

Emicizumabe para tratamento de  
indivíduos com hemofilia A e  
inibidores ao fator VIII

Setembro/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÕES EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Emicizumabe para tratamento de  
indivíduos com hemofilia A e  
inibidores ao fator VIII



2019 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CMATS

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### ***Elaboração***

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

#### ***Busca, síntese e avaliação de evidências***

#### ***Análise crítica da avaliação econômica e impacto orçamentário***

Thales Brendon Castano Silva

#### ***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

Thais Conceição Borges

#### ***Revisão***

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

#### ***Supervisão***

Vânia Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hereditariedade da hemofilia.....	9
Figura 2. Classificação de Nível Oxford Centre for Evidence Based Medicine. ....	20
Figura 3. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados. ....	21
Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos. ....	26
Figura 5. Esquema de grupos avaliados no estudo. ....	28
Figura 6. RESULTADOS DE EVENTOS HEMORRÁGICOS ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTO. ADAPTADO DE OLDENBURG ET AL (2017). ....	30
Figura 7. Escore “Total” do questionário Haem-A-QoL (adultos). ....	35
Figura 8. Escores do domínio de “Saúde Física” no questionário Haem-Q-QoL (adultos). ....	36
Figura 9. Estados de saúde mensurados pelos questionários EQ-5D-5L e EQ-VAS (utilidades). ....	38
Figura 10. Sumário do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item do risco de viés para o estudo haven 1 .....	39
Figura 11. Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens para o estudo haven 1. ....	40
Figura 12. ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO DE MARKOV. ....	43
Figura 13. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA: COMPARADORES EM TRATAMENTO DE PROFILAXIA. ....	48
Figura 14. Análise de Sensibilidade Probabilística: comparadores em tratamento sob demanda. ....	48
Figura 15. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO EMICIZUMABE NO SUS - EM R\$. ....	55

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	17
QUADRO 2- CARACTERÍSTICAS DO método DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE. ....	41
Quadro 3. Doses para HEMCIBRA® (emicizumabe), concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa). ....	45
Quadro 4. Posologia dos medicamentos utilizados na avaliação econômica. ....	45
Quadro 5. Preço por unidade. ....	46
Quadro 6. POPULAÇÃO ELEGÍVEL.....	50
Quadro 7. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE EM 2019. (colocar uma linha com 160 em uso de inibidor) – acima de pós ITI. ....	51
Quadro 8. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE 2019-2023. ....	52
Quadro 9. CUSTOS ANUAIS DE TRATAMENTO - EM R\$. ....	52
Quadro 10. Market share para cenário sem a incorporação de emicizumabe. ....	53
Quadro 11. MARKET SHARE PARA CENÁRIO com A INCORPORAÇÃO DE EMICIZUMABE. ....	53
Quadro 12. RESULTADO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO EMICIZUMABE - EM R\$. ....	54
Quadro 13. Medicamentos potenciais para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor.. ....	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HEMOFILIA EM RELAÇÃO AO NÍVEL PLASMÁTICO DO FATOR VIII E MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS.....	9
---	---



Tabela 2 - pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico).....	18
Tabela 3. Termos utilizados na estratégia de busca.....	19
Tabela 4. ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE NO DOSSIÊ.....	20
Tabela 5. eSTUDO NÃO INCLUIDO PELO DEMANDANTE NA ANÁLISE na fase de elegibilidade.....	20
Tabela 6 - bases de dados e estratégia de busca secretaria-executiva da conitec. ....	23



## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	9
4.2	Tratamento recomendado .....	10
5.	A TECNOLOGIA .....	16
5.1	Descrição.....	16
5.2	Ficha técnica.....	16
5.3	Preço proposto para incorporação .....	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	18
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
6.2	Avaliação crítica das evidências pela Secretaria Executiva da Conitec .....	21
6.3	Evidência Clínica.....	26
6.4	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	39
6.5	Avaliação da qualidade da evidência .....	40
7.	AValiação ECONÔMICA.....	41
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	50
9.	AValiação POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	55
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	56
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	57
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	ANEXO .....	61



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde (MS), assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foram publicados o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **2. APRESENTAÇÃO**

O presente relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do emicizumabe (HEMCIBRA®), para tratamento em profilaxia de rotina de indivíduos com hemofilia A e inibidores, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) e análise crítica da proposta de incorporação apresentada em 23 de março de 2019, pela PRODUTOS ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS S. A. á Conitec.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Emicizumabe (HEMCIBRA®),

**Indicação:** Tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores.

**Demandante:** PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

**Introdução:** A hemofilia A é caracterizada pela deficiência ou anormalidade do fator VIII da coagulação e seu tratamento consiste na reposição do fator deficiente, por meio dos concentrados de fator plasmático ou recombinante, uso de medicamentos adjuvantes e na profilaxia dos sangramentos. Segundo dados de 2015 do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil, o número de pacientes com Hemofilia A era de 9.908 no Brasil. Uma das complicações de grande relevância para as pessoas com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos direcionados contra os fatores VIII infundidos no tratamento. Os concentrados de fator VIII de origem plasmática e recombinante fazem parte do rol de tecnologias ofertada pelo SUS para o tratamento de pacientes com Hemofilia A e inibidores. A indução de imunotolerância (ITI), terapia padrão recomendada para pacientes que apresentam inibidores, corresponde a um tratamento de dessensibilização, que consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente, mas aproximadamente 30% falham a ITI e alguns não possuem indicação para ITI por diversas razões.

**Pergunta:** Emicizumabe é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo para o tratamento profilático de pacientes com diagnóstico de Hemofilia A com inibidores quando comparado as opções já disponíveis no SUS?

