utilizando no caso base da análise o ganho de participação de mercado do fator VIII recombinante de meia-vida estendida em relação ao de meia vida padrão do Reino Unido. Esse país foi escolhido por possuir um padrão de cuidado similar ao brasileiro (10,82,83).

A tabela a seguir apresenta as premissas de participação de mercado propostas para a análise no caso base (

Tabela 10) e para um cenário alternativo (Tabela 11). Foi utilizado o mesmo *market share* para todos os tipos de uso.

Tabela 10. *Market share* proposto – Caso base

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fator VIII de meia vida padrão	89%	84%	84%	84%	84%
Alfaruriotocogue pegol	11%	16%	16%	16%	16%

Tabela 11. *Market share* proposto – Cenário alternativo

Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fator VIII de meia vida padrão	89%	80%	71%	61%	52%
Alfaruriotocogue pegol	11%	20%	30%	39%	48%

6.2.3 População e consumo projetados

Para estimar o aumento na quantidade de fator VIII a ser utilizado nos próximos anos, avaliou-se o consumo histórico e taxa de crescimento por 10 anos, com base nos relatórios do Perfil das Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde e, quando não disponíveis, nos relatórios da WFH.

Ao comparar os volumes de aquisição e planejamento do Ministério da Saúde entre os anos 2020 (85,86) e 2021 (87), há um incremento de 6% no volume. Portanto, a presente análise considerou um aumento de 6% no consumo de Fator VIII a cada ano, em linha com as estimativas do Ministério da Saúde.

Consolidando essas premissas e o volume do contrato de fator VIII recombinante do ano de 2020 (720.000.000 UIs) (85), estimou-se a taxa de utilização de fator VIII recombinante para os próximos anos. O primeiro ano da análise de impacto orçamentário foi considerado equivalente ao ano de 2022.

Tabela 12. Estimativa de consumo de Fator VIII recombinante em Unidades Internacionais.

Ano	Estimativa de consumo de fator VIII recombinante (em unidades internacionais – UI)
2020	720.000.000
2021	763.200.000
2022	808.992.000
2023	857.531.520
2024	908.983.411
2025	963.522.416
2026	1.021.333.761

Tabela 13. Projeção da População em uso

Projeção população (cenário com Alfaruriotocogue pegol)

Uso em profilaxia (em nº de pacientes)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	2.321	2.322	2.461	2.609	2.765
Alfaruriotocogue pegol	287	442	469	497	527

Uso em profilaxia (em UIs)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	479.468.526	479.600.729	508.404.536	538.943.511	571.217.656
Alfaruriotocogue pegol	63.210.832	97.442.688	103.294.890	109.499.634	116.056.921

Uso sob demanda (em UIs)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	43.200.173	43.219.589	45.812.764	48.561.530	51.475.222
Alfaruriotocogue pegol	5.339.347	8.232.303	8.726.241	9.249.815	9.804.804

Uso em procedimentos médicos (em UIs)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	16.632.067	16.639.542	17.637.914	18.696.189	19.817.960
Alfaruriotocogue pegol	2.055.649	3.169.436	3.359.603	3.561.179	3.774.850

Projeção população (cenário sem Alfaruriotocogue pegol)

Uso em profilaxia (em nº de pacientes)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	2.608	2.764	2.930	3.106	3.292
Alfaruriotocogue pegol	0	0	0	0	0

Uso em profilaxia (em UIs)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	538.626.874	570.944.486	605.201.155	641.513.224	680.004.018
Alfaruriotocogue pegol	0	0	0	0	0

Uso sob demanda (em UIs)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	48.539.520	51.451.891	54.539.005	57.811.345	61.280.026
Alfaruriotocogue pegol	0	0	0	0	0

Uso em procedimentos médicos (em UIs)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	18.687.715	19.808.978	20.997.517	22.257.368	23.592.810
Alfaruriotocogue pegol	0	0	0	0	0

6.2.4 Custos

Os custos de tratamento foram estimados considerando o custo de aquisição de medicamentos e de administração do fator VIII, conforme valores apresentados no modelo de custo-minimização. Assim como na análise de custo-minimização, o custo de administração foi considerado apenas no cenário da profilaxia, uma vez que assumiu-se a mesma posologia para ambos os tratamentos no uso sob demanda e perioperatório.

6.2.5 Resultados

Foram calculados dois cenários de impacto orçamentário: um considerando somente uso em profilaxia e outro considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos. Considerando somente uso em profilaxia, a incorporação de alfaruriotocogue pegol pelo Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em uma redução de custos de R\$ 4.516.076,91 no cenário base e de R\$ 9.136.792,40 no cenário alternativo.

Por não ser possível comparar com rigor metodológico o impacto na redução de sangramento com o tratamento profilático com fator VIII recombinante de meia-vida estendida versus padrão, realizou-se separadamente uma análise do

impacto no custo das outras modalidades de manejo do paciente com hemofilia A (uso sob demanda e perioperatório). Assim, o impacto referente ao uso sob demanda e perioperatório nessa análise são principalmente dependentes do preço do fator VIII.

Portanto, para o cenário considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos, somou-se o impacto orçamentário dessas modalidades de tratamento. As tabelas 11 e 12 apresentam os resultados do cenário base e alternativo de impacto orçamentário considerando uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos médicos. Com base nesses resultados, observa-se que alfaruriotocogue pegol também resultou em uma redução de custo, com uma redução de impacto orçamentário equivalente a R\$ 8.868.842,10 no cenário base e R\$ 17.943.230,31 no cenário alternativo.

Tabela 14. Impacto orçamentário em 5 anos SEM Alfaruriotocogue pegol

Cenário SEM Alfaruriotocogue pegol					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 659.965.835,79	R\$ 699.455.757,03	R\$ 741.459.112,09	R\$ 785.991.670,86	R\$ 833.070.149,43
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TOTAL	R\$ 659.965.835,79	R\$ 699.455.757,03	R\$ 741.459.112,09	R\$ 785.991.670,86	R\$ 833.070.149,43

Impacto - Uso em profilaxia

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 586.957.058,37	R\$ 622.066.452,96	R\$ 659.426.449,77	R\$ 699.037.048,80	R\$ 740.898.250,05
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TOTAL	R\$ 586.957.058,37	R\$ 622.066.452,96	R\$ 659.426.449,77	R\$ 699.037.048,80	R\$ 740.898.250,05

Impacto - Uso sob demanda

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 52.713.918,72	R\$ 55.876.753,84	R\$ 59.229.359,07	R\$ 62.783.120,62	R\$ 66.550.107,86
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TOTAL	R\$ 52.713.918,72	R\$ 55.876.753,84	R\$ 59.229.359,07	R\$ 62.783.120,62	R\$ 66.550.107,86

Impacto - Uso em procedimentos médicos

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 20.294.858,71	R\$ 21.512.550,23	R\$ 22.803.303,24	R\$ 24.171.501,44	R\$ 25.621.791,52
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TOTAL	R\$ 20.294.858,71	R\$ 21.512.550,23	R\$ 22.803.303,24	R\$ 24.171.501,44	R\$ 25.621.791,52

Tabela 15. Impacto orçamentário em 5 anos com alfaruriotocogue pegol

Cenário COM Alfaruriotocogue pegol

Impacto total	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 587.369.593,86	R\$ 587.542.835,91	R\$ 622.825.654,16	R\$ 660.233.003,52	R\$ 699.778.925,52
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 71.451.051,50	R\$ 110.147.401,80	R\$ 116.761.955,41	R\$ 123.774.809,62	R\$ 131.188.451,81
TOTAL	R\$ 658.820.645,35	R\$ 697.690.237,71	R\$ 739.587.609,57	R\$ 784.007.813,14	R\$ 830.967.377,34

Impacto - Uso em profilaxia

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 522.391.781,94	R\$ 522.535.820,49	R\$ 553.918.217,81	R\$ 587.191.121,00	R\$ 622.354.530,04
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 63.982.105,67	R\$ 98.631.645,32	R\$ 104.555.253,54	R\$ 110.835.705,63	R\$ 117.473.001,59
TOTAL	R\$ 586.373.887,61	R\$ 621.167.465,81	R\$ 658.473.471,35	R\$ 698.026.826,63	R\$ 739.827.531,64

Impacto - Uso sob demanda

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 46.915.387,66	R\$ 46.936.473,23	R\$ 49.752.661,62	R\$ 52.737.821,32	R\$ 55.902.090,60
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 5.392.740,67	R\$ 8.314.625,62	R\$ 8.813.503,15	R\$ 9.342.313,34	R\$ 9.902.852,14
TOTAL	R\$ 52.308.128,33	R\$ 55.251.098,85	R\$ 58.566.164,78	R\$ 62.080.134,66	R\$ 65.804.942,74

Impacto - Uso em procedimentos médicos

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alfaotocogue	R\$ 18.062.424,25	R\$ 18.070.542,19	R\$ 19.154.774,72	R\$ 20.304.061,21	R\$ 21.522.304,88
Alfaruriotocogue pegol	R\$ 2.076.205,16	R\$ 3.201.130,86	R\$ 3.393.198,71	R\$ 3.596.790,64	R\$ 3.812.598,08
TOTAL	R\$ 20.138.629,41	R\$ 21.271.673,06	R\$ 22.547.973,44	R\$ 23.900.851,85	R\$ 25.334.902,96

A tabela 13 apresenta o cenário acumulado acerca do impacto orçamentário, pode-se observar que com a incorporação da nova tecnologia, uma vez que a proposta de preço é menor que a vigente, mantidos os procedimentos, há melhora econômica em relação ao impacto.

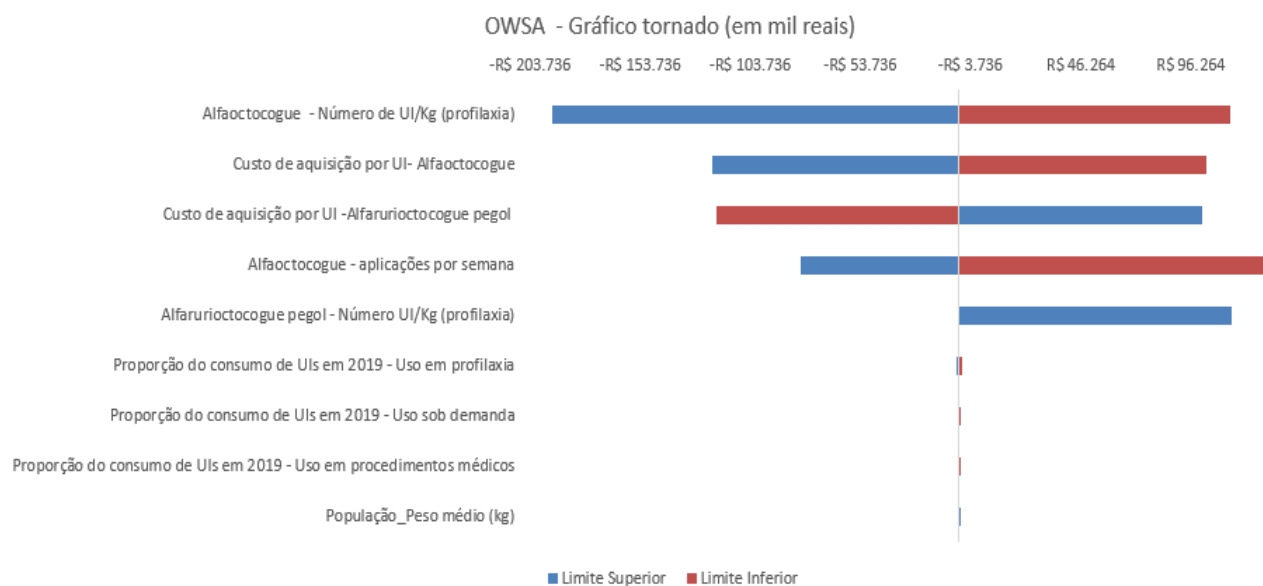
Tabela 16. Resultado do Impacto orçamentário em 5 anos COM Alfaruriotocogue pegol

Impacto Orçamentário Incremental - por ano e acumulado		
Ano	Impacto Orçamentário Incremental	Acumulado
1	-R\$ 1.145.190,44	-R\$ 1.145.190,44
2	-R\$ 1.765.519,32	-R\$ 2.910.709,76
3	-R\$ 1.871.502,52	-R\$ 4.782.212,28
4	-R\$ 1.983.857,72	-R\$ 6.766.070,00
5	-R\$ 2.102.772,10	-R\$ 8.868.842,10
Acumulado (5 anos)	-R\$ 8.868.842,10	

Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 114.584,88	-R\$ 194.033,99
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 103.246,35	-R\$ 120.984,04
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 119.318,04	R\$ 101.580,35
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 130.943,90	-R\$ 80.812,44
Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 8.868,84	R\$ 114.731,16
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em profilaxia	-R\$ 7.512,23	-R\$ 10.224,91
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso sob demanda	-R\$ 8.240,28	-R\$ 9.497,40
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em procedimentos médicos	-R\$ 8.626,85	-R\$ 9.110,84
Peso do paciente	-R\$ 9.003,10	-R\$ 8.778,31

Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos



Com base nestes resultados, vemos que alfaruriotocogue pegol apresentou grande redução de custos em todos os cenários analisados, representando uma importante opção de tratamento menos custosa para pacientes com hemofilia A.

6.2.6 Considerações sobre a AIO

Assim como a análise econômica, no estudo de impacto orçamentário o modelo apresentado mostra-se adequado. Mais uma vez há um nível de incerteza no que tange a posologia e, sendo esta a base de todo o cálculo de custeio, o resultado pode estar subestimado como o próprio demandante afirma.

No que tange a análise de impacto orçamentário, devemos analisar minimamente 3 aspectos a saber. O preço da tecnologia existente, o preço da tecnologia sugerida e a taxa de penetração (*Market share*).

Considerando que o modelo adotado levou em consideração o gradativo aumento na quantidade de usuários, destacamos assim os principais atenuantes.

O valor da tecnologia existente foi consultado do último pregão realizado, mas poderia como forma de segurança e até mesmo por meio da lei de acesso à informação, ter sido solicitado diretamente com a área de aquisição do Ministério da Saúde e assim confirmado o valor.

O que torna a análise frágil, principalmente pelo aspecto da incerteza é justamente o cálculo realizado para se chegar a população de uso, o peso em quilogramas dessa população e conseqüentemente a posologia.