**Evidências científicas:** O desfecho primário de eficácia foi o número de sangramentos que requerem tratamento com um agente de desvio. Em comparação com o tratamento sem profilaxia (apenas tratamento episódico), o emicizumabe reduziu em 87% o número de sangramentos que requerem tratamento por ano. Também foram observadas reduções estatisticamente significativas nas taxas de sangramento anualizadas dos pacientes em uso de emicizumabe em comparação com os pacientes recebendo tratamento episódico com agentes by-pass para os resultados secundários relacionados ao sangramento. Na avaliação da qualidade de vida, a diferença média ajustada na sub-escala Haem-A-QoL de saúde física entre emicizumabe e nenhuma profilaxia foi de 21,6 pontos (IC95% 7,9 a 35,2,  $p = 0,003$ ), na semana 25 do tratamento. Essa redução média é maior que a diferença mínima clinicamente significativa



(MCID) de 10 pontos, evidenciando benefícios na qualidade de vida dos pacientes tratados com emicizumabe.

**Avaliação econômica:** Os resultados de QALY e número total de sangramentos mostram que o tratamento profilático com HEMCIBRA® (emicizumabe) é mais efetivo (3,7 QALYs adicionais e 272,6 sangramentos evitados) e apresenta menor custo (-R\$ 7,8 milhões), sendo dominante em relação aos agentes *by-pass* em tratamento profilático na análise de *lifetime*. Já na comparação com agentes de *by-pass* sob demanda, HEMCIBRA® (emicizumabe) é mais efetivo (3,7 QALYs adicionais e 404,7 sangramentos evitados) e apresenta maior custo (R\$ 1,9 milhão), resultando numa razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 532.948/QALY ganho ou R\$ 4.841/sangramento evitado.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Para o cenário proposto de incorporação de emicizumabe no SUS, estimou-se que para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores que não atingiram sucesso no tratamento ou são inelegíveis a ITI haverá um gasto de aproximadamente R\$ 222 milhões no ano da incorporação, resultando em R\$ 1,3 bilhão em 5 anos. Assim, a incorporação de emicizumabe no SUS, gera redução gradativa dos gastos em saúde, quando comparado ao cenário atual de gastos com a utilização de agentes *by-pass*, com economia de R\$ 22 milhões no primeiro ano, chegando aproximadamente R\$ 208 milhões após anos de incorporação.

**Experiência internacional:** Não foram encontradas avaliações do emicizumabe para o tratamento de hemofilia A nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália). O Serviço Nacional de Saúde na Inglaterra (NHS) também financia, com alguns critérios, o medicamento para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** No horizonte foram detectadas duas tecnologias para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor, mas nenhuma possui registro nos órgãos reguladores mundiais.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, durante a 81ª reunião realizada nos dias 4 e 5 de setembro de 2019, recomendou pela incorporação do emicizumabe ao SUS para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores que não atingiram sucesso ao tratamento de indução de imunotolerância. Considerou-se que esse subgrupo sem alternativa terapêutica seria o mais beneficiado com a tecnologia.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

As hemofilias são doenças hereditárias, ligadas ao sexo e transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos) (Figura 1B). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de uma mutação de novo, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto. É uma doença hereditária com incidência de 1 caso para 10.000 nascimentos de crianças do sexo masculino (1,2).

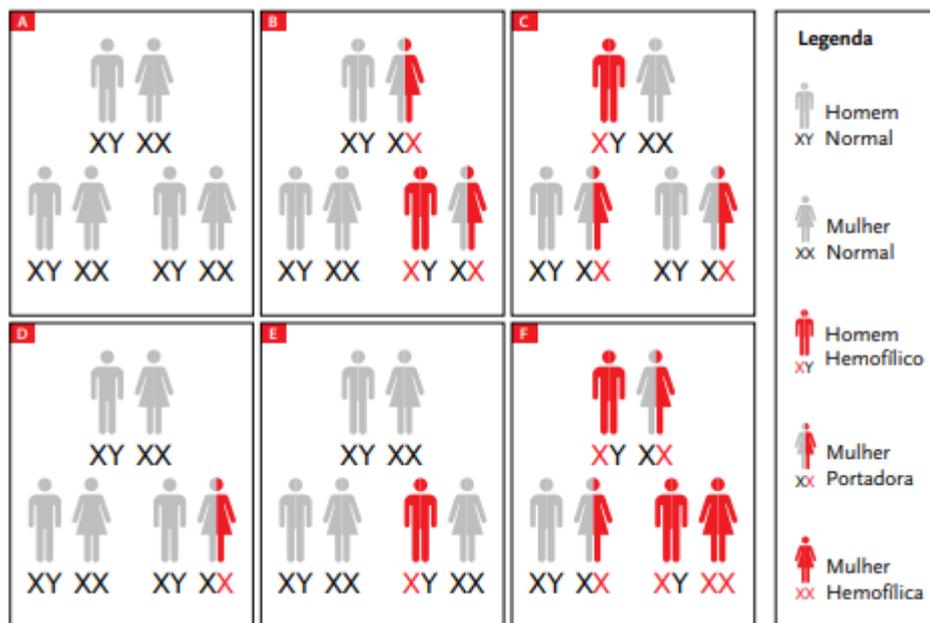


FIGURA 1 - HEREDITARIEDADE DA HEMOFILIA.

A hemofilia A é responsável por 75% a 80% dos casos de hemofilia, caracteriza-se pela deficiência ou anormalidade do fator VIII da coagulação. É uma doença hereditária, ligada ao cromossoma X. Tal deficiência está associada com sangramento em tecidos profundos recorrentes e nas articulações, o que pode levar à incapacidade em longo prazo(3). De acordo com atividade do FVIII plasmático, a hemofilia A pode ser classificada em grave (nível de FIX inferior a 1%), moderada (nível de FIX entre 1% a 5%) ou leve (nível de FIX entre 5% a 40%) (1). A gravidade da doença vai determinar a magnitude e periodicidade dos episódios hemorrágicos.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HEMOFILIA EM RELAÇÃO AO NÍVEL PLASMÁTICO DO FATOR VIII E MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS

Gravidade	Fator VIII	Manifestações hemorrágicas
-----------	------------	----------------------------



Grave	< 1 UI/dl (<0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontânea).
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramentos prolongados 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: White et al. (2001) e Blanchette et al. (2014).

O diagnóstico de hemofilia deve ser pensado sempre que há história de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos, ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária. É importante lembrar que embora a história familiar esteja frequentemente presente, em até 30% dos casos pode não haver antecedente familiar de hemofilia (1,4).

O coagulograma com alargamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) normal é observado na grande maioria das vezes, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPa permanece normal. O diagnóstico confirmatório é realizado por meio da dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Os exames laboratoriais completos, assim como as técnicas empregadas e avaliação dos resultados estão disponíveis no Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias (4).

Segundo dados de 2015 do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil – MS, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil era de 22.932 naquele ano, dos quais 9.908 (43,21%) correspondem à hemofilia A (deficiência de fator VIII); 1.948 (8,49%) à hemofilia B (deficiência de fator IX); 7.220 (31,48%) à doença de Von Willebrand (defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator Von Willebrand) e 3856 (16,81%), a outras coagulopatias hereditárias e aos demais transtornos hemorrágicos (6).

#### 4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da hemofilia A consiste na reposição do fator VIII da coagulação, por meio dos concentrados de fator plasmático ou recombinante, uso de medicamentos adjuvantes e na profilaxia dos sangramentos (1).



Como não há cura para as hemofilias, os objetivos de tratamento são prevenir e tratar hemorragias de modo a evitar artropatias incapacitantes e dano tecidual, e melhorar a qualidade de vida e a sobrevida. As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático (1).

O tratamento de profilaxia (ou seja, de caráter preventivo) 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. A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) (1).

No tratamento sob demanda ou episódico, o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. A terapia de reposição na hemofilia A depende do quadro clínico e baseia-se na seguinte fórmula (1):

### **Hemofilia A:**

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator VIII} = \text{peso (kg)} \times \Delta / 2$$

Onde:  $\Delta$  = %de fator a ser elevado - % de fator residual endógeno

Uma das complicações de grande relevância para as pessoas com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores VIII ou IX infundidos (aloanticorpos), ou seja, aqueles utilizados para o tratamento de reposição. Ao ser exposto a um desses fatores de coagulação, o sistema imune do indivíduo não o reconhece como uma substância produzida pelo próprio organismo e desenvolve defesas contra essa substância. Neste caso, os pacientes acometidos passam a não responder a infusão do fator deficiente (8).

O principal sinal da presença de inibidores é a falta de resposta ao uso do fator de coagulação VIII ou IX. Além disso, devem ser observados sangramentos de maior volume, não condizentes com o nível do trauma, assim como a presença de muitos hematomas superficiais (8).

Os inibidores se desenvolvem mais frequentemente em pacientes com hemofilia grave e após as primeiras infusões do fator deficiente, em geral dentro dos primeiros 150 dias de exposição (DE) ao concentrado de fator. A incidência cumulativa de inibidores é de cerca de 20



a 35% nas pessoas com hemofilia A grave, até 5% em pessoas com hemofilia A moderada e leve e de até 5% em pessoas com hemofilia B grave (8).

O desenvolvimento do inibidor está ligado a diversos aspectos, mas principalmente, a mutação genética responsável pela hemofilia naquela pessoa. Na hemofilia A, o risco é maior no caso das inversões (em particular a do intron 22), mutações sem sentido (nonsense) e grandes defeitos moleculares no gene do fator VIII. Essas mutações encontram-se particularmente associadas à hemofilia A grave. Outras determinantes genéticas, tais como história familiar de inibidores e raça, são fatores relacionados ao risco de desenvolvimento de inibidor (3,8).

O diagnóstico da presença de inibidores evolui dados clínicos, tais como a redução da resposta ou eficácia ao concentrado de fator infundido, aumento da tendência ao sangramento ou ocorrência de episódios hemorrágicos de difícil controle e aumento do consumo de concentrado de fator. Entretanto, em crianças estes sintomas e sinais são menos evidentes. É importante fazer a pesquisa de inibidores em pacientes no momento do diagnóstico da hemofilia, a cada 5 a 10 dias após o diagnóstico (até o 50º DE), a cada 3 meses (até o 100º DE) e, então, a cada 6 a 12 meses, desde que o paciente tenha recebido infusão de concentrado no período (8).

A presença do inibidor é titulada através do método Bethesda e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do FVIII ou do FIX existente em 1 mL de plasma normal. Os inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica. De acordo com recomendação do Factor VIII and Factor IX Subcommittee da International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente  $< 5$  UB/mL, apesar de constante estímulo com o fator deficiente. O termo inibidor de alta resposta deve ser utilizado para aqueles casos em que a atividade inibitória seja  $> 5$  UB/mL, em qualquer momento da existência do inibidor. Isto decorre de o fato dos níveis de inibidores poderem baixar na ausência de estimulação antigênica, isto é, na ausência da exposição ao fator deficiente. Entretanto, uma vez ocorrendo nova exposição, o paciente pode responder elevando o título novamente (reação anamnética) (8).



Dois são os tratamentos possíveis para pessoas com inibidor: 1) Tratamento de hemorragias agudas, utilizando altas doses de fator ou agentes de by-pass e; 2) Terapia de Indução de Imunotolerância (ITI) (8,9).

O tratamento com agentes by-pass consiste no tratamento direcionado especificamente ao paciente com inibidor, com a finalidade de recuperar a hemostasia do paciente através de infusões intravenosas, em média três vezes por semana, e cuja administração pode ser trabalhosa e dolorosa. (8). Os agentes by-pass atualmente disponíveis são o factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA), também conhecido como concentrado do complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e o concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa).

Já a ITI consiste na infusão intravenosa frequente do FVIII na tentativa de se erradicar inibidores nos pacientes com hemofilia congênita (4). Devido à frequência de infusões, o paciente pode também necessitar da instalação de cateter venoso central caso o acesso de veias periféricas se torne difícil (4) havendo o risco de complicações decorrentes desta via de acesso (6,7).

A ITI corresponde então a um tratamento de dessensibilização, que consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente. No momento, é disponibilizada gratuitamente pelo MS para as pessoas com hemofilia A e tem um índice de 60% a 80% de sucesso na erradicação dos inibidores (9,10).