Mesmo utilizando a análise de sensibilidade, a incerteza se encontra, quer seja no quantitativo de UI ainda no peso selecionado e principalmente a mudança no peso corporal. O modelo proposto para se chegar ao peso médio dos usuários utilizou uma média ponderada, mas, importante salientar que as medidas de tendência central como é o caso da média, acabam por homogeneizar a amostra.

Uma vez que a diferença de impacto orçamentário se mostrou pequena, considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Entre as principais agências de tecnologias, nenhuma avaliou a tecnologia proposta (NICE/Inglaterra⁵, PBAC/Austrália⁶, SMC/Escócia⁷,).

7.1 CADTH – Canadá⁸

⁵ www.nice.org.uk

⁶ <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

⁷ <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>

⁸ <http://www.cadth.ca/>

Segundo a Canadian Haemophiic Society, afiliada a World Federation of Hemophilia, alfaruriotocogue pegol foi licenciado pela Health Canada em 2017 para o controle e prevenção de episódios hemorrágicos, profilaxia de rotina e cirurgia para pacientes com 12 anos de idade ou mais. Foi aprovado pela Health Canada em novembro de 2018 para pacientes menores de 12 anos para as mesmas indicações. Está disponível a partir de 1º de abril de 2018 em todas as províncias, exceto Quebec⁹.

Não foi encontrada avaliação de alfaruriotocogue pegol pelo CADTH, entretanto, é possível verificar que Adynovate[®] foi utilizado como comparador já disponível pelo sistema de saúde na avaliação econômica de emicizumabe pelo CADTH¹⁰.

Deve-se destacar o histórico apresentado pela Agência Europeia de Medicamentos em documento recente, expedido em julho de 2020:

[...] os benefícios do Adynovi são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na UE. Os estudos mostram que o Adynovi é eficaz na prevenção e tratamento de episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia A e a sua segurança é comparável à de outros medicamentos com fator VIII. No entanto, parte da substância ativa do Adynovi (denominada PEG) pode acumular-se no corpo, incluindo numa estrutura do cérebro denominada plexo coróide, após tratamento a longo prazo. Uma vez que isso pode causar problemas, especialmente em crianças com menos de 12 anos de idade, o Adynovi só foi aprovado para uso em adultos e crianças a partir dos 12 anos.

Nesse sentido, destaca-se que a tecnologia proposta ainda aguarda deliberações nos Estados Unidos, como em países como Canadá, Austrália entre outros.

⁹ <https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2020/09/rFVIII-Chart-02-09-2020-1.pdf>

¹⁰ <https://cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ob0005-emicizumab-eeconomic-report.pdf>

8. 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 localizar medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em pacientes com hemofilia A.

Utilizaram-se os termos “*Hemophilia A*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Factor VIII deficiency) Status (Phase 3 Clinical or Pre-registration or Registered or Launched) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se quatro medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: (Quadro 09).

Quadro 8: Medicamentos potenciais para profilaxia de longo prazo em pacientes com hemofilia				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para hemofilia A
Mim-8 (NNC0365-3769)	Antagonista de fatores IX e X da coagulação	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Fitusiran	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	Fase 3 ^{a,b}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Concizumab	Inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Marstacimab (PF-06741086)	Inibidor do inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Subcutânea	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 23/03/2021.**

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

^aRecrutando

^bAtivo, não recrutando

^cRecrutando

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 adolescentes e adultos com hemofilia A (com e sem inibidores) estão sendo avaliadas em estudo de fase 3 (101,102).

O fitusiran é um RNA silenciador (siRNA), direcionado ao RNA mensageiro (RNA_m) codificador de antitrombina. O medicamento está em fase 3 clínica para o tratamento de pacientes com hemofilia A e B, com ou sem anticorpos inibidores, inclusive para hemofilia grave. Está em investigação a eficácia de uma dose mensal do medicamento por via subcutânea (103–106).

Os anticorpos monoclonais IgG4 concizumabe e marstacimab são inibidores do inibidor da via do fator tissular (TFPI). A eficácia desses agentes para o tratamento da hemofilia A está em avaliação em estudos clínicos de fase 3, em pacientes com ou sem anticorpos inibidores (107–109). A companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do marstacimab tem a expectativa de lança-lo no ano de 2024 (102).

Além dos potenciais medicamentos acima descritos, com mecanismos de ação diferentes dos fatores de coagulação, estão em fase 3 de desenvolvimento clínico os fatores VIII recombinantes: FRSW-107, SCT-800 e efanesoctocog alfa (BIVV001). Além desses, foram registrados, em outros países, os fatores VIII recombinantes damoctocog alfa pegol (Japão, 2019); lonoctocog alfa (EUA, 2016) e turoctocog alfa pegol (Alemanha e Suíça, 2019) (102).

O alfaruriocogue é protegido pela patente PI 0008405-0, depositada no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) em 22/02/2000, e concedida em 22/04/2014 (110).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alfaruriocogue pegol se trata de um aprimoramento molecular para aumento de meia vida, pelo processo de PEGuilação, de outro medicamento (alfaococogue), que possui sua eficácia e efetividade comprovadas e, inclusive, é utilizado no tratamento de pacientes com hemofilia A no SUS desde 2013.

O uso de alfaruriocogue pegol para o tratamento de hemofilia A foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, foram incluídas 11 publicações referentes a quatro ensaios clínicos (estudos BAX 855 Dose-Escalation Safety Study, PROLONG-ATE, PEDIATRIC e BAX 855 Surgery Study), uma análise agregada de segurança dos estudos clínicos, uma extensão em longo prazo dos estudos clínicos e três estudos observacionais retrospectivos.

Os resultados dos ensaios clínicos mostraram que a profilaxia com alfaruriocogue pegol foi eficaz no uso episódico (sob demanda) e profilaxia de episódios de sangramento em pacientes adultos (45,60–62) e pediátricos (63) com hemofilia A grave e previamente tratados com FVIII. A eficácia na profilaxia de episódios de sangramento foi observada também no uso perioperatório de cirurgias de grande porte ou menores, principalmente artroplastias (64). Tais resultados foram mantidos em longo prazo, com redução contínua da ABR após o seguimento médio de dois anos (66). A comparação entre o alfaruriocogue pegol e sua molécula original, o alfaococogue, mostrou que o tempo de vida é aumentado em 40% a 50%, o que permite seu uso três vezes por semana em vez de duas na profilaxia (45).

Em termos de segurança, uma análise agregada dos resultados dos estudos clínicos mostrou que a profilaxia com alfaruriocogue pegol foi segura e bem tolerada.

Os resultados dos estudos em cenário de mundo real mostraram que a mudança de profilaxia com rFVIII de meia-vida padrão ou prolongada para alfaruriotocogue pegol foi associada ao menor número de episódios de sangramento devido a uma profilaxia mais eficaz e melhor adesão (67–69). Observou-se, ainda, uma redução da frequência de administração (68) e melhora ou manutenção do controle de sangramentos (69). Vale ressaltar que as razões mais comumente relatadas pelos pacientes para mudança para alfaruriotocogue pegol foram a redução do número de infusões (67,69), a redução de episódios de sangramento e melhora da adesão ao tratamento (67), resoluções que foram alcançadas com a mudança para a profilaxia com alfaruriotocogue pegol na maioria dos pacientes.

Em termos de viés metodológico, os estudos pivotais apresentaram limitações nos domínios de seleção e comparabilidade, especialmente pela ausência de randomização e de grupo controle (outro comparador ativo ou placebo), a qualidade da evidência foi considerada moderada demonstrando-se eficácia e segurança do tratamento. Por sua vez, os estudos em cenário de mundo real foram bem delineados, não apresentando limitações relevantes além das inerentes ao desenho de estudo, fazendo com que a qualidade da evidência fosse considerada baixa pelo GRADE. Tendo em conta todo o cenário apresentado sobre o desenvolvimento do produto, a qualidade das evidências e o fato de a hemofilia se tratar de doença rara, classificou-se o nível de evidência como alto, ou seja, acredita-se que seja improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.

Para a análise econômica, optou-se por apresentar uma análise de custo-minimização, uma vez que não há um estudo head-to-head comparando tais desfechos. Entende-se que essa é uma medida conservadora, pois beneficia o tratamento atualmente disponível no SUS.

A proposta de preço para alfaruriotocogue pegol, de R\$1,01/UI sem impostos, foi estimada com base no custo de tratamento com o alfaotocogue. Por consequência, a análise de custo-minimização demonstrou uma economia marginal do tratamento com alfaruriotocogue pegol, que poderia ser ainda maior se considerados os benefícios do tratamento com fator de meia-vida estendida.

A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de alfaruriotocogue pegol leva à economia de recursos para o SUS, correspondendo a R\$ 4.516.076,91 em 5 anos, quando avaliado apenas o uso em profilaxia no cenário base da análise, podendo chegar a uma economia de R\$ 9.136.792,40 no cenário alternativo. Quando considerado também o uso sob demanda e tratamento perioperatório, a economia pode chegar a R\$ 8.868.842,10 considerando o cenário base e a R\$ 17.943.230,31 considerando o cenário alternativo. Assim como na análise de custo minimização, se considerados os benefícios da adesão ao tratamento e consequente possibilidade de redução de sangramentos, a economia para o sistema de saúde pode ser ainda maior.

Com isso exposto, e sabendo da necessidade não atendida de um esquema posológico mais conveniente para os pacientes com hemofilia A, bem como que a gestão dos medicamentos para tratamento de doenças hematológicas ocorre no âmbito do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, propõe-se a incorporação de alfaruriotocogue pegol pelo Sistema Único de Saúde.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, no dia 12 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do Alfaruriotocogue Pegol para profilaxia, tratamento e controle sob demanda e tratamento perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A . A evidência apresentou incertezas importantes quanto a eficácia e segurança da tecnologia e, além disso, foi identificada dificuldade em captar a população indicada para seu uso e as estimativas de dosagens de UI.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

11. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 49 foi realizada entre os dias 07/06/2021 a 28/06/2021 Foram recebidas 354 contribuições, sendo 55 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 299 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

11.1 Contribuições técnico-científicas

Das 55 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 6 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 54 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 1 não concordou .

Perfil dos participantes

Do total de contribuições, 427 foram pessoa física e a maioria (37,7%) foi realizada por profissional de saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 20 e 21.

Tabela 18. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 49, de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições
Paciente	7
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	19
Profissional de saúde	23
Interessado no tema	1
Total	50
Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições
Empresa	2
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Sociedade médica	1
Grupos/associação/organização de pacientes	1
Total	5
Total geral	55

Tabela 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 49, no formulário técnico-científico.

Sexo	Contribuições	%
Feminino	33	66
Masculino	17	34
Total	50	100
Cor ou Etnia	Contribuições	%
Amarelo	1	2
Branco	32	64
Indígena	0	0
Pardo	16	32
Preto	1	2

Total	50	100
Faixa etária	Quantidade	%
menor 18	1	2
18 a 24	1	2
25 a 39	16	36
40 a 59	23	51
60 ou mais	4	9
Total	45	100

Evidências clínicas

Das 55 contribuições de técnico científicas apenas 6 apresentavam anexos dos quais nenhum preencheu aos critérios PICO desse relatório. Não foram apresentadas evidências novas que comparem diretamente o alfaoctocogue feito no SUS com sua alternativa peguilada de meia vida estendida. Todos os ensaios clínicos apresentados na consulta pública foram incluídos e analisados no presente relatório .

Contribuições do demandante

Com relação as evidências clínicas o demandante ressalta a importância de considerar a análise de comparação indireta e reforça a aceitação internacional do método adotado nas tomadas de decisão em saúde. Também chama atenção para a importância de considerar a diminuição da frequência de infusões na tomada de decisão.

1- Justificou uso Nos relatórios “Annual Global Survey”, da WFH, é possível identificar quais países já fornecem e informam o tratamento da HA com rFVIII EHL à sua população, mesmo sem um relatório de recomendação da respectiva agência de ATS. Entre eles estão a Austrália, Canadá, Colômbia, Irlanda, França, Grécia, Nova Zelândia, Portugal, Catar, Arábia Saudita, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos

2- A comparação entre o alfaruriococogue pegol e sua molécula original, o alfaoctocogue, mostrou que o tempo de vida é aumentado em 40% a 50%, o que permite seu uso duas vezes por semana em vez de três na profilaxia.

3-Na recomendação inicial da CONITEC (2), desfavorável à incorporação do alfaruriococogue pegol no SUS, menciona-se que “evidência apresentou incertezas importantes quanto a eficácia e segurança da tecnologia”. A Takeda pensa que, neste contexto, seria razoável ponderar, adicionalmente, as características da patologia e os requerimentos regulatórios para a condução de pesquisas clínicas na área.

4-O myPKFiT®, um software/app aprovado pela ANVISA, é disponibilizado gratuitamente pela Takeda e utilizado por médicos assistentes e pacientes em tratamento com alfaoctocogue. Caso o alfaruriococogue pegol seja incorporado pelo SUS, a Takeda solicitará à ANVISA a extensão da aprovação de uso do myPKFiT®

5-O alfaruriotocogue pegol tem aprovação para uso em crianças menores que 12 anos em mais de 17 países , entre eles os Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Japão, Coreia do Sul, Taiwan, Suíça, México, Argentina, Colômbia, Porto Rico e Brasil, diferentemente do mencionado no relatório de recomendação da CONITEC

6-A Takeda entende que as evidências científicas de eficácia e segurança foram extensamente discutidas com a ANVISA, agência competente para avaliação regulatória, na ocasião do registro do produto no país, que não colocou qualquer objeção à indicação para crianças menores de 12 anos.

Avaliação econômica

As contribuições técnico científicas sobre a avaliação econômica versaram sobre a possível economia gerada pelo menor número de infusões e sobre o aumento da eficiência do investimento (ICER) ao considerar questões relacionadas a qualidade de vida dos pacientes nos desfechos. Foi sugerido considerar o valor de R\$ 1,01/ UI como o valor correto para fazer a análise. Algumas contribuições trataram de impacto orçamentário no item de avaliação econômica, e foram consideradas na outra seção.

Contribuição da empresa demandante

A empresa fabricante escreveu no dossiê enviado sobre o preço proposto o seguinte:

*Na ocasião da submissão do dossiê pela Takeda, em dezembro de 2020, o contrato para fornecimento de alfaruriotocogue que estava vigente entre a Hemobrás e o Ministério da Saúde (MS) era o de nº 205/2019, cujo preço da unidade internacional – UI – era R\$ 1,086. Nesse ínterim, novo contrato de fornecimento foi celebrado entre as partes. O valor/UI vigente, contrato nº 41/2021 (29) é R\$ 1,37. Para contemporizar a análise econômica e de impacto orçamentário, a nova condição comercial foi utilizada em todas as simulações dessa consulta pública. Para estimativa de peso usamos o relatório antropométrico do IBGE “Estimativas populacionais **das medianas** de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões” (12). Essa é a fonte de dado mais confiável que há disponível no Brasil, Apesar de haver eficácia comprovada de uso alfaruriotocogue pegol em todos os pacientes com HA, conforme a bula aprovada , a proposta para sua incorporação ao SUS considera apenas uma porcentagem dos pacientes que já fazem uso do rFVIII SHL no SUS.*

Impacto orçamentário

As contribuições técnico científicas sobre o impacto orçamentário trataram sobre a economia de recursos tanto por diminuir o número de infusões quanto por melhorar o controle de sangramento dos pacientes devido ao aumento da

adesão evitando internações e intervenções do sistema de saúde. Comentários relativos à tributação do medicamento que influencia o preço final de compra também foram enviadas, e foram tratadas nos comentários da empresa.

O comportamento do mercado com a disponibilização do rFVIII EHL foi avaliado considerando os dados históricos de países que já possuem essa alternativa terapêutica disponível. Tais dados foram coletados nos relatórios “Annual Global Survey”, da WFH. No caso base foram usados os dados de penetração de mercado do Reino Unido, país escolhido por possuir um sistema de saúde coletiva similar ao brasileiro. No caso alternativo, foram usados os dados do sistema de saúde francês, com maior velocidade de difusão da tecnologia no mercado ao longo dos anos. Válido contextualizar que, os dados utilizados para construção do Annual Global Survey da WFH são fornecidos pelo MS ou órgão equivalente de cada país participante. O Brasil é um dos países que informa seu consumo.

Contribuição da empresa demandante

Simulada 1 (doses médias dos comparadores e caso base de penetração de mercado do Reino Unido) – A **atenuação** do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de **R\$ 289.256.005**.

Simulada 2 (doses médias dos comparadores e caso alternativo de difusão acelerada do mercado francês) – A **atenuação** do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de **R\$ 605.282.163**.

Simulada 3 (dose média de alfaoctocogue, dose máxima de alfaruriocotocogue pegol e caso base de penetração de mercado do Reino Unido) – A **atenuação** do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de **R\$ 202.804.902**.

Simulada 4 (dose média de alfaoctocogue, dose máxima de alfaruriocotocogue pegol e caso alternativo de difusão acelerada do mercado francês) – A **atenuação** do impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de **R\$ 433.617.520**.

Em suma, em todos os cenários simulados, desde o mais agressivo até o mais conservador, pela perspectiva do SUS, a incorporação do alfaruriocotocogue pegol pode gerar ECONOMIA para os cofres públicos de até R\$ 600 milhões em 5 anos, sem perda de eficácia e segurança em relação ao tratamento já oferecido à população, e com potencial ganho de qualidade de vida e adesão ao tratamento para os pacientes.

A implementação de uma PDP de transferência de tecnologia se dá em fases, de acordo com contrato assinado entre as partes. Via de regra, na fase inicial o parceiro privado fornece o produto acabado diretamente para o parceiro público. À medida que a transferência de tecnologia evolui, o parceiro público vai assumindo partes do processo produtivo, até que esteja apto para a produção completa nacional.

A Baxalta/Takeda junto com a Hemobrás têm realizado todos os esforços para execução e continuidade da PDP, conforme contrato estabelecido entre as partes, que visa a transferência de tecnologia para a Hemobrás adquirir a capacidade própria de produção do rFVIII (Hemo 8-r) no Brasil. A transferência de tecnologia de alfaruriocotocogue pegol não faz parte do contrato firmado entre a Baxalta/Takeda e a Hemobrás.

O processo de chamamento para uma PDP é atribuição do MS. A Takeda está aberta a dialogar com todos os agentes do sistema de saúde para buscar formas de melhorar o acesso ao alfaruriotocogúe pegol e aos demais tratamentos atualmente disponíveis para a comunidade de hemofilia.

A estratégia de busca do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) foi questionada pela Roche S.A., além disso, argumentou-se que o relatório não apresentou evidências científicas sobre o emicizumabe. Sobre o MHT esclareceu-se que nesta análise, consideraram-se os medicamentos registrados em até dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a indicação terapêutica. O emicizumabe possui indicação em bula para a condição clínica contemplada no relatório há mais de dois anos no Brasil. O registro inicial é de 16/07/2018, com inclusão de nova indicação terapêutica no país em 06/03/2019. Por esse motivo, o referido medicamento não consta na seção de MHT.

Estudos anexados ao formulário técnico-científico

Os estudos anexados nas contribuições do formulário técnico-científico estão dispostos no quadro 6, com motivos de exclusão para análise.

Quadro 9- Material anexado no formulário de contribuições técnico-científicas, durante consulta pública nº49/2021

Autor	Título	Situação
Konkle, 2015	Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A	Já estava incluído
Mullins, 2017	Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A	Já estava incluído
Mahlangu, 2018	Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the Evidence	Não incluído – tipo do estudo não contemplam pergunta PICO – revisão sistemática
Manco-Johnson, 2020	Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate)	Não incluído – tipo do estudo não contemplam pergunta PICO – estudo conceito
Megías Vericat JE1	Análisis del switch guiado por farmacocinética de factores VIII de semivida estándar a factores de semivida extendida	Não incluído – tipo do estudo não contemplam pergunta PICO – apresentação pôster oral
Lemos Jardim, 2015	Mortality of Hemophilia in Brazil: First Report	Não incluído – tipo do estudo não contemplam pergunta PICO – abstract
Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) GmbH Alemanha	Meia-vida estendida (EHL) , fator de coagulação, concentrados	Não incluído – tipo do estudo não contemplam pergunta PICO – cartilha
Turecek, 2012	Bax 855	Já estava incluído

11.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 299 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 257 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 293 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 7 não concordaram.

Perfil dos participantes

Dos 299 participantes da consulta pública de experiência e opinião a maioria (52,8%) eram interessados no tema e a minoria eram pacientes (6,8%). Os profissionais de saúde representaram 12,5% do total e apenas 6 contribuições eram de associação de pacientes. As tabelas abaixo descrevem em detalhes o perfil dos participantes.

Tabela 20. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 49, de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições
Paciente	45
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	186
Profissional de saúde	32
Interessado no tema	32
Total	295
Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições
Grupos/associação/organização de pacientes	4
Total	4
Total geral	299
Como ficou sabendo?	Quantidade
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	140
Associação/entidade de classe	53
Diário Oficial da União	2
E-mail	2
Site da CONITEC	13
Redes sociais	69
Outro meio	20
Total	299

Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 49, no formulário de experiência ou opinião.

Participantes	Contribuições	%
Representações de pacientes	235	79
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	32	11
Interessado no tema	32	11
Total	299	100
Cor ou Etnia	Contribuições	%
Amarelo	9	3

Branco	190	64
Indígena	1	0
Pardo	84	28
Preto	11	4
Total	295	100
Faixa etária	Quantidade	%
menor 18	1	0
18 a 24	16	6
25 a 39	141	50
40 a 59	88	31
60 ou mais	34	12
Total	280	100
Regiões brasileiras/País estrangeiro	Contribuições	%
Norte	0	0
Nordeste	0	0
Sul	0	0
Sudeste	0	0
Centro-oeste	0	0
País estrangeiro	5	100
Total	5	100

Experiência com a tecnologia

Do total de contribuições 257 continham comentários que foram analisados na íntegra, sendo 26 de profissionais de saúde e 42 de pacientes.

Experiência como paciente

Os pacientes que utilizaram a tecnologia descreveram como eficaz e melhorando a qualidade de vida, evitando sangramentos e permitindo uma vida laboral mais segura bem como a prática de atividades físicas. A maioria dos pacientes relatou não haver efeitos negativos e os relatos existentes em sua maioria falam do desconforto em no número de aplicações que provavelmente são do uso do alfaoctocogúe que demanda mais aplicações.

Efeitos positivos

Um fator fVIII de longa duração ajudará, em muito, minha vida e a de todos os que fazem profilaxia. Eu tomo toda vez 3 injeções (ou 6, ou 12, depende como me chega distribuído). Multiplica isso por 3-4 vezes por semana. Pense em todo o tempo, atenção e lixo gerado (que acumulo e devolvo no hospital). Com um fator de maior duração, tudo seria reduzido:

câmaras geladas menores nos hospitais, logística de transporte mais fácil, geladeira de casa utilizada normalmente.... menos lixo... mais vida... Seria um dos meus sonhos.... Quem sabe, 1 injeção na segunda. Fim. Só na outra agora

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Dos familiares e cuidadores que tiveram experiência com o alfaruriotocogue pegol foi apontado a longa duração da resposta e a menor necessidade de infusões como o principal benefício. Os efeitos negativos relatados em sua totalidade falavam do comparador alfaotocogue e citavam o alto número de aplicações necessárias gerando desconforto e impactos na qualidade de vida.

Com esse fator de longa duração, nossos filhos serão menos furados, pois todos sabemos que quanto mais vezes fazemos, pior vão ficando as veias, principalmente em crianças que é o meu caso. Fora a economia que o SUS terá com esse novo fator(familiar)

Experiência como profissional de saúde

As contribuições dos profissionais de saúde apontaram para a menor necessidade de infusões do medicamento avaliado o que traz uma maior adesão e garante maior segurança para o paciente em relação aos sangramentos. A maioria das contribuições não apontou efeitos negativos para a tecnologia.

“O medicamento proporciona maior duração do efeito do medicamento com impacto na logística de infusão e na qualidade de vida do paciente”

Profissional de saúde

Experiência como interessado no tema

As contribuições dos interessados no tema também falam do menor número de infusões como principal efeito positivo e não descreve efeitos negativos em sua maioria.

A hemofilia passou por momentos muito difíceis, do plasma, crioprecipitados -- contaminações por HIV, HCV e muitas mortes.

Depois de 10 anos de avanço sustentável, temos certeza que é chegada hora de darmos mais um passo, que é o tratamento com fatores de Longa Duração.

Justificamos essa demanda pois, o maior problema é o acesso venoso. O fator de longa duração, melhora a adesão ao tratamento e traz vida nova para pacientes e familiares.

Também melhora a gestão de recursos para governo, já que melhora a logística, o armazenamento, que têm alto custo como todos sabem, tanto para Governo Federal, Estadual e Municipal.

Muitos hemocentros não têm capacidade para armazenamento suficiente para realizar a dispensação dos fatores de Coagulação para seus pacientes (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA)

11.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão apreendeu o preço considerado pela TAKEDA que produziria economia para o SUS já incluindo os custos logísticos. Além disso, houve o entendimento da maior comodidade posológica em relação ao comparador ofertado pelo SUS. As questões relacionadas à Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) da Hemobrás somada a algumas incertezas do impacto orçamentário foram voto vencido no plenário, que mudou sua recomendação preliminar.

12. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, os membros do plenário, presentes na 101ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de setembro de 2021, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação no SUS do alfaruriotocogue pegol para tratamento de profilaxia, sob demanda e perioperatório de crianças, adolescentes e adultos com Hemofilia A, conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 665/2021.

13. AUDIÊNCIA PÚBLICA

Trata-se de relatório da Audiência Pública nº 3/2021, realizada no dia 26 de novembro de 2021, em formato virtual, transmitido à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. A finalidade da audiência pública foi ouvir a

sociedade sobre a proposta de incorporação do alfadamoctocogue pegol e o alfaruriocotocogue pegol, ambas tecnologias com indicação para o tratamento da Hemofilia A, e recepcionar contribuições, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde. O relato de contribuições a seguir apresenta a compilação das contribuições abordadas na audiência, no intuito de identificar e dar transparência aos seus aspectos mais relevantes.

13.1 Perfil dos participantes

A Audiência Pública contou com a apresentação de 27 inscritos participantes, entre oradores, pacientes – representados por associações, familiares e cuidadores de pessoas –, e especialistas, representados por profissionais da área da saúde, conforme as orientações divulgadas no site da Conitec. Foram convidados os órgãos de controle: Controladoria Geral da União, Ministério Público junto ao Tribunal de Contas da União e Ministério Público Federal. O Ministério Público Federal também acompanhou a audiência.

A programação da audiência foi divulgada ao público no site e foi acompanhada por centenas de pessoas, ao vivo, pelo canal da Conitec no Youtube (<https://www.youtube.com/c/Reuni%C3%B5esdaConitec>).

13.2 Contribuições

A seguir, são destacados os principais pontos das contribuições recebidas (Quadro 10) A audiência teve início com abertura e contextualização do assunto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) e pela Presidente da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec/SCTIE/MS). Em sequência, pessoas de diversos segmentos da sociedade e previamente inscritas foram convidadas para apresentar suas contribuições. Todos os participantes tiveram 5 minutos de fala para expor seus pontos de vista, com relação às tecnologias em saúde alfadamoctocogue pegol e alfaruriocotocogue pegol.

Quadro 10. Síntese das contribuições da audiência pública.