Apesar de a ITI consistir na infusão de fator VIII, ela não trata episódios hemorrágicos se o título do inibidor estiver acima de 05 UB/mL. Assim, conforme a resposta de cada indivíduo, o episódio deve ser tratado com agente by-pass. Se este apresenta muitos episódios de sangramentos, deve receber concomitante ao uso do fator da ITI a profilaxia com o agente de by-pass adequado ao seu caso (9).

O tratamento de ITI pode durar vários meses, ou até anos, e as limitações estão relacionadas ao alto custo e a necessidade de infusões endovenosas frequentes, o que pode representar um problema, sobretudo para as crianças. Além disso, não há garantia de sucesso para todos os casos (9,10).

O protocolo de ITI adotado no Brasil foi implantado em 2011 pelo MS, utilizando o esquema-padrão de baixas doses de concentrado de fator VIII (50 UI/kg/3x semana), por um período máximo de 33 meses. Como critério de inclusão os pacientes com hemofilia A devem apresentar inibidor persistente de pelo menos 6 meses, comprovado através de pelo menos



duas dosagens consecutivas – com intervalo entre duas e quatro semanas. As dosagens devem estar acima de 0.6 UB/ML e o paciente utilizando agentes by-pass (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VII ativado recombinante) para controle de eventos hemorrágicos.

O aumento da dose para 100 UI/kg/dia (esquema de altas doses) é indicado mediante a ausência de declínio do título de inibidor, em pelo menos, 20% depois de atingido o pico máximo, em cada período de 6 meses, após o início da ITI, quando utilizado o esquema de baixas doses. A troca do tipo do concentrado de fator VIII pode ser feita nos pacientes que iniciaram a ITI com concentrado de fator VIII recombinante para o concentrado de fator VIII derivado de plasma nos casos de ausência de declínio de pelo menos 20% do pico máximo do título do inibidor em até 6 meses, a partir início da ITI (10).

Inicialmente, o concentrado de fator utilizado para a realização da ITI foi o concentrado de fator VIII contendo fator de Von Willebrand, já que os pacientes apresentavam menor chance de resposta à ITI. Desde a introdução do concentrado de fator VIII recombinante no nosso país, para ser usado em pacientes com menos de 30 anos de idade, a ITI passou a ser realizada com o fator que o paciente vem fazendo uso, ou seja, se o paciente iniciara o tratamento da hemofilia A com concentrado de fator VIII recombinante e desenvolveram inibidor com o uso deste, a ITI deverá ser realizada com o concentrado de fator VIII recombinante, seguindo as demais recomendações do protocolo (9).

A definição de sucesso completo nesse protocolo é atingir medida de inibidor  $< 0,6$  UB/mL, por 2 vezes consecutivas (com período mínimo de 2 meses entre cada dosagem), com recuperação do fator VIII  $> 66\%$ , meia vida do fator VIII  $> 6$  horas e ausência de resposta anamnética após a infusão do concentrado de fator VIII. O sucesso parcial foi definido como título do inibidor  $< 66\%$  e/ou meia vida do fator VIII  $< 6$  horas e ausência de resposta anamnética após a infusão do concentrado de fator VIII. A falha à ITI deve ser considerada quando a redução dos títulos de inibidor for inferior a 20% a cada 6 meses (sendo a primeira verificação após 3 meses) durante ITI, quando se recomenda reavaliar o protocolo utilizado ou os pacientes não apresentam nenhum dos critérios acima em até 33 meses (10).

Após a erradicação do inibidor, o paciente pode retomar o tratamento com o concentrado de fator deficiente em profilaxia de longa duração com concentrado de fator VIII 25 UI/kg/dia 3 vezes por semana, logo após atingir os critérios de sucesso total que é mais eficaz



no controle das hemorragias do que os agentes de bypass, reduzindo dessa forma a morbidade e mortalidade relacionadas à presença do inibidor (9,10).

Ambas são abordagens terapêuticas de alto custo e de eficácia subótima. No caso dos agentes de by-pass, sabe-se que são menos eficazes que a terapia de reposição de FVIII (4). Já para a ITI, aproximadamente 30% dos pacientes não atingem sucesso no tratamento (9). Além disso, a difícil adesão ao tratamento é um fator limitante de sua efetividade (10), tornando certas populações vulneráveis a sangramentos potencialmente graves.



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

O emicizumabe (HEMCIBRA®) é um anticorpo (imunoglobulina) do tipo G4 (IgG4) monoclonal humanizado, com estrutura de anticorpo específica dupla, que liga o fator IXa ao fator X, produzido pela tecnologia de DNA recombinante em células de ovários de hamster chinês. Atua mimetizando a ação do FVIII através da ligação do fator IX ativado ao fator X, necessária para a hemostasia efetiva. Por não ter relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII, o emicizumabe não é capaz de induzir o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII (11).

### 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Emicizumabe

**Nome comercial:** Hemcibra®

**Apresentação:** O produto é fornecido em um frasco-ampola, que contém a quantidade nominal de 30 mg (1 mL), 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL), 150 mg (1 mL) com solução injetável de 30 mg/mL, 150 mg/mL, 150 mg/mL, 150 mg/mL respectivamente.

**Detentor do registro:** PRODUTOS ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS S. A.

**Fabricante:** PRODUTOS ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS S. A.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Hemcibra® é indicado para prevenção de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com ou sem inibidores do fator VIII (FVIII). Hemcibra® pode ser utilizado por todas as faixas etárias.

**Indicação proposta pelo demandante:** Para a profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento, em pacientes de todas as faixas etárias com hemofilia A com inibidores de Fator VIII (FVIII).

**Posologia e Forma de Administração:** A dose de emicizumabe depende do seu peso e o seu médico calculará a quantidade (em mg) e a quantidade correspondente de solução de Hemcibra® (em mL) a ser administrada. A dose recomendada é de 3 mg/kg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas, seguida por uma dose de manutenção de: - 1,5 mg/kg uma vez por semana.