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
ABERTURA	
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)	O presidente da sessão, o Secretário da SCTIE, agradeceu a presença de todos. Fez esclarecimentos a respeito do objetivo da consulta pública que seria captar subsídios que pudessem contribuir para a tomada de decisão acerca das avaliações das tecnologias alfadamoctocogue pegol e alfaruriocotocogue pegol. Isto

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
	<p>porque, nos dois casos observou-se que critérios como eficácia e segurança foram atendidos para subsidiar recomendações favoráveis à incorporação das mesmas ao SUS, no entanto, a análise do Plenário apontou para alguns fatores relacionados ao medicamento atualmente disponível no SUS, produzido por uma PDP – parceria de desenvolvimento produtivo, entre o Ministério da Saúde (MS), a empresa Takeda Pharma Limitada e a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – a Hemobrás.</p>
<p>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)</p>	<p>A presidente da Conitec apresentou uma contextualização do processo de avaliação das tecnologias explicitadas previamente neste relatório e o papel da Comissão enquanto órgão assessor do Ministério da Saúde.</p>
<p>Representante do grupo elaborador do Relatório de Recomendação do alfadamococogue pegol</p>	<p>O colaborador apresenta a análise crítica do medicamento, cuja análise indireta das evidências científicas demonstrou nenhuma diferença significativa entre os tratamentos comparados alfadamococogue pegol <i>versus</i> alfaococogue (disponível no SUS), para o principal desfecho analisado, a taxa anualizada de tratamento. Também foi apresentado uma avaliação econômica de custo-minimização e uma análise de impacto orçamentário que demonstra economia em cenário de incorporação da tecnologia.</p>
<p>Técnico do DGITIS que participou da elaboração do Relatório de Recomendação do alfaruriococogue pegol</p>	<p>O técnico apresenta um roteiro de como se deu a análise críticas das evidências científicas do medicamento, cuja evidência demonstrou importante vantagem relacionada à redução do número de infusões do medicamento e não inferioridade em termos de eficácia, comparada àquela tecnologia disponível no SUS. A evidência foi considerada frágil mediante avaliação crítica e discussão em plenário, apesar da não inferioridade ter sido verificada entre as tecnologias comparadas. Descreveu o recálculo feito na avaliação econômica, feito devido ao aumento do valor do medicamento tradicional (alfaoctocogue), elevado de R\$ 1,08 para R\$1,37, este fato teria sido o fator decisivo para modificar a recomendação inicial do Plenário da Conitec, de não incorporação, para uma recomendação final favorável à sua incorporação.</p>
<p>REPRESENTAÇÕES DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS</p>	
<p>Bayer S.A.</p>	<p>O representante da farmacêutica contextualiza o avanço tecnológico alcançado pelo alfadamococogue pegol em relação à tecnologia disponível no SUS, com foco para a economia substancial ao programa de coagulopatias. É apresentado que, com o surgimento da classe dos fatores VIII recombinantes (EHL), reduz-se o número de infusões e consumo de Unidades Internacionais (UIs) por semana por paciente, pois há uma melhor adesão com proteção prolongada contra sangramentos. Além da vantagem posológica, é citada a vantagem logística tanto para o paciente que frequenta o hemocentro, quanto para o MS, com a redução do número de visitas e atendimentos. A economia ao SUS se daria em até 40% por ano por paciente (considerando o preço proposto de R\$ 0,98/UI), resultando em economia de R\$ 126 milhões no 1º ano de incorporação e R\$ 702 milhões em 5 anos. Os benefícios complementaríamos o programa de coagulopatias e frisou-se que não haveria substituição à opção terapêutica disponível atualmente no SUS.</p>
<p>Takeda Pharma</p>	<p>O representante contextualiza o complexo industrial da PDP em parceria com o MS e sinaliza que a transferência de tecnologia que ocorre no âmbito desta política com a Hemobrás não inviabilizaria a disponibilização de alfaruriococogue pegol no Brasil, isto porque, no entendimento da empresa, seria importante a ampliação do arsenal terapêutico atualmente disponível no SUS para o tratamento de hemofilias. Sobre os pontos técnicos do processo avaliativo da tecnologia na Conitec, foram destacadas as evidências científicas, as condições das análises de custo-minimização, que em resumo demonstrou economia média de quase 110 milhões de reais por paciente, por ano e impacto orçamentário, de até 600 milhões de reais acumulados em cinco anos, em um cenário de incorporação da tecnologia ao SUS.</p>
<p>Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás)</p>	<p>O diretor de produtos estratégicos e inovação da Hemobrás apresenta a preocupação com o objeto social da empresa, uma vez que, de acordo com a avaliação da empresa, não há melhoria tecnológica entre peguilado e o fator VIII ofertado no SUS hoje, resultado de uma avaliação exclusivamente de cunho econômico. A margem de preço apresentada retrata o fornecimento de três anos de PDP e, no entendimento contratual entre empresa e Ministério da Saúde, o acordo não comporta decomposição de preços, em relação à tecnologia. Alterações nesse âmbito resultariam em risco em um cenário que não o apresenta. Reitera que os preços propostos poderão ter redução ao final da parceria produtiva e destaca que a incorporação de novas tecnologias ascende preocupação que, em seu entendimento, não cabem discussões. Enfim, reforça sua preocupação com as discussões, que destoam para uma avaliação com foco para economicidade.</p>
<p>REPRESENTAÇÃO DE PACIENTES</p>	

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
Paciente hemofílico A, natural de Fortaleza-CE	O paciente apresenta o roteiro do seu tratamento até então, que se iniciou com o crio precipitado, depois seguiu para o fator plasmático e agora para o fator VIII recombinante. O paciente informou que tem muitos episódios de dor e limitação do movimento, resultante do grande número de infusões (3 por semana), que também dificulta a regularidade do tratamento. Acredita que as tecnologias que necessitam menos infusões ao longo da semana seria muito vantajoso para sua rotina, bem como, reduziria as reações causadas pelas infusões venosas, como dores nos membros e flebites venosas. O paciente tem esperanças em reduzir o número de idas ao ambiente hospitalar, também cita a dificuldade de armazenamento das doses para infusão e acredita que a regularidade e redução do número de infusões pode resultar em menos sequelas, e consequentemente redução de custos nas resoluções destas.
Paciente hemofílico A e médico fisiatra	Relata sua vivência como paciente hemofílico lembrando as questões de rede venosa disfuncionais e que em muitos casos o paciente deixa de fazer o quantitativo de aplicações adequadas. Cita sua insegurança ao realizar atividades físicas devido a alterações musculo esqueléticas e dores crônicas, devido a não adesão ao número de infusões e complicações relacionadas a estas. Acredita que a redução do número de infusões, proporcionada pelos fatores de meia vida estendida, pode diminuir os retornos aos hospitais, cirurgias ortopédicas, aposentadorias precoces, dentre outros fatores relacionados, que poderiam diminuir consequentemente gastos econômicos secundários ao SUS. Reforça sobre a importância de ter combinações e mais opções de tratamentos aos pacientes hemofílicos.
Presidente da Associação dos Voluntários, Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias (AJUDE-C)	Apoia a incorporação dos fatores VIII de longa duração e sugere a produção de termos aditivos ou de ajustes contratuais no âmbito da PDP e critica o programa sob a justificativa de redução da aplicação do fator de coagulação e minimização dos danos.
REPRESENTAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO DE PACIENTES	
Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia (ABRAPHEM)	A presidente da associação posiciona-se favoravelmente à incorporação dos dois medicamentos, pois além da redução do impacto orçamentário, pode-se citar a redução do número de infusões endovenosas, que representam uma barreira para os pacientes (que envolve dor física e questões psicológicas em diferentes níveis). As estratégias de prescrição com menor número de infusões favorecem a adesão aos tratamentos, tão eficazes quando àquela tecnologia disponível no SUS. No entendimento da Associação, os pacientes não podem ser privados da disponibilização dos produtos em avaliação.
Presidente da Federação Brasileira de Hemofilia (FBH)	Defende o melhor tratamento no SUS e aponta que não é favorável à judicialização de tecnologias em saúde, no entanto, entende que os brasileiros têm direitos ao acesso à saúde. Defende a garantia de facilitar a logística de acesso aos produtos, para maior autonomia de pacientes e suas famílias. Em sua opinião, o tratamento de longa duração individualizado poderá compor um tratamento mais acessível e mais barato, com redução de sequelas aos pacientes, principalmente aos que têm dificuldades de acesso às unidades de saúde e sequelas articulares relacionadas às infusões. Acredita que a incorporação das duas tecnologias peguiladas ao SUS seria extremamente importante para compor o arsenal do cuidado e individualização do tratamento, onde o paciente que mais tem necessidades teria maior facilidade de acesso.
Presidente da Associação dos Hemofílicos e Pessoas com Doenças Hemorrágica Hereditárias de Rondônia (APHARDERON)	Apresenta preocupação com o quantitativo de pacientes no país que necessitam de melhoria no cuidado da hemofilia, principalmente, no que diz respeito ao impacto social de um tratamento acessível. Detalha as problemáticas enfrentadas pelas famílias atualmente, com flebites, dores crônicas, artropatias, deslocamentos longos e desgaste psicológico com o tratamento que exige adaptação diária que, muitas vezes, é comprometida pelas atividades laborais e cotidianas do paciente. Defende que a redução do número de infusões é vista pela Associação como um fator positivo e importante para a vida do paciente e que poderia resolver muitas questões regionais, principalmente pela redução do número de infusões e deslocamentos exigidos pelo tratamento. Acredita que uma vez estabelecida o protocolo clínico da profilaxia e do tratamento das hemofilias, melhorias no cuidado podem têm sido alcançadas e problemas relacionados às infusões seriam reduzidos com a inclusão das tecnologias peguiladas, que se sobrepõem no âmbito do menor número de infusões e menos impacto logístico e de armazenamento.
REPRESENTAÇÃO DE ESPECIALISTAS	

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE)	A gerente de Farmácia do HEMOCE traz os benefícios da redução de infusões para a prática clínica do hemocentro e destaca problematização quanto à logística de acesso ao medicamento, que afeta muitas famílias na região Norte do país, onde o deslocamento para os hemocentros pode ser muito longo e nem sempre há disponibilidade para armazenamento domiciliar (espaço que comporte os medicamentos na geladeira familiar). A redução do número de doses resultaria em menor quantitativo armazenado na residência e menor lixo gerado pelo paciente. Foi citado exemplo quantos frascos seriam armazenados para um indivíduo de 60kg, que armazena aproximadamente 36 frascos de 500 UI ou 72 frascos de 250 UI para aplicação três vezes por semana, e em contrapartida, o fator VIII peguilado seria armazenado em 8 frascos de 3.500 UI, para quatro aplicações em um mês. A redução da produção de lixo também foi citada como mais uma vantagem para redução no número de frascos utilizados.
Médica e membro do Comitê de Hemostasia da ABHH	Discorre que o tratamento unificado do programa de coagulopatias permite a melhor aplicação de recursos e estratégias de tratamento, mantendo a eficácia e segurança dos pacientes. A profissional reitera a capacidade de armazenamento e logística de transporte que ainda são limitadas e lembra que as realidades tanto das instituições de saúde quanto dos pacientes podem ser submetidas a adversidades socioambientais que ainda devem ser enfrentadas. Enfim, concorda que o programa de coagulopatia brasileiro é maduro e engajado no cuidado e merece receber avanços científicos, como as novas tecnologias em avaliação.
Médica hematologista	A médica cita a implementação e importância do Protocolo de profilaxia primária e imunotolerância para utilização eficiente dos fatores VIII, que tem resultado em tratamentos eficientes e sem sequelas para os pacientes. Também faz um relato de experiência de sucesso com a utilização do fator VIII peguilado em pacientes com atividade sangratória maior, e que respondem com controle hemostático e de redução de sangramento.
Enfermeira da equipe multidisciplinar do HEMORIO	Comenta que a incorporação destas tecnologias de meia vida estendida poderia resultar em menores números de internações e estresse aos pacientes e seus familiares. Para os pacientes que realizam as infusões nas instituições regularizadas, seria importante a redução de deslocamento e custos relacionados a esta atividade.
REPRESENTAÇÃO DOS ÓRGÃOS DE CONTROLE	
Coordenador Geral de Auditorias da Área de Saúde da Controladoria-Geral da União (CGU)	Agradece a transparência do processo e espaço na audiência, incluindo a participação dos atores envolvidos, apresenta os fatores que envolvem o plano de avaliação em ATS e explica que este envolve tanto a política de gestão de processo de ATS quanto a PDP, dentre outros fatores acerca do cuidado. Informa que a CGU fez auditoria dos dois casos das tecnologias em análise e relata que o processo que cabe à recomendação da Conitec ainda corre alguns riscos relacionados à obsolescência destas tecnologias e acredita que há lacunas no processo decisório que envolveu as discussões da Conitec, majoritariamente suportado apenas pelo custo a ser pago pelo cuidado. Oferece assessoramento em gestão de risco, dentre outros fatores, durante o processo e as decisões em saúde no âmbito da Conitec e reconhece que não há decisão correta ou errada, embora acredite que diante do explanado em audiência esteja encaminhando para uma decisão favorável à incorporação de ambos os peguilados.
Procurador do Ministério Público junto ao Tribunal de Contas da União (TCU)	Reitera que a incorporação de novas tecnologias não resulta em findar a utilização daquelas já disponíveis no SUS, concorda com os benefícios apresentados pelos outros participantes, no que tange às evidências científicas e econômicas. Vê importância na incorporação das novas tecnologias, sem diminuir a importância da tecnologia distribuída pela PDP, no entanto, retoma alguns problemas que esta política tem enfrentado, se estendendo para além do plano inicial junto ao Ministério da Saúde e se questiona acerca da incorporação dos medicamentos peguilados. Conclui, transmitindo a opinião geral do órgão, favorável à incorporação das tecnologias peguiladas.

A participação do representante do TCU (Secretário de Controle Externo), foi impossibilitada e justificada pela ausência de processos no órgão sobre a incorporação ou avaliação das tecnologias temas desta audiência. O Secretário da SCTIE retoma sua fala final, tece agradecimentos à participação de todos os atores presentes e reconhece o que foi acrescentado é de extrema importância para subsidiar a sua decisão e informa que a audiência está encerrada.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 10, DE 11 DE FEVEREIRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar o alfaruriotocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.182763/2020-42, 0025307397.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o alfaruriotocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A, mediante condicionantes, considerados os subsídios adicionais obtidos por meio de procedimento de Consulta Pública e Audiência Pública realizadas pelo Ministério da Saúde.

§1º A presente incorporação está condicionada às diretrizes a serem adotadas por meio de instrumento a ser elaborado pelo Ministério da Saúde, o qual, a juízo da área competente, deverá observar também todos os aspectos referentes à sistemática de assistência a ser adotada no âmbito do SUS, de modo a assegurar a manutenção do arsenal terapêutico ora disponível, que vem garantindo o integral acesso ao tratamento, e de modo a permitir o adequado manejo dos pacientes junto à rede, face à tecnologia ora incorporada, com o devido monitoramento.

§2º A presente incorporação está condicionada ao que estabelece as políticas públicas federais implantadas para o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, no caso, mediante investimentos públicos voltados à transferência de tecnologia para planta fabril da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - Hemobrás, o que visa a mitigar quaisquer riscos à disponibilidade de medicamentos para o efetivo tratamento, garantindo a autossuficiência na produção nacional, evitando-se eventuais flutuações de mercado que possam vir a impactar no ininterrupto fornecimento, essencial à vida dos pacientes e ao estabelecimento de garantias fundamentais ao tratamento da hemofilia A no âmbito do SUS, considerando o princípio da supremacia do interesse público.

§3º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.