As diferentes concentrações de Hemcibra® (30 mg/mL e 150 mg/mL) não devem ser combinadas para atingir o volume total a ser administrado. A quantidade de solução de Hemcibra® administrada em cada injeção não deve ser superior a 2 mL.

**Contraindicações:** O uso do medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao emicizumabe ou qualquer outro componente da formulação.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos relatados sobre o medicamento até agora refletem os eventos ocorridos nos ensaios clínicos em condições controladas, podendo assim não refletir as taxas e os tipos de eventos observados na prática clínica. Dentre as mais comuns (observadas em  $\geq 10\%$ ) foram reações no local de aplicação da injeção, cefaleia e artralgia, seguido pela comuns (observadas em  $\geq 1/10$  a  $< 1/100$ ) febre e diarreia e mialgia. Apenas 4 pacientes foram retirados dos estudos por apresentarem alguma reação adversa ao medicamento, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial e outros já citados.

### 5.3 Preço proposto para incorporação

O preço ora proposto para incorporação é de R\$ 162,99 por mg (sem impostos), este preço representa uma redução de cerca de 45% em relação ao preço de fábrica sem impostos sem imposto atual do produto.

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

APRESENTAÇÃO	Preço máximo de venda ao governo**	PF (sem impostos)	Preço proposto para a incorporação*	Preço unitário (por mg) sem impostos
Emicizumabe– 30 mg	R\$ 8.280,53	R\$ 8.875,86	R\$ 4.889,70	R\$ 162,99
Emicizumabe– 60 mg	R\$ 16.561,08	R\$ 17.751,73	R\$ 9.779,40	
Emicizumabe – 105 mg	R\$ 28.981,88	R\$ 31.065,52	R\$ 17.113,95	
Emicizumabe – 150 mg	R\$ 41.402,68	R\$ 44.379,31	R\$ 24.448,50	

\*Preço apresentado pelo demandante.

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS – PREÇO DE FABRICA 18% ICMS, Secretaria Executiva CMED, [10/08/2019] - data da planilha consultada]. [Acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>].



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos Ltda. e revisão sistemática complementar elaborada pela Secretaria Executiva da Conitec sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do emicizumabe (Hemcibra®) para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento, em pacientes de todas as faixas etárias com hemofilia A com inibidores de Fator VIII (FVIII), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

TABELA 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

<b>População</b>	Pacientes com hemofilia A e inibidores
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Profilaxia de rotina com emicizumabe (Hemcibra®)
<b>Comparação</b>	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Quaisquer desfechos de segurança, eficácia e qualidade de vida.
<b>Tipo de estudo</b>	Não especificado.

**Pergunta:** O uso de emicizumabe é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo no tratamento profilático de pacientes com diagnóstico de Hemofilia A com inibidores quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas seguintes plataformas de busca: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Não foram inseridos critérios para população, comparadores e desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica.



TABELA 3. TERMOS UTILIZADOS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA.

Base de Dados
<b>COCHRANE:</b> "Hemlibra" OR "emicizumab" <b>Resultados:</b> 29 títulos
<b>PUBMED:</b> "Hemlibra"[All Fields] OR "emicizumab"[All Fields] OR "emicizumab"[Supplementary Concept] <b>Resultados:</b> 73 títulos
<b>LILACS:</b> 'Hemlibra' OR 'emicizumab' <b>Resultados:</b> 68 títulos
<b>CRD:</b> (Hemlibra) OR (emicizumab) <b>Resultados:</b> 0 título

Além de pesquisar nas plataformas de buscas eletrônicas, o demandante fez buscas complementarem em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NICE, CADTH, PBAC). Os mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google®, buscas manuais de referência bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas apresentadas em congressos.

O demandante incluiu estudos de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase 2 ou 3, estudos observacionais, estudos envolvendo pacientes que utilizassem emicizumabe para o tratamento da hemofilia A com inibidores e estudos controlados com placebo, comparadores ativos ou de braço único sem restrição de desfechos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada pelo demandante de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, utilizando os checklists elaborados pelo grupo SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Além disso, o nível de evidência foi avaliado conforme a Classificação de Nível de Evidência Oxford Centre for Evidence Based Medicine, como classificação descrita no quadro abaixo.



Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

FIGURA 2. CLASSIFICAÇÃO DE NÍVEL OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE.

Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante recuperou 170 títulos, com a remoção de duplicidades, foram obtidos 91 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 3 artigos durante a fase de elegibilidade para leitura na íntegra. Desses, 2 artigos foram incluídos e apresentados no dossiê, que fazem relato dos resultados do mesmo estudo, o HAVEN 1.

TABELA 4. ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE NO DOSSIÊ.

AUTOR	TÍTULO	PUBLICAÇÃO
Oldenburg et al., 2017	Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors	NEJM
Oldenburg et al., 2019	The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study	Haemophilia

TABELA 5. ESTUDO NÃO INCLUIDO PELO DEMANDANTE NA ANÁLISE NA FASE DE ELEGIBILIDADE.

AUTOR	TÍTULO	PUBLICAÇÃO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Shima, 2017	Long-term safety and efficacy of emicizumab in patients with	Blood Advances	Estudo de fase 1



	hemophilia A with or without inhibitors		
--	---	--	--

Na avaliação da qualidade da evidencia realizada pelo demandante, foi considerado para os estudos Oldenburg et al., 2017 e Oldenburg et al., 2019 níveis de evidencia 1B e grau de recomendação A.

Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos		Oldenburg et al, 2017	Oldenburg et al, 2019
<b>Seção I – Validade interna</b>			
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	N	N
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	N	N
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S
1.8	Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	ND	ND
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	N	N
1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	S	S
<b>Seção II – Avaliação global do estudo</b>			
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S

S = sim; N=não; ND = não disponível – sem informações que permitam avaliação

FIGURA 3. QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.

## 6.2 Avaliação crítica das evidências pela Secretaria Executiva da Conitec

A Secretaria-Executiva da Conitec realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e apesar de considerar a pergunta PICO adequada e os métodos



utilizados para seleção dos artigos, ao avaliar as estratégias de busca podemos observar a utilização de descritores restritos apenas para a intervenção, não incluindo descritores da população ou sinônimos que ajudam na recuperação mais abrangente e sensível de publicações.

Portanto, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, foi elaborada uma revisão sistemática. As estratégias de busca para recuperação de publicações em plataformas de buscas foram realizadas com base nos critérios estabelecidos no PICO do demandante, utilizando o máximo de descritores e sinônimos, afim de recuperar todas as publicações relevantes ao tema (Tabela 3).



TABELA 6 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

Plataformas de buscas	Estratégias de Busca	Publicações Recuperadas
<b>MEDLINE (PUBMED)</b>	((("Hemophilia A"[Mesh]) OR (Hemophilia A[Text Word] OR Hemophilia As[Text Word] OR Hemophilia, Classic[Text Word] OR Hemophilia[Text Word] OR Hemophilia A, Congenital[Text Word] OR Congenital Hemophilia A[Text Word] OR Congenital Hemophilia As[Text Word] OR Hemophilia As, Congenital[Text Word] OR Classic Hemophilia[Text Word] OR Classic Hemophilias[Text Word] OR Hemophilias, Classic[Text Word] OR Haemophilia[Text Word] OR Autosomal Hemophilia A[Text Word] OR As, Autosomal Hemophilia[Text Word] OR Autosomal Hemophilia As[Text Word] OR Hemophilia A, Autosomal[Text Word] OR Hemophilia As, Autosomal[Text Word] OR Factor VIII Deficiency[Text Word] OR Factor 8 Deficiency, Congenital[Text Word] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[Text Word] OR Deficiency, Factor VIII[Text Word]))) AND (("emicizumab" [Supplementary Concept]) OR (Hemlibra[Text Word] OR Hemcibra[Text Word] OR ACE910[Text Word] OR ACE-910[Text Word] OR emicizumab-kxwh[Text Word]))	44
<b>LILACS</b>	("HEMOPHILIA A" ) or "HEMOFILIA A" [Palavras] and ( "emicizumab" ) or "Hemlibra" [Palavras]	0
<b>EMBASE</b>	#1 ('hemophilia a'/exp OR 'ahf deficiency' OR 'ahg deficiency' OR 'antihemophilic factor deficiency, congenital' OR 'antihemophilic factor deficiency, congenital' OR 'blood clotting factor 8 deficiency' OR 'blood clotting factor viii deficiency' OR 'classic haemophilia' OR 'classic hemophilia' OR 'clotting factor 8 deficiency, congenital' OR 'congenital antihemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihemophilic globulin deficiency' OR 'congenital antihemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihemophilic globulin deficiency' OR 'congenital blood clotting factor 8 deficiency' OR 'congenital blood clotting factor viii deficiency' OR 'congenital clotting factor 8 deficiency' OR 'factor viii deficiency' OR 'haemophilia a' OR	254



---

	'haemophilia vera' OR 'hemophilia a' OR 'hemophilia plasma' OR 'hemophilia vera' OR 'hemophylia type a' OR 'mckusick 30670' OR 'true haemophilia' OR 'true hemophilia') #2 ('emicizumab'/exp OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'emicizumab' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262') #3 #1 AND #2	
<b>CENTRAL</b>	#1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees #2 (Hemophilia A) (Word variations have been searched) #3 (Haemophilia) Word variations have been searched) #4 (Hemophilia A, Congenital) (Word variations have been searched) #5 (Congenital Hemophilia As) (Word variations have been searched) #6 (Classic Hemophilias) (Word variations have been searched) #7 (Hemophilia) (Word variations have been searched) #8 (Hemophilia As) (Word variations have been searched) #9 (Hemophilia, Classic) (Word variations have been searched) #10 (Classic Hemophilia) (Word variations have been searched) #11 (Hemophilia As, Congenital) (Word variations have been searched) #12 (Congenital Hemophilia A) (Word variations have been searched) #13 (Deficiency, Factor VIII) (Word variations have been searched) #14 (Factor VIII Deficiency, Congenital) (Word variations have been searched) #15 (Factor 8 Deficiency, Congenital) (Word variations have been searched) #16 (Autosomal Hemophilia As) (Word variations have been searched) #17 (Hemophilia As, Autosomal) (Word variations have been searched) #18 (Hemophilia A, Autosomal) (Word variations have been searched) #19 (As, Autosomal Hemophilia) (Word variations have been searched) #20 (Autosomal Hemophilia A) (Word variations have been searched) #21 {or #1-#20} #22 (emicizumab) (Word variations have been searched) #23 (emicizumab-kxwh) (Word variations have been searched) #24 (Hemlibra) (Word variations have been searched) #25 {or #22-#24} #26 #21 and #25	35
<b>TOTAL</b>		<b>333</b>

---

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio da utilização de estratégias nas plataformas de buscas The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 1) foram recuperados 333 publicações.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados, para avaliar



documentos de avaliação do emicizumabe. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontram no Anexo 1.

Foram incluídos estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivo) que se enquadram na pergunta de pesquisa estruturada PICO. Foram excluídos estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), Revisões narrativas, estudos transversais, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), relatórios, estudos em animais ou em *in vitro*, teses e dissertações.

Foram recuperadas 330 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 64 duplicatas, permaneceram 269 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 33 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (Figura 4). Todas as fases da revisão sistemática foram realizadas por dois revisores, as divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Este processo foi realizado utilizando *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para elaboração de revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

Ao final da seleção das publicações da secretaria executiva da Conitec, das 33 publicações selecionadas para leitura completa, 26 eram resumos de congressos sobre estudos não publicados em revistas científicas que avaliaram emicizumabe ou relatos de experiência do medicamento. No final, nenhum estudo adicional foi incluído aos apresentados pelo demandante.