§4º A matéria de que trata o caput deste artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 2º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO



15. REFERÊNCIAS

1. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):24.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Vol. 388, *The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2016. p. 187–97.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 80 p.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd edition. Haemophilia. Wiley; 2020.
5. Samuelson Bannow B, Recht M, Négrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev.* 2019 May;35:43–50.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Brooker M, Evatt B, Iorio A, Makris M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. *Haemophilia.* 2020 Jul;26(4):591–600.
7. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019 Oct;171(8):542–6.
8. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2019. Disponível em: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias/detalhe/perfil-das-coagulopatias-hereditarias-no-brasil-2019>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias : 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 57 p.
10. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2020. 88 p.
11. Ministério da Saúde B. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias [recurso eletrônico]. 2016.
12. Ferreira A, Leite I, Bustamante-Teixeira MT, Guerra M. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med.* 2014 Sep;5:175.
13. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019 Jul;25(4):676–84.
14. Saúde M DA. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE Departamento de Atenção Especializada e Temática BRASÍLIA-DF 2015 IMUNOTOLERÂNCIA PROTOCOLO DE USO DE INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR. 2015.
15. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada B. Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. 2008.
16. Ministério da Saúde. Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF). 2017.
17. Brasil. Ministério da Saúde. ATO PORTARIA Nº 364, DE 6 DE MAIO DE 2014 - Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. 2014.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
19. Published Guidance - International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc.
20. WFH eLearning Platform - Guidelines for the Management of Hemophilia.
21. Graf L. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med Hemother.* 2018;45:86–91.

22. Chen S. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016;22(5 Suppl):S126–33.
23. Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: Direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015 Jun;18(6):457–65.
24. Gupta N, Benbouzid A, Belhani M, Andaloussi M EI, Maani K, Wali Y, et al. HAEMOcare: The First International Epidemiological Study Measuring Burden of Hemophilia in Developing Countries. *TH Open*. 2019;3(2):190–9.
25. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90:S3–10.
26. Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):640–50.
27. Dover S, Blanchette VS, Wrathall D, Pullenayegum E, Kazandjian D, Song B, et al. Hemophilia prophylaxis adherence and bleeding using a tailored, frequency-escalated approach: The Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Feb;4(2):318–25.
28. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. Vol. 11, *Patient Preference and Adherence*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1677–86.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug;357(6):535–44.
30. Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 1996 Mar;92(4):973–8.
31. Thornburg CD. Physicians' perceptions of adherence to prophylactic clotting factor infusions. *Haemophilia*. 2008 Jan;14(1):25–9.
32. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001 Jul;7(4):392–6.
33. Thornburg CD, Pipe SW. Adherence to prophylactic infusions of factor VIII or factor IX for haemophilia. Vol. 12, *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. England; 2006. p. 198–9.
34. Thornburg CD, Carpenter S, Zappa S, Munn J, Leissinger C. Current prescription of prophylactic factor infusions and perceived adherence for children and adolescents with haemophilia: a survey of haemophilia healthcare professionals in the United States. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):568–74.
35. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug;353(5):487–97.
36. Guedes VG. Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: estudo transversal no interior do Estado de São Paulo (Brasil). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2016.
37. Khair K, Lawrence K, Butler R, O'Shea E, Christie BA. Assessment of treatment practice patterns for severe hemophilia A: a global nurse perspective. *Acta Haematol*. 2008;119(2):115–23.
38. Meichenbaum D, Turk DC. *Facilitating Treatment Adherence*. Facilitating Treatment Adherence. 1987.
39. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):760–5.
40. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e245-50.

41. Tencer T, Roberson C, Duncan N, Johnson K, Shapiro A. A haemophilia treatment centre-administered disease management programme in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007 Sep;13(5):480–8.
42. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Mar;16(2):247–55.
43. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia*. 2003;9(SUPPL. 1):101–10.
44. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years : AA population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):989–98.
45. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan D, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078–85.
46. Takeda. Adynovate. Bula do Produto. 2020.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Novo Registro: Adynovate (alfaruriotocogue pegol). 2020.
48. Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2018 Mar;24:3–17.
49. Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:58–63.
50. Pasca S, Zanon E. Savings without changing: How to use the MyPKfit® device to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A. Vol. 183, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2019. p. 1–3.
51. Álvarez-Román MT, Fernandez-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, Hernández-Moreno AL, Martín-Salces M, Butta-Coll N, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors. Vol. 23, *Haemophilia*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. e50–4.
52. Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFiT®. *Haemophilia*. 2018 Sep;24(5):e338–43.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
54. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
55. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014. 130 p.
58. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
59. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.

60. Epstein J, Schwartz E, Abbuehl B, Ewenstein B. Patient preferences for FVIII and BAX 855: results from the BAX 855 pivotal trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(0):364.
61. Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, et al. Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations. *Int J Hematol.* 2017;106(5):704–10.
62. You C, Baek H, Park S, Park Y, Shin H, Engl W, et al. Subgroup analysis of a phase 2/3 study of rurioctocog alfa pegol in patients with severe hemophilia A: efficacy and safety in previously treated Korean patients. *Blood Res.* 2019;54(3):198–203.
63. Mullins E, Stasyshyn O, Alvarez-Román M, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2017;23(2):238–46.
64. Gruppo R, López-Fernández M, Wynn TT, Engl W, Sharkhawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia.* 2019;25(5):773–81.
65. Prener A, Engl W, Patrone L, Dyck-Jones J, Abbuehl B. An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients. In: *Haemophilia.* 2016. p. 50.
66. Chowdary P, Mullins E, Konkle BA, McGuinn C, Park Y, Stasyshyn O, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2020;26(4):e168–78.
67. Aledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *J Manag care Spec Pharm.* 2020;26(4):492–503.
68. Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia.* 2020;26(3):529–35.
69. Dunn A, Ahuja S, Mullins E. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2018;24(3):e84–92.
70. Mullins E, Kefurt C, Engl W, Tangada S. Design of a phase 3, prospective, multicenter, open-label study of safety and hemostatic efficacy of rurioctocog alfa pegol in previously untreated patients < 6 years of age with severe hemophilia A. In: *Haemophilia.* WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019. p. 83.
71. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V. PK-guided rurioctocog alfa pegol prophylaxis in patients with severe hemophilia A targeting two FVIII trough levels: results from the phase 3 PROPEL Study. *Res Pr Thromb Haemost.* 2019;3(Suppl 1):106–7.
72. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JP. 13 Including non-randomized studies. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2008. p. 391.
73. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood.* 2020 Nov;
74. Bula do profissional de saúde - Hemo-8R [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351430675201312/?substancia=23556>
76. SIGTAP. Consultar Procedimentos. 2019. p. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>.
77. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares [Internet]. 2008. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
78. Ministério de Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas de análise de impacto orçamentário. 2014; Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes->



metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf

79. World Federation of Hemophilia. Report of the annual global survey - 2014 [Internet]. Available from: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2014/>
80. Hemophilia WF of. Report of the Annual Global Survey 2015. 2015;514(October):875–7944. Available from: www.wfh.org
81. World Federation of Hemophilia. Report of the Annual Global Survey 2016. World Federeation Hemoph [Internet]. 2016;(October):3–73. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>
82. Hemophilia TWF of. Annual Global Survey 2017. World Fed Hemoph [Internet]. 2017;6(2):80. Available from: www.wfh.org
83. World Federation of Hemophilia. Report of the Annual Global survey - 2018 [Internet]. Available from: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2018/>
84. World Federation of Hemophilia. Report of the Annual Global survey - 2013 [Internet]. Available from: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2013/>
85. Logística DDE, Saúde EM. Contrato nº 205/2019. 2020;0–5.
86. Ministério da economia. Licitação ComprasNet - FATOR VIII. 2020;
87. Planejamento do Painel de Compras - 2021 (acessado em 02/12/2020) [Internet]. Available from: <http://paineldecompras.economia.gov.br/planejamento>
88. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2009 a 2010 [Internet]. Available from: https://abraphem.org.br/documentos/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2009_2010.pdf
89. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2011 a 2012 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2012.pdf
90. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil de coagulopatias hereditárias - 2013 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2013.pdf
91. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2014 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2014.pdf
92. Ministério de Saúde (Brasil). Perfil das coagulopatias hereditárias - 2015 [Internet]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf
93. Windyga J, Collins P, Escuriola-Ettingshausen C, Escobar M, Shapiro S, Zulfikar B, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis targeting two FVIII trough levels in severe hemophilia a patients (PROPEL phase 3 study): impact of patient FVIII half-life on consumption and efficacy outcomes. *Haemophilia*. 2020;26(0):25-.
94. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins P, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Results from a phase 3, randomized, multicenter study of rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis targeting 2 FVIII trough levels in patients with severe hemophilia A (propel study). In: *Haemophilia*. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019. p. 162.
95. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, PB V, Yao Z, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. *J Blood Med*. 2019;10:147–59.
96. Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, et al. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia*. 2017;23(3):408–16.
97. Brand B, Gruppo R, TT W, Giskevicius L, MF LF, Chapman M, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e251-8.
98. Horling FM, Allacher P, Koppensteiner H, Engl W, Scheiflinger F, Abbuehl BE, et al. Immunogenicity of

- BAX 855 in previously treated patients with congenital severe hemophilia A. *Blood*. 2016;128(22):2594.
99. Konkle BA, Stasyshn O, Wynn TT, Manco-Johnson MJ, Chowdary P. Bleeding patterns during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (Bax 855) with extended half-life in hemophilia a. *J Thromb Haemost*. 2016;22(0):99, Abstract no: P128.
 100. Manco-Johnson M, Ma AD, Klamroth R, Engl W, Griparic L, Dyck-Jones JA. Joint bleeding patterns in patients treated prophylactically with an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855). *Blood*. 2015;126(23):2300.
 101. Clinical Trials Register [Internet]. [citado 24 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001048-24/NL>
 102. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
 103. 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; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03754790. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03754790>
 104. 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; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03417245. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
 105. 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; 2020 dez [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03417102. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417102>
 106. 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; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03549871. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871>
 107. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT04083781. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083781>
 108. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT04082429. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429>
 109. 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>
 110. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

Anexo I. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante

Estratégia de busca utilizada em cada base de dados

Base		Estratégia	Resultado (09/09/2020)
Pubmed	Intervenção #1	"bax 855"[Supplementary Concept] OR "bax 855"[All Fields] OR "Rurioctocog alfa pegol"[All Fields] OR "ADYNOVI"[All Fields] OR "ADYNOVATE"[All Fields]	24
Lilacs	Intervenção #2	tw:((tw:("bax 855" OR "Rurioctocog alfa pegol" OR "ADYNOVI" OR "ADYNOVATE"))))	0
Cochrane	Intervenção #3	bax 855	19
	Intervenção #4	Rurioctocog alfa pegol	8
	Intervenção #5	ADYNOVI	4
	Intervenção #6	ADYNOVATE	1
	(#3 OR #4 OR #5 OR #6)		22
CRD	Intervenção#8	(bax 855 OR Rurioctocog alfa pegol OR ADYNOVI OR ADYNOVATE)	0
Total			46

Anexo II. Características, relevância e limitações dos estudos incluídos pelo demandante no dossiê

Características dos estudos incluídos na análise qualitativa

Autor, ano	Desenho do estudo	População	Intervenção/ Comparador	Amostra (n)	Resultado do desfecho primário	Limitação	Conclusão
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT 01599819) Konkle et al., 2015 (45)	Estudo clínico de fase 1, prospectivo, aberto, cruzado e de escalonamento de dose	Pacientes com 12-65 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII	Grupos Advate®: 30 ± 3 UI/kg e 60 ± 6 UI/kg. Grupo AP na mesma dose do Advate® após lavagem de 72h.	19	<i>EAs graves e não graves</i> - EAs não graves: 11 eventos em 8 indivíduos; nenhum relacionado ao tratamento e todos consistentes com o perfil do Advate®	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	AP foi seguro no tratamento sob demanda e para a profilaxia de episódios de sangramento em pacientes com HA grave.
Estudo PROLONG-ATE (NCT01736475) Konkle et al., 2015 (45); Epstein et al., 2015 (60); Nogami et al., 2017 (61); You et al., 2019 (62)	Estudo clínico de fase 2/3, multicêntrico (72 centros e 20 países) e aberto.	Pacientes com 12-65 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII	- Grupo profilático: 45 ± 5 UI / kg de AP, duas vezes por semana - Grupo sob demanda: 10 a 60 ± 5 UI / kg de AP, por 6 meses ± 2 semanas.	137 (n=120 no grupo profilático; n=17 no grupo sob demanda).	<i>ABR – mediana (Q1;Q3):</i> População geral - Grupo profilático: 1,9 (0,0;5,8) - Grupo sob demanda: 41,5 (31,7; 51,1) - Redução de 90% no grupo profilático vs sob demanda Subpopulação Japonesa	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	AP foi seguro e eficaz para o tratamento sob demanda e para a profilaxia de episódios de sangramento em pacientes com HA grave.

					- Grupo profilático: 4,0 (0,0; 5,8)		
					Subpopulação coreana - Grupo profilático: 1,9 (0,0–14,5) - Grupo sob demanda: 62,2		
Estudo PEDIATRIC (NCT02210091) Mullins et al., 2017 (63)	Estudo clínico de fase 3, prospectivo, não controlado, multicêntrico (39 centros) e aberto	Pacientes <12 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII	Profilaxia com 50 ± 10 UI/kg de AP, por 6 meses	66 (n=32 com <6 anos; n=34 entre 6 e <12 anos)	<i>Incidência de inibidores do FVIII (≥0,6 BU).</i> - Nenhum indivíduo desenvolveu inibidores de FVIII.	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	Profilaxia com AP foi segura e eficaz em pacientes pediátricos com HA grave e previamente tratados.
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405) Gruppo et al., 2019 (64)	Estudo de fase III, prospectivo, aberto, de braço único e multicêntrico (12 centros em 7 países)	Pacientes <12 anos; HA grave; e tratados previamente com FVIII; provenientes de outro estudo da intervenção ou recém-recrutados	AP – dose individualizada com base na PK ou valor de RI	26 cirurgias em 21 pacientes	<i>Eficácia hemostática</i> - Classificada como excelente para todas as cirurgias nos cenários intra, pós e perioperatório.	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Ausência de grupo controle	AP foi bem tolerado e eficaz para uso perioperatório em pacientes com HA, sem mostrar sinais de imunogenicidade
Prener et al., 2016 (65)	Análise de segurança agregada de cinco estudos clínicos	Pacientes previamente tratados para profilaxia, sangramento ou controle	AP	234 (n=32 <6 anos; n=34 com 6 a <12 anos; n=26 com 12 a <18)	<i>Perfil de Segurança</i> - 652 EAs em 165 indivíduos - Taxa geral de EAs/infusão: 2,5% (652/25.724)	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes	AP foi seguro e bem tolerado.

		perioperatório; provenientes de estudos da intervenção		anos e n=142 com ≥18 anos).	- Taxa geral de EAs graves /infusão: 0,1% (34/25724). - EAs relacionado ao tratamento (≥1%): dor de cabeça - Nenhum EA grave relacionado ao tratamento.	- Ausência de grupo controle	
Estudo CONTINUATION (NCT01945593) Chowdary et al., 2020 (66)	Estudo de fase 3b, prospectivo, aberto e multicêntrico (86 centros em 23 países)	Pacientes ≤ 75 anos; HA grave; provenientes de outro estudo da intervenção ou recém-recrutados	AP profilático em: - Dose fixa: 45 ± 5 UI/kg em ≥12 anos ou 50 ± 10 UI/kg em <12 anos - Dose com base na PK: manter níveis mínimos de FVIII ≥3% e níveis máximos ≤200%.	216	<i>Incidência de inibidores do FVIII (≥0,6 BU).</i> - Nenhum indivíduo desenvolveu inibidores de FVIII <i>ABR:</i> - Mediana (Q1;Q3): 1,62 (0,52, 2,83). - Estimativa pontual (IC 95%) da média com dose fixa: 2,23 (1,85-2,69) para ABR total; 1,23 (0,96-1,58) para ABR articular; e 1,20 (0,92-1,56) para ABR espontânea. - Estimativa pontual (IC 95%) da média com dose à base de PK: 2,64 (1,70-4,08) para ABR total; 1,40 (0,91-2,17) para ABR	- Ausência de grupo controle; - Ausência de randomização para os diferentes regimes de profilaxia.	Os resultados destacam a segurança e eficácia em longo prazo da profilaxia com AP.

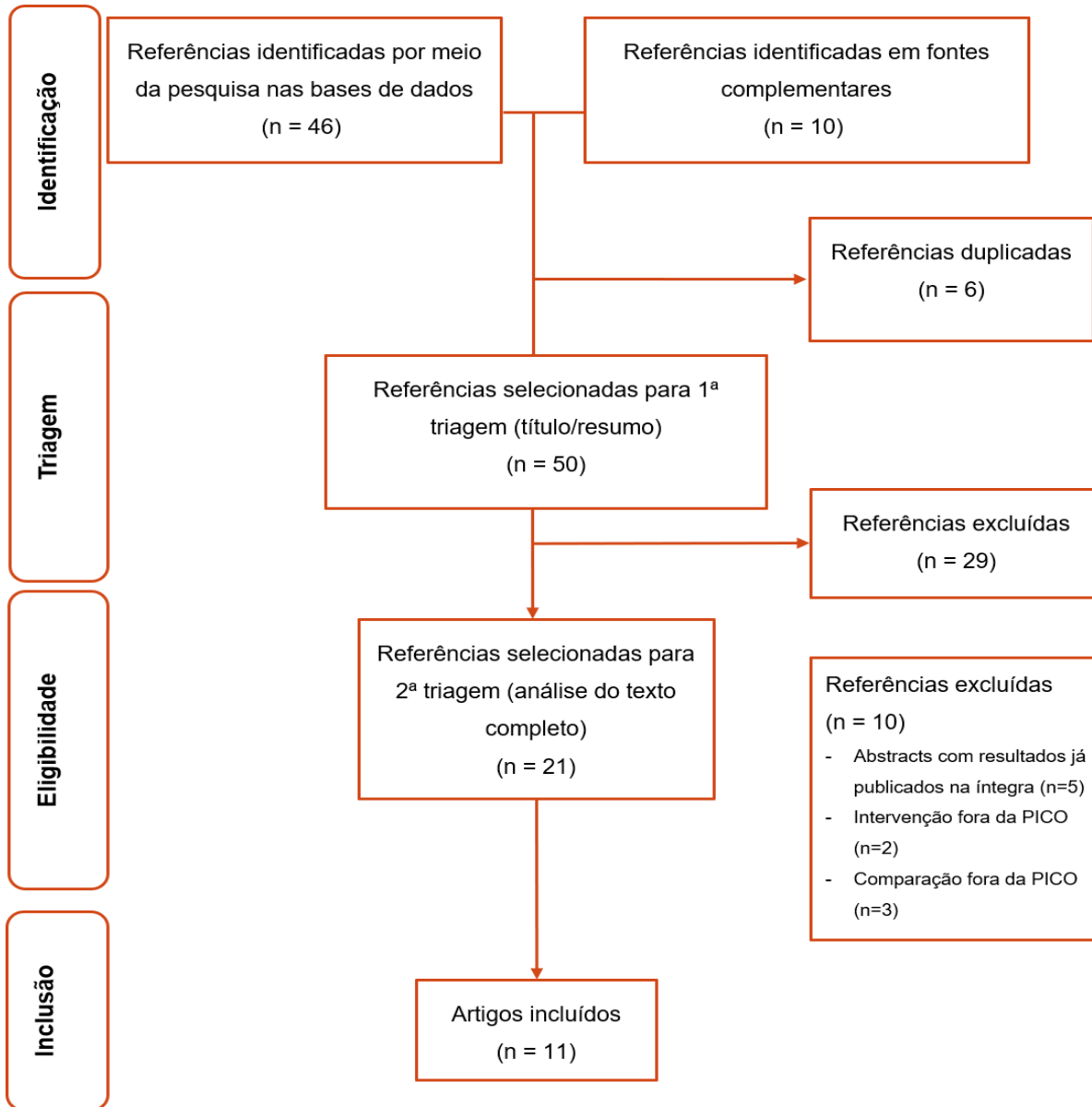
					articular; e 0,96 (0,54-1,71) para ABR espontânea.		
Aledort et al, 2020 (67)	Estudo observacional e retrospectivo (Estados Unidos)	Indivíduos com HA, previamente tratados com rFVIII e que receberam profilaxia com AP	AP – dose de 40-50 IU/kg, duas vezes por semana	56	ABR - Redução significativa na média após a mudança para a intervenção vs terapia anterior (de 5,8 para 1,7; redução de 71%, $p < 0,001$).	- Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - A amostra pode não ser representativa do país. - Amostra pequena nos subgrupos <12 anos e tratados previamente com rFVIII de meia-vida prolongada; - Taxas de sangramento foram reportadas pelos pacientes	A mudança de rFVIII de meia-vida padrão ou prolongada para AP foi associada ao menor número de episódios de sangramento
Brennan et al, 2020 (68)	Estudo observacional, nacional e	Pacientes com ≥ 3 meses de exposição a FVIII de meia-	Profilaxia com FVIII de meia-vida prolongada	193; 129 com HA, dos quais 86	ABR, mediana (Q1; Q3)	- Possível registro incompleto/	A mudança para AP resultou em redução da frequência de

	retrospectivo (Austrália)	vida prolongada		receberam AP.	<ul style="list-style-type: none"> - 6 últimos meses com FVIII de meia-vida padrão: 2,0 (0,0; 4,0) - 6 meses após mudança para FVIII de meia-vida prolongada: 0 (0; 2,0) 	<ul style="list-style-type: none"> - não acurado dos dados - Não foi possível discriminar zero sangramentos de sangramentos não reportados; - Seguimento curto 	<ul style="list-style-type: none"> - administração, melhor adesão ao tratamento e melhores resultados de sangramento.
Dunn et al, 2018 (69)	Estudo observacional e retrospectivo (Estados Unidos)	Pacientes que iniciaram a profilaxia com AP entre novembro de 2015 e outubro de 2016	AP	15	<p><i>Consumo do fator</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução da frequência de infusão em 13 indivíduos vs tratamento prévio - Consumo semanal reduziu em 9 (60%) indivíduos após a troca para a intervenção <p><i>Episódios de sangramento</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Oito (53%) indivíduos sem episódios de sangramentos após a mudança para a intervenção 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de randomização e cegamento dos pacientes - Amostra pequena de pacientes 	Houve melhora do controle de sangramentos, com menor frequência de infusão e consumo de fator na maioria dos indivíduos.

FVIII: fator VIII de coagulação; UI: unidades internacionais; ABR: taxa anualizada de sangramento; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; HÁ: hemofilia A; AP: alfaruriotocogue pegol; EAs: eventos adversos; PK: farmacocinética; IC: intervalo de confiança; rFVIII: FVIII recombinante.

Anexo III. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante

Fluxograma da seleção das evidências.



**Anexo IV: Estudos excluídos na íntegra**

Autor, ano	Motivo da Exclusão
Windyga et al., 2020 (93)	Estudo PROPEL – resumo
Batt et al., 2019 (95)	Intervenção fora da PICO
Klamroth et al., 2019a (94)	Estudo PROPEL – resumo
Klamroth et al., 2019b (71)	Estudo PROPEL – resumo
Iorio et al., 2017 (96)	Intervenção fora da PICO
Brand et al., 2016 (97)	Resultados interinos de Gruppo et al., 2019. Resultados mais atualizados já publicados na íntegra
Horling et al., 2016 (98)	Abstract da análise agregada- Resultados já incluídos na íntegra
Konkle et al., 2016 (99)	Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra
Manco-Johnson et al., 2015 (100)	Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra
Ma et al., 2015 (101)	Abstract do Estudo PROLONG-ATE - Resultados já incluídos na íntegra

Anexo V: Checklist de Downs e Black

Relato

- 1) A hipótese/objetivo do estudo foi claramente descrito?

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

- 2) Os principais resultados a serem medidos estão claramente descritos na seção Introdução ou Métodos? Se os principais resultados forem mencionados pela primeira vez na seção Resultados, a pergunta deve ser respondida com “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

- 3) As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas? Em estudos de coorte e ensaios clínicos, os critérios de inclusão e/ou exclusão devem ser fornecidos. Em estudos de caso-controle, uma definição de caso ea fonte dos controles deve ser fornecida.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

- 4) As intervenções de interesse estão claramente descritas? Os tratamentos e o placebo (quando relevante) que foram comparados devem ser claramente descritos.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study		

(NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

5) As distribuições dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados estão claramente descritas? Uma lista dos principais fatores de confusão é fornecida

Estudo	Sim (1)	Parcialmente (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)			X
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)			X
CONTINUATION (NCT01945593)			X

6) As principais conclusões do estudo estão claramente descritas? Dados de resultados simples (incluindo denominadores e numeradores) devem ser relatados para todas as principais descobertas, para que o leitor possa verificar as principais análises e conclusões.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

7) O estudo fornece estimativas da variabilidade aleatória dos dados para os resultados principais? Em dados com distribuição não normal, a faixa interquartil de resultados deve ser relatada. Em dados com distribuição normal, o erro padrão, o desvio padrão ou os intervalos de confiança devem ser relatados. Se a distribuição dos dados não for descrita, deve-se presumir que as estimativas utilizadas foram adequadas e a pergunta deve ser respondida sim.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

8) Todos os eventos adversos importantes que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados? A resposta deve ser "sim" se o estudo demonstrar que houve uma tentativa abrangente de medir os eventos adversos. (Uma lista de possíveis eventos adversos é fornecida)

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

9) As características dos pacientes perdidos foram descritas? Deve-se responder “sim” quando não houver perdas de acompanhamento ou quando as perdas de acompanhamento forem tão pequenas que os achados do estudo não serão afetados por sua inclusão. Deve ser respondido “não” quando um estudo não relata o número de pacientes perdidos para o acompanhamento.

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X	
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

10) Os valores reais de probabilidade foram relatados (por exemplo, 0,035 em vez de $<0,05$) para os resultados principais, exceto quando o valor de probabilidade for inferior a 0,001?

Estudo	Sim (1)	Não (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)		X
PEDIATRIC (NCT02210091)	X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X
CONTINUATION (NCT01945593)	X	

Validade externa

Todos os critérios a seguir tentam abordar a representatividade dos achados do estudo e se eles podem ser generalizados para a população da qual os sujeitos do estudo foram derivados.

11) Pode-se considerar que os sujeitos do estudo são representativos de toda a população da qual foram recrutados? O estudo deve identificar a população de origem dos pacientes e descrever como os pacientes foram selecionados. Os pacientes seriam representativos se compreendessem toda a população de origem, uma amostra não selecionada de pacientes consecutivos ou uma amostra aleatória. A amostragem aleatória só é viável quando existe uma lista de todos os membros da população relevante. Quando um estudo não relata a proporção da população de origem da qual os

pacientes são derivados, a pergunta deve ser respondida como “incerto”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

12) Os indivíduos que foram triados para participar foram representativos de toda a população da qual foram recrutados? Deve ser indicada a proporção dos pacientes convidados que concordaram. A validação de que a amostra era representativa incluiria a demonstração de que a distribuição dos principais fatores de confusão era a mesma amostra do estudo e na população de origem.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)			X
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)			X
CONTINUATION (NCT01945593)			X

13) A equipe, os locais e as instalações onde os pacientes foram tratados eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe? Para que a pergunta seja respondida “sim”, o estudo deve demonstrar que a intervenção foi representativa daquela em uso na população de origem. A pergunta deve ser respondida “não” se, por exemplo, a intervenção foi realizada em um centro especializado não representativo dos hospitais que a maioria da população de origem iria frequentar

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

Validade interna – viés

14) Foi feita uma tentativa de cegar os sujeitos do estudo para a intervenção que receberam? Para estudos em que os pacientes não teriam como saber qual intervenção receberam, a resposta deve ser “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)		X	
PEDIATRIC (NCT02210091)		X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X	
CONTINUATION (NCT01945593)		X	

15) Houve uma tentativa de cegar aqueles que medem os principais resultados da intervenção?