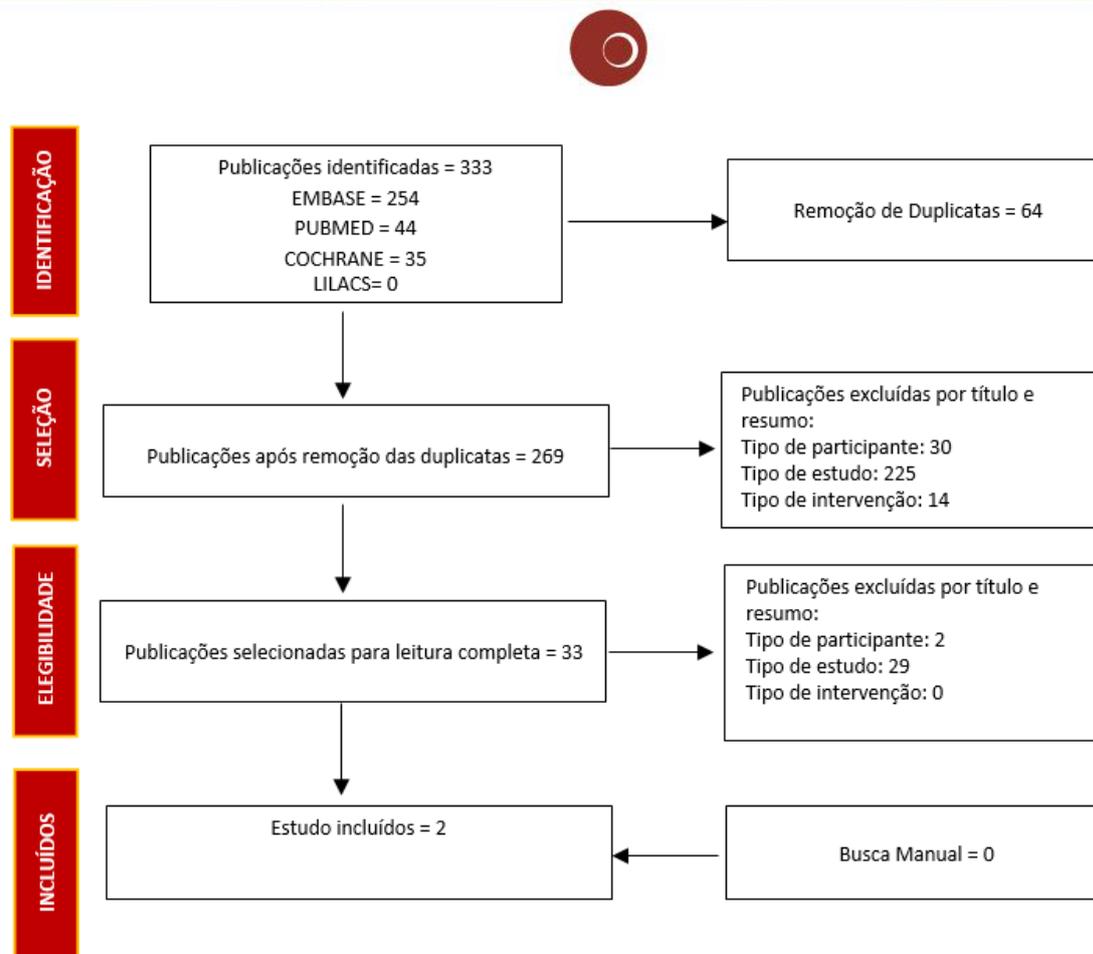


FIGURA 4. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

### 6.3 Evidência Clínica

#### Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors (Oldenburg et al., 2017)(13)

O estudo Haven 1 foi um ensaio clínico randomizado (ECR), aberto de fase 3, que buscou avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética da profilaxia subcutânea de emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores.

O objetivo primário foi comparar as taxas de sangramento entre os participantes que receberam tratamento episódico com agentes de bypass que receberam profilaxia de emicizumab versus nenhuma profilaxia.

O ECR foi planejado pelo patrocinador e os dados foram coletados pelos participantes e investigadores do local. A análise dos dados foi realizada pelo estatístico do ensaio e um farmacologista (ambos empregados pelo patrocinador), que atestam a integridade e precisão dos dados e análises.



O estudo foi conduzido em 43 centros de 14 países, eram elegíveis para o estudo pacientes com hemofilia A de qualquer nível de gravidade, com 12 anos ou mais de idade, com histórico de altos títulos de inibidores ( $\geq 5$  UB/ml) e que estavam sendo tratados com agentes by-pass na modalidade episódica ou em profilaxia. Os critérios de inclusão de indivíduos no estudo incluem: disposição e capacidade de cumprir visitas agendadas, planos de tratamento, exames laboratoriais e outros procedimentos de estudo, incluindo a realização de questionários de resultados relatados pelos participantes e questionário de sangria através do uso de um dispositivo eletrônico, peso corporal  $\geq 40$  kg no tempo de triagem; documentação do tratamento prévio episódico ou profilático (BPAs) por  $\geq 24$  semanas antes da entrada no estudo;  $\geq 6$  (episódios de eventos hemorrágicos) ou  $\geq 2$  (eventos hemorrágicos se em profilaxia) nas últimas 24 semanas; função hematológica adequada e outros.

O estudo separou os pacientes em quatro grupos, que foram divididos de acordo com os seguintes critérios:

- No grupo A foram incluídos pacientes que foram tratados previamente com agentes by-pass na modalidade episódica e foram randomizados para receber emicizumabe profilático (n = 35).
- No grupo B foram incluídos pacientes que foram tratados previamente com agentes by-pass na modalidade episódica e foram randomizados para não receberem profilaxia (n = 18). Tais pacientes continuaram recebendo tratamento episódico com agentes by-pass.
- No grupo C avaliaram pacientes que foram tratados previamente com agentes by-pass na modalidade profilática e foram direcionados para receberem emicizumabe profilático (n = 49).
- Grupo D: pacientes que não conseguiram entrar nos grupos A, B ou C antes do fim do recrutamento e que também foram direcionados para receber emicizumabe profilático (n = 7).