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)		X	
PEDIATRIC (NCT02210091)		X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X	
CONTINUATION (NCT01945593)		X	

16) Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isso ficou claro? Quaisquer análises que não tenham sido planejadas no início do estudo devem ser claramente indicadas. Se nenhuma análise retrospectiva de subgrupo não planejada foi relatada, responda “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)	X		
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

17) Em ensaios clínicos e estudos de coorte, as análises se ajustam a durações divergentes de acompanhamento de pacientes ou, em estudos de caso-controle, o período de tempo entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles? Quando o acompanhamento foi o mesmo para todos os pacientes do estudo, a resposta deveria ser “sim”. Se diferentes durações de

acompanhamento foram ajustadas por, por exemplo, análise de sobrevivência, a resposta deveria ser “sim”. Os estudos em que as divergências no acompanhamento são ignoradas devem ser respondidos como “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)	X		
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

18) Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais resultados foram adequados? As técnicas estatísticas utilizadas devem ser adequadas aos dados. Por exemplo, métodos não paramétricos devem ser usados para tamanhos de amostra pequenos. Quando pouca análise estatística foi realizada, mas não há evidência de viés, a pergunta deve ser respondida “sim”. Se a distribuição dos dados (normais ou não) não for descrita, deve-se presumir que as estimativas utilizadas foram adequadas e a pergunta deve ser respondida “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)	X		
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

19) O cumprimento do protocolo das intervenções foi confiável? Onde houve não conformidade com o tratamento alocado ou onde houve contaminação de um grupo, a pergunta deve ser respondida “não”. Para estudos em que o efeito de qualquer classificação incorreta provavelmente causaria um viés em qualquer associação com o valor nulo, a pergunta deve ser respondida “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)			X
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)			X
CONTINUATION (NCT01945593)			X

20) As principais medidas de desfecho utilizadas foram precisas (válidas e confiáveis)? Para estudos nos quais as medidas de resultado são claramente descritas, a pergunta deve ser respondida “sim”. Para estudos que se referem a outro trabalho ou que demonstram que as medidas de resultados são precisas, a pergunta deve ser respondida como “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)	X		
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

Validade interna – confundidores (viés de seleção)

21) Os pacientes foram de grupos de intervenção diferentes (ensaios clínicos e estudos de coorte) ou os casos e controles (estudos de caso-controle) foram recrutados na mesma população? Por exemplo, os pacientes de todos os grupos de comparação foram selecionados do mesmo hospital. A pergunta deve ser respondida como “incerto” para estudos de coorte e caso-controle onde não há informações sobre a origem dos pacientes incluídos no estudo.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)			X
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)			X
CONTINUATION (NCT01945593)			X

22) Os sujeitos do estudo foram incluídos em diferentes grupos de intervenção (ensaios clínicos e estudos de coorte) ou os casos e controles (estudos de caso-controle) foram recrutados no mesmo período de tempo? Para um estudo que não especifica o período de tempo durante o qual os pacientes foram recrutados, a pergunta deve ser respondida como “incerto”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose-Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)			X
BAX 855 Surgery Study			X

(NCT01913405)			
CONTINUATION (NCT01945593)			X

23) Os sujeitos do estudo foram randomizados para grupos de intervenção? Os estudos que afirmam que os indivíduos foram randomizados devem ser respondidos “sim”, exceto quando o método de randomização não garantir a alocação aleatória. Porexemplo, a alocação alternativa teria pontuação negativa porque é previsível.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)		X	
PEDIATRIC (NCT02210091)		X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X	
CONTINUATION (NCT01945593)		X	

24) A atribuição de intervenção randomizada foi ocultada dos pacientes e da equipe de saúde até que o recrutamento fosse completo e irrevogável? Todos os estudos não randomizados devem ser respondidos “não”. Se a atribuição foi ocultada dos pacientes, mas não da equipe, deve ser respondida “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)		X	
PEDIATRIC (NCT02210091)		X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X	
CONTINUATION (NCT01945593)		X	

25) Houve ajuste adequado para confusão nas análises das quais os principais resultados foram extraídos? Esta questão deve ser respondida “não” para ensaios se: as principais conclusões do estudo foram baseadas em análises de tratamento e não na intenção de tratar; a distribuição de fatores de confusão conhecidos nos diferentes grupos de tratamento não foi descrita; ou a distribuição de fatores de confusão conhecidos diferiu entre os grupos de tratamento, mas não foi levada em consideração nas análises. Em estudos não randomizados, se o efeito dos principais fatores de confusão não foi investigado ou se o fator de confusão foi demonstrado, mas nenhum ajuste foi feito nas análises finais, a pergunta deve ser respondida como “não”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)		X	

PEDIATRIC (NCT02210091)		X	
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X	
CONTINUATION (NCT01945593)		X	

26) As perdas de pacientes foram levadas em consideração? Se o número de pacientes perdidos não for relatado, a pergunta deve ser respondida como “incerto”. Se a proporção de participantes perdidos foi muito pequena para afetar os resultados principais, a pergunta deve ser respondida “sim”.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)	X		
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

Poder

27) O estudo teve poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante em que o valor da probabilidade de uma diferença ser devida ao acaso é inferior a 5%? Os tamanhos das amostras foram calculados para detectar uma diferença de x% e y%.

Estudo	Sim (1)	Não (0)	Incerto (0)
BAX 855 Dose- Escalation Safety Study (NCT01599819)			X
PEDIATRIC (NCT02210091)	X		
BAX 855 Surgery Study (NCT01913405)		X	
CONTINUATION (NCT01945593)	X		

Anexo VI: Análise da qualidade geral das evidências - GRADE

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa anualizada de sangramentos (ABR) - seguimento de 6-12 meses									
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Aledort et al. (12 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Média de 5,8 com rFVIII prévio para 1,7 com alfaruriotocogue pegol (redução de 71%, $p < 0,001$). - Média de 5,9 com rFVIII de meia-vida padrão vs. 1,6 com alfaruriotocogue pegol (redução de 73%; $p < 0,001$); - Média de 4,7 com rFVIII de meia-vida prolongada vs. 2,6 com alfaruriotocogue pegol (redução de 44%; $p = 0,4$). - Mediana de 4,0 para 0,8 (redução de 80%; valor p NR) <p>Brennan et al. (6 meses) - Mediana (Q1;Q3) de 2,0 (0,0; 4,0) com FVIII SHL vs 0 (0; 2,0) com FVIII EHL</p>	⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Redução da frequência de infusões - seguimento de 6-12 meses									
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Aledort et al. (12 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Média de 2,7 dias com rFVIII prévio para 2,2 dias com alfaruriotocogue pegol (redução de 20,9%; $p < 0,001$). - Média de 2,8 com rFVIII de meia-vida padrão vs. 2,2 com alfaruriotocogue pegol (redução de 23,1%; $p < 0,001$) - Média de 1,8 com rFVIII de meia-vida prolongada vs. 2,1 com alfaruriotocogue pegol (aumento de 21,4%; $p = 0,215$). <p>Brennan et al. (6 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediana (Q1;Q3) de 3,0 (3,0; 3,5) injeções/semana com FVIII SHL vs 2 (2,0; 2,0) com alfaruriotocogue pegol <p>Dunn et al., (9 meses) - reduzida em 13 (87%) indivíduos vs FVIII prévio.</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Adesão - seguimento de 6-12 meses									

2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Aledort et al. (12 meses) - Adesão boa/completa: de 67% com rFVIII com meia-vida padrão para 79% com alfaruriotocogue pegol; e de 75% rFVIII com meia-vida prolongada para 100% com alfaruriotocogue pegol; Brennan et al. (6 meses) - "adesão reduzida" de 18% (IC95%: 10,0-28,6) com FVIII SHL para 7 (3,8-12,9) com alfaruriotocogue pegol	⊕⊕○○ ⊕MODERADA	IMPORTANTE
Perfil de segurança - seguimento médio de 2,2 anos/paciente									
1	Estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Estudo CONTINUATION (dados de 6 ensaios clínicos) - EAs: 80,6% - EAs relacionados ao tratamento: 5,1% - EAs graves: 15,3% - Imunogenicidade: sem desenvolvimento de inibidores de FVIII	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Qualidade de vida relacionada à saúde - seguimento médio de 2,2 anos/paciente									
1	Estudo clínico não randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Estudo CONTINUATION (dados de 6 ensaios clínicos) - Haemo-SYM: 60,4% com melhora significativa (p=0,0023) - Componente físico do SF-36: 60,2% com melhora significativa (p=0,0014) - Componente mental do SF-36: 38,8% com melhora (p=0,1098) - PedsQL: 61,5% com melhora significativa (p=0,0829)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

^a Ausência de randomização, cegamento e de grupo controle sem a intervenção.

Anexo VII: Dados de Uso na Análise econômica

Posologias recomendadas – uso em profilaxia

Tratamento	Fonte	Posologia recomendada
Alfaruriotocogue pegol	Bula do produto (46)	Administrar 40-50 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças e adultos (12 anos ou mais). Administrar 55 UI por peso corporal em kg duas vezes por semana em crianças (< 12 anos) com um máximo de 70 UI por kg. Ajustar a dose com base na resposta clínica do paciente.
Alfaotocogue – FVIII recombinante atualmente disponível no SUS	Bula do produto (74)	Para a profilaxia de longo prazo do sangramento em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo em intervalos de 2 a 3 dias. Em paciente com menos de 6 anos, recomenda-se doses de 20 a 50UI de fator VIII por Kg de peso corpóreo 3 a 4 vezes por semana.
	Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave – Ministério da Saúde (17)	Estágio A: 50 UI por Kg, uma vez por semana. Estágio B: 30 UI por Kg, duas vezes por semana Estágio C: 25 UI por Kg, três vezes por semana, em dias alternados (aumentar 5 UI por Kg se houver persistência do sangramento)

Cálculo do peso médio

Faixa etária	Peso em Kg (77)	Proporção de pacientes por faixa etária (9)
<1 ano	8,09	0,28%
1 a 4	14,84	5,20%
5 a 9	25,30	8,63%
10 a 14	42,39	9,46%
15 a 19	62,15	10,95%
20 a 29	70,86	22,20%
30 a 39	74,00	18,33%
40 a 49	74,43	11,57%
50 a 59	74,45	7,09%
60 a 69	72,97	3,64%
70 a 79	70,19	1,43%
80 ou mais	66,68	0,85%
Peso médio (kg)	61,21	

Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaotocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Varição 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Varição 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Varição 20%
Número de semanas/ano	45	38,0	52,0	Manual (3)

Uls por semana - Alfaoctocogue	4590,39	2864,1	8592,3	Bula (74) ¹¹
Uls por semana - Alfaruriotocogue pegol	4896,42	4896,4	6120,5	Bula (46) ¹²

Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso sob demanda

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Variação 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Variação 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Variação 20%
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaoctocogue	30	20	100	Bula (74)
Dose (em UI) sob demanda - Alfaoctocogue	4774,01	795,7	11935,0	Cálculo ¹³
Nível de elevação do fator VIII (%) no uso sob demanda - Alfaruriotocogue pegol	30	20	100	Bula (46)
Dose (em UI) sob demanda - Alfaruriotocogue pegol	4774,01	795,7	11935,0	Cálculo ¹⁴

Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em procedimentos médicos

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Variação 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Variação 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Variação 20%
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaoctocogue	80	50	100	Manual (3)
Nível de elevação do fator VIII (%) em pré-operatório - Alfaruriotocogue pegol	80	50	100	Manual (3)
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaoctocogue	50	30	50	Manual (3)
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaoctocogue	4223,16	2815,4	33785,3	Cálculo ¹⁵
Nível de elevação do fator VIII (%) em pós-operatório - Alfaruriotocogue pegol	50	30	50	Manual (3)
Dose (em UI) no pós-operatório - Alfaruriotocogue pegol	4223,16	2815,4	33785,3	Cálculo ¹⁶

¹¹ Limite inferior: foi considerado um peso de 61,21 kg, 20 UI/Kg e aplicações a cada 3 dias; limite superior: considerado um peso de 61,21 kg, 40 UI/Kg e aplicações a cada 2 dias

¹² Limite inferior: foi considerado um peso de 61,21 kg, 40 UI/Kg e 2 aplicações por semana; limite superior: considerado um peso de 61,21 kg, 50 UI/Kg e 2 aplicações por semana

¹³ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 1 dia; limite superior: dose a cada 8h por 5 dias (74)

¹⁴ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 1 dia; limite superior: dose a cada 8h por 5 dias (46)

¹⁵ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 2 dias; limite superior: dose considerada a cada 8h até o 3º dia, a cada 12h do 4º ao 7º dia e a cada 24h do 8º ao 14º dia após o procedimento (3)

¹⁶ Limite inferior: dose considerada a cada 24h por 2 dias; limite superior: dose considerada a cada 8h até o 3º dia, a cada 12h do 4º ao 7º dia e a cada 24h do 8º ao 14º dia após o procedimento (3)

Anexo VIII: Projeções de uso do Alfaoctocogre e Alfaruriocogre pegol para AIO

Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso profilático em cada tratamento - Cenário base

Ano	Alfaoctocogre	Alfaruriocogre pegol
2022	479.468.526	63.210.832
2023	479.600.729	97.442.688
2024	508.404.536	103.294.890
2025	538.943.511	109.499.634
2026	571.217.656	116.056.921

População estimada em uso profilático em cada tratamento – Cenário base

Ano	Alfaoctocogre	Alfaruriocogre pegol
2022	2.321	287
2023	2.322	442
2024	2.461	469
2025	2.609	497
2026	2.765	527

Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso profilático em cada tratamento - Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogre	Alfaruriocogre pegol
2022	479.468.526	63.210.832
2023	455.335.216	123.325.902
2024	426.696.664	190.449.953
2025	392.979.664	265.194.426
2026	353.610.930	348.170.762

População estimada em uso profilático em cada tratamento – Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogre	Alfaruriocogre pegol
2022	2.321	287
2023	2.204	560
2024	2.066	864
2025	1.902	1.204

2026

1.712

1.580

Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso sob demanda – Cenário base

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol
2022	43.200.173	5.339.347
2023	43.219.589	8.232.303
2024	45.812.764	8.726.241
2025	48.561.530	9.249.815
2026	51.475.222	9.804.804

Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso em procedimentos médicos – Cenário base

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol
2022	16.632.067	2.055.649
2023	16.639.542	3.169.436
2024	17.637.914	3.359.603
2025	18.696.189	3.561.179
2026	19.817.960	3.774.850

Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso sob demanda – Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol
2022	43.200.173	5.339.347
2023	41.032.883	10.419.008
2024	38.449.998	16.089.006
2025	35.409.449	22.401.896
2026	31.865.613	29.414.412

Projeção das unidades internacionais (UIs) utilizadas em uso em procedimentos médicos – Cenário alternativo

Ano	Alfaoctocogue	Alfaruriococogue pegol
2022	16.632.067	2.055.649
2023	15.797.660	4.011.318
2024	14.803.249	6.194.267

2025	13.632.638	8.624.730
2026	12.268.261	11.324.549

Impacto orçamentário considerando somente uso em profilaxia – Cenário base

Ano	Cenário sem alfaruriotocogoe pegol	Cenário com alfaruriotocogoe pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 586.957.058,37	R\$ 586.373.887,61	-R\$ 583.170,75
Ano 2	R\$ 622.066.452,96	R\$ 621.167.465,81	-R\$ 898.987,15
Ano 3	R\$ 659.426.449,77	R\$ 658.473.471,35	-R\$ 952.978,42
Ano 4	R\$ 699.037.048,80	R\$ 698.026.826,63	-R\$ 1.010.222,17
Ano 5	R\$ 740.898.250,05	R\$ 739.827.531,64	-R\$ 1.070.718,42
Total	R\$ 3.308.385.259,96	R\$ 3.303.869.183,04	-R\$ 4.516.076,91

Impacto orçamentário considerando somente uso em profilaxia – Cenário alternativo

Ano	Cenário sem alfaruriotocogoe pegol	Cenário com alfaruriotocogoe pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 586.957.058,37	R\$ 586.373.887,61	-R\$ 583.170,75
Ano 2	R\$ 622.066.452,96	R\$ 620.928.672,35	-R\$ 1.137.780,61
Ano 3	R\$ 659.426.449,77	R\$ 657.669.395,81	-R\$ 1.757.053,96
Ano 4	R\$ 699.037.048,80	R\$ 696.590.416,98	-R\$ 2.446.631,83
Ano 5	R\$ 740.898.250,05	R\$ 737.686.094,81	-R\$ 3.212.155,25
Total	R\$ 3.308.385.259,96	R\$ 3.299.248.467,56	-R\$ 9.136.792,40

Impacto orçamentário de uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos – Cenário base

Ano	Cenário sem alfaruriotocogoe pegol	Cenário com alfaruriotocogoe pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 659.965.835,79	R\$ 658.820.645,35	-R\$ 1.145.190,44
Ano 2	R\$ 699.455.757,03	R\$ 697.690.237,71	-R\$ 1.765.519,32
Ano 3	R\$ 741.459.112,09	R\$ 739.587.609,57	-R\$ 1.871.502,52
Ano 4	R\$ 785.991.670,86	R\$ 784.007.813,14	-R\$ 1.983.857,72
Ano 5	R\$ 833.070.149,43	R\$ 830.967.377,34	-R\$ 2.102.772,10
Total	R\$ 3.719.942.525,21	R\$ 3.711.073.683,11	-R\$ 8.868.842,10

Impacto orçamentário de uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos – Cenário alternativo

Ano	Cenário sem alfaruriotocogue pegol	Cenário com alfaruriotocogue pegol	Incremental
Ano 1	R\$ 659.965.835,79	R\$ 658.820.645,35	-R\$ 1.145.190,44
Ano 2	R\$ 699.455.757,03	R\$ 697.221.271,64	-R\$ 2.234.485,39
Ano 3	R\$ 741.459.112,09	R\$ 738.008.529,32	-R\$ 3.450.582,77
Ano 4	R\$ 785.991.670,86	R\$ 781.187.015,44	-R\$ 4.804.655,42
Ano 5	R\$ 833.070.149,43	R\$ 826.761.833,15	-R\$ 6.308.316,29
Total	R\$ 3.719.942.525,21	R\$ 3.701.999.294,90	-R\$ 17.943.230,31

Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaotocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Variação 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Variação 20%
Custo de administração de fator VIII	R\$5,39	R\$4,31	R\$6,47	Variação 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Variação 20%
Número de semanas/ano	45	38,0	52,0	Manual (3)
Número de UI/Kg - Alfaotocogue	25	20,0	40,0	Bula (74)
Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	40	40,0	50,0	Bula (46)
Aplicações por semana - Alfaotocogue	3	2,3	3,5	Bula (74)

Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Uso em profilaxia, sob demanda e em procedimentos

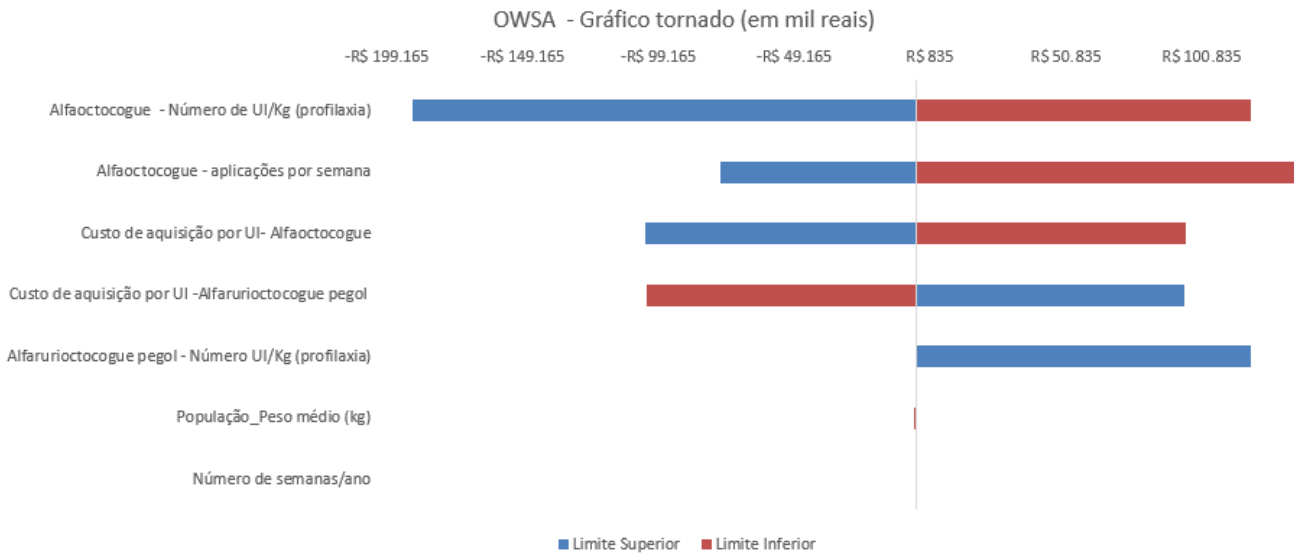
Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referência
Custo por UI - Alfaotocogue	R\$1,086	R\$0,87	R\$1,30	Variação 20%
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	R\$1,01	R\$0,81	R\$1,21	Variação 20%
Custo de administração de fator VIII	R\$5,39	R\$4,31	R\$6,47	Variação 20%
Peso do paciente	61,21	49,0	73,4	Variação 20%
Número de semanas/ano	45	38,0	52,0	Manual (3)
Número de UI/Kg - Alfaotocogue	25	20,0	40,0	Bula (74)
Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	40	40,0	50,0	Bula (46)
Aplicações por semana - Alfaotocogue	3	2,3	3,5	Bula (74)

Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em profilaxia	66,58%	46,58%	86,58%	Perfil das coagulopatias hereditárias (8)
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso sob demanda	6,00%	4,80%	7,20%	
Proporção do consumo de UIs em 2019 - Uso em procedimentos médicos	2,31%	1,85%	2,77%	

Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 118.937,65	-R\$ 189.681,22
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 135.296,67	-R\$ 76.459,68
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 95.159,37	-R\$ 104.191,53
Custo por UI - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 103.396,08	R\$ 94.363,93
Número de UI/Kg - Alfaruriotocogue pegol	-R\$ 4.516,08	R\$ 119.083,93
Peso do paciente	-R\$ 4.650,34	-R\$ 4.425,54
Número de semanas/ano	-R\$ 4.515,59	-R\$ 4.515,75

Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário base – Uso em profilaxia

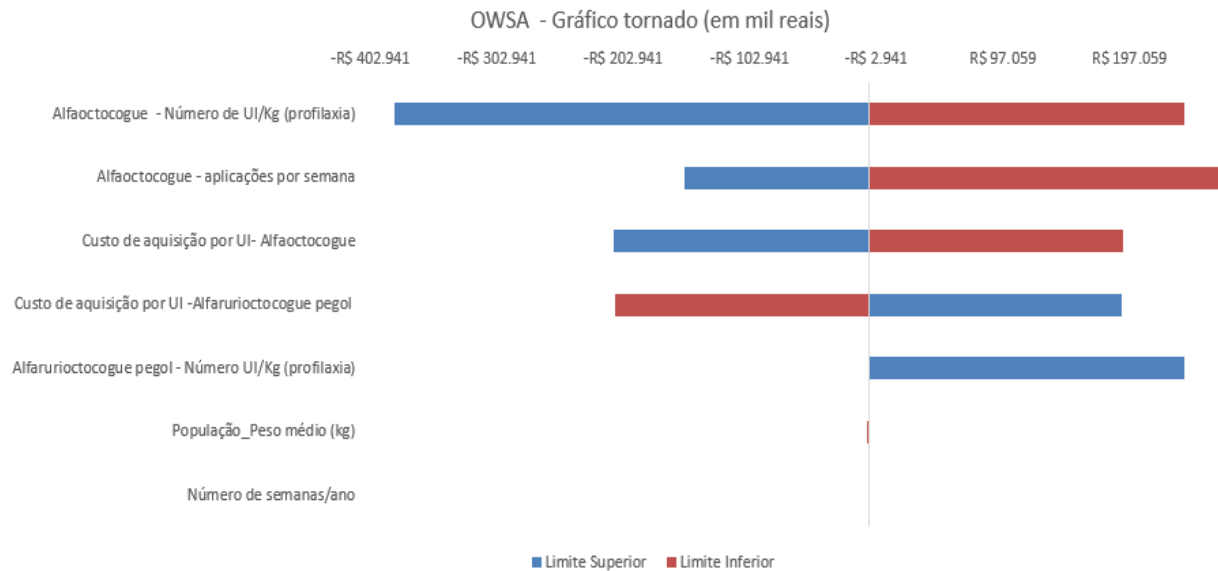


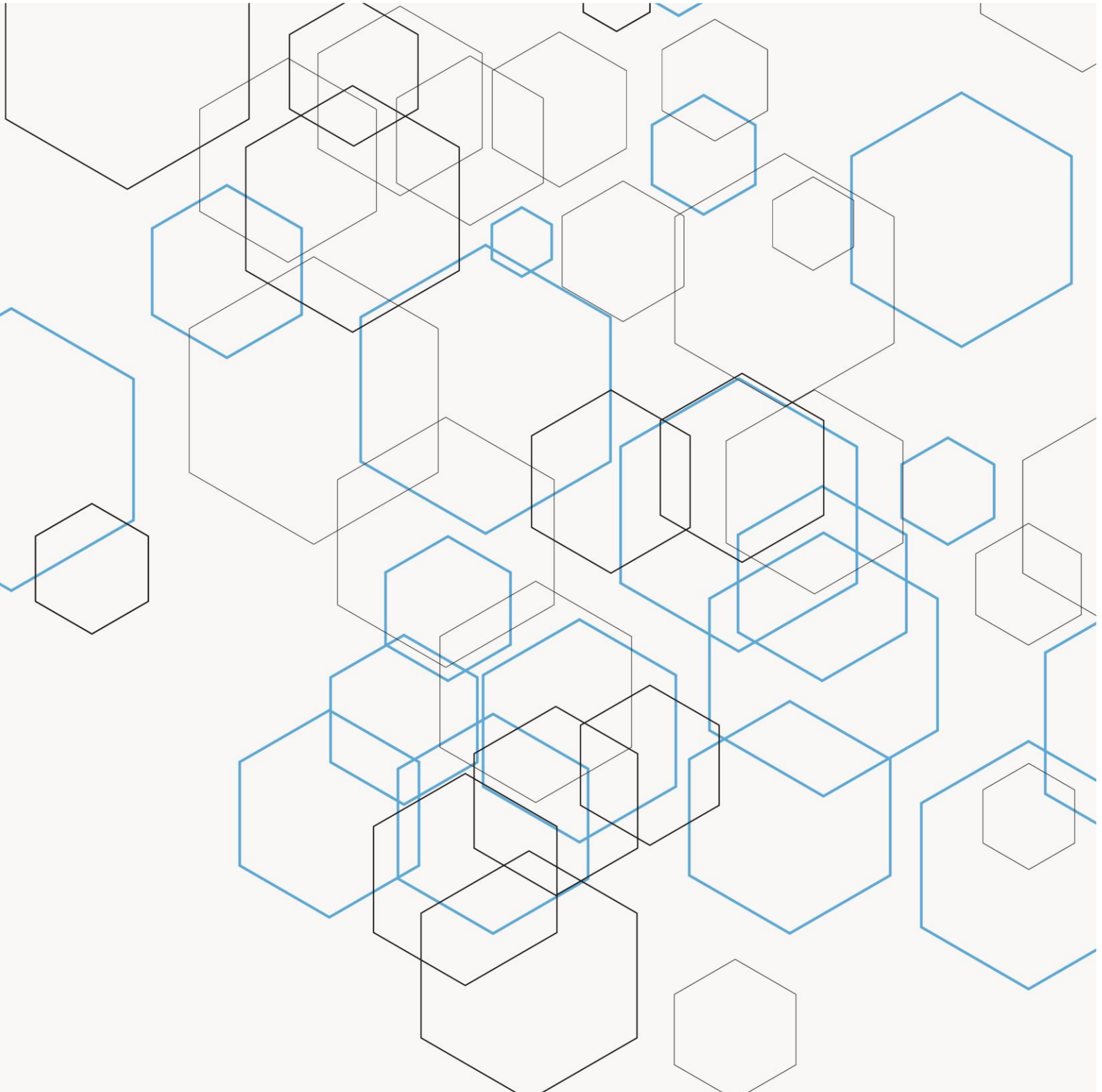
Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário alternativo – Uso em profilaxia

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
-----------	-----------------	-----------------

Número de UI/Kg - Alfaoctocogue	R\$ 240.635,18	-R\$ 383.753,81
Aplicações por semana - Alfaoctocogue	R\$ 273.731,64	-R\$ 154.691,39
Custo por UI - Alfaoctocogue	R\$ 192.523,61	-R\$ 210.797,19
Custo por UI - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 209.187,87	R\$ 190.914,29
Número de UI/Kg - Alfaruriococogue pegol	-R\$ 9.136,79	R\$ 240.927,06
Peso do paciente	-R\$ 9.408,58	-R\$ 8.953,68
Número de semanas/ano	-R\$ 9.135,83	-R\$ 9.136,47

Resultados da análise de sensibilidade (em mil reais) no cenário alternativo – Uso em profilaxia





Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**