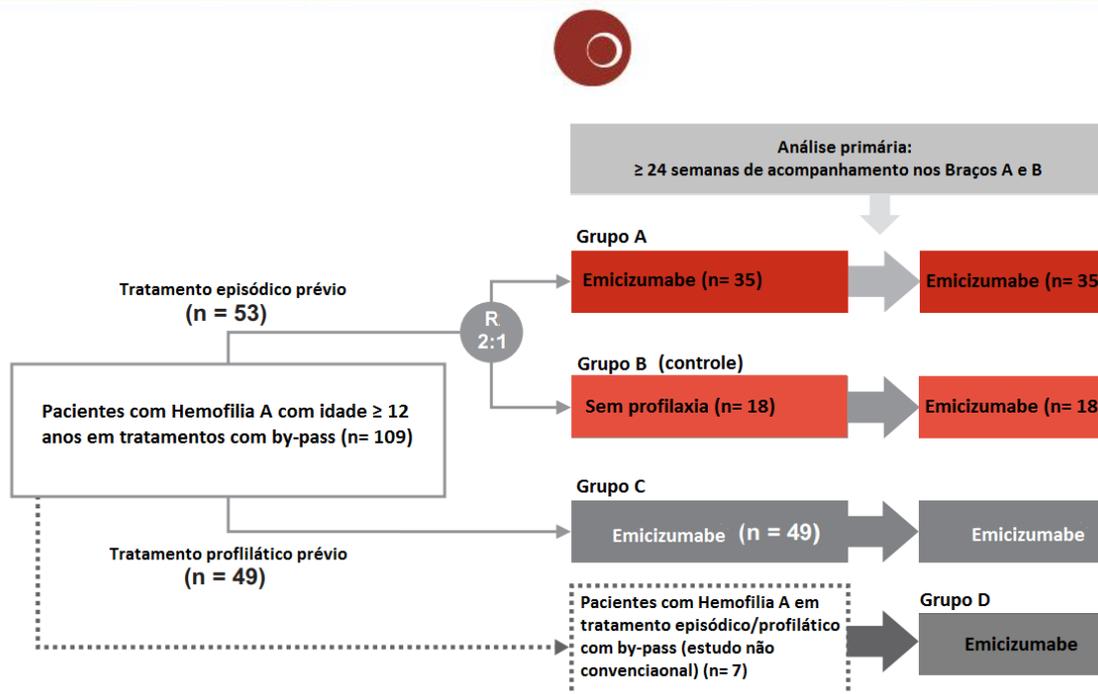


FIGURA 5. ESQUEMA DE GRUPOS AVALIADOS NO ESTUDO.

O estudo incluiu 109 participantes, todos do sexo masculino, mediana de idade de 28 anos. A porcentagem de participantes que já haviam sido submetidos a indução de tolerância imunológica foi de 40% no grupo A, 39% no grupo B, 67% no grupo C e 43% no grupo D. A maioria dos participantes (70%) tinha articulações alvo; 49% tinham mais de uma articulação alvo. A mediana de exposição ao tratamento com emicizumab foi de 24,0 semanas (intervalo de confiança [IC]: 3,0 a 47,9) no geral, sendo que o grupo A apresentou uma mediana de 29,5 semanas (IC 3,3 a 47,9), o grupo B 8,0 (IC 4,0 a 16,0) semanas (após mudar para profilaxia com emicizumabe após  $\geq 24$  semanas em agentes de desvio episódicos), o grupo C 19,0 (IC 5,9 a 45,0) semanas e o grupo D 5,8 (IC 3,0 a 14,0) semanas.

O emicizumabe foi administrado na forma subcutânea, na dose de 3 mg/kg por 4 semanas seguido por manutenção com 1,5 mg/kg nas demais semanas. O desfecho primário foi a diferença na taxa de eventos hemorrágicos tratados (denominada taxa de sangramento) durante um período de pelo menos 24 semanas entre os participantes que receberam profilaxia com emicizumabe (grupo A) e os que não receberam profilaxia (grupo B) após o último participante designado aleatoriamente completar 24 semanas no estudo ou interromper sua participação, o que ocorrer primeiro.

Os desfechos secundários da comparação (grupo A vs. grupo B) incluíram desfechos adicionais relacionados ao sangramento (todos os eventos hemorrágicos [tratados e não tratados com agentes bypass]) e eventos de sangramento espontâneo, sangramento articular e sangramento da articulação-alvo), qualidade de vida relacionada à saúde (subescala de saúde



física da hemofilia para adultos [Haem-A-QoL] e escala total na semana 25), e estado de saúde (a versão em cinco níveis do questionário de auto-relato de 5 dimensões do EuroQol Group [EQ-5D-5L] e a escala visual-analógica e a pontuação do utilitário de índice na semana 25).

As escalas Haem-A-QoL, instrumentos validados e específicas para avaliação da qualidade de vida de pacientes com hemofilias, variam de 0 a 100, com pontuações mais baixas refletindo melhor qualidade de vida relacionada à saúde. As diferenças clinicamente significativas são 10 pontos para a pontuação na subescala de saúde física e 7 pontos para a pontuação total. As pontuações na escala visual-analógica EQ-5D-5L variam de 0 a 100 e as pontuações dos utilitários de índice variam de - 0,4 a 1,0; pontuações mais altas indicam melhor estado de saúde. As diferenças clinicamente significativas são 7 e 0,07 pontos, respectivamente. Outros desfechos adicionais relacionados ao sangramento incluíram comparações intraindividuais da taxa de sangramento e a taxa de todos os eventos hemorrágicos entre os participantes dos grupos A e C que participaram do estudo não-convencional.

A taxa anualizada de sangramentos tratados foi de 2,9 (IC 95% 1,7 a 47 a 5,0) no grupo A vs. 23,3 (IC 95% 12,3 a 43,9) no grupo B. Esses resultados apontam uma redução de 87% na taxa de sangramento com o uso de emicizumabe em profilaxia ( $p < 0,001$ ) vs. agentes de by-pass sob demanda.

Também foram observadas diferenças significativas a favor da profilaxia com emicizumabe em todos os desfechos secundários relacionados ao sangramento, incluindo eventos de sangramento espontâneo, sangramento articular e sangramento da articulação-alvo, bem como todos os eventos hemorrágicos.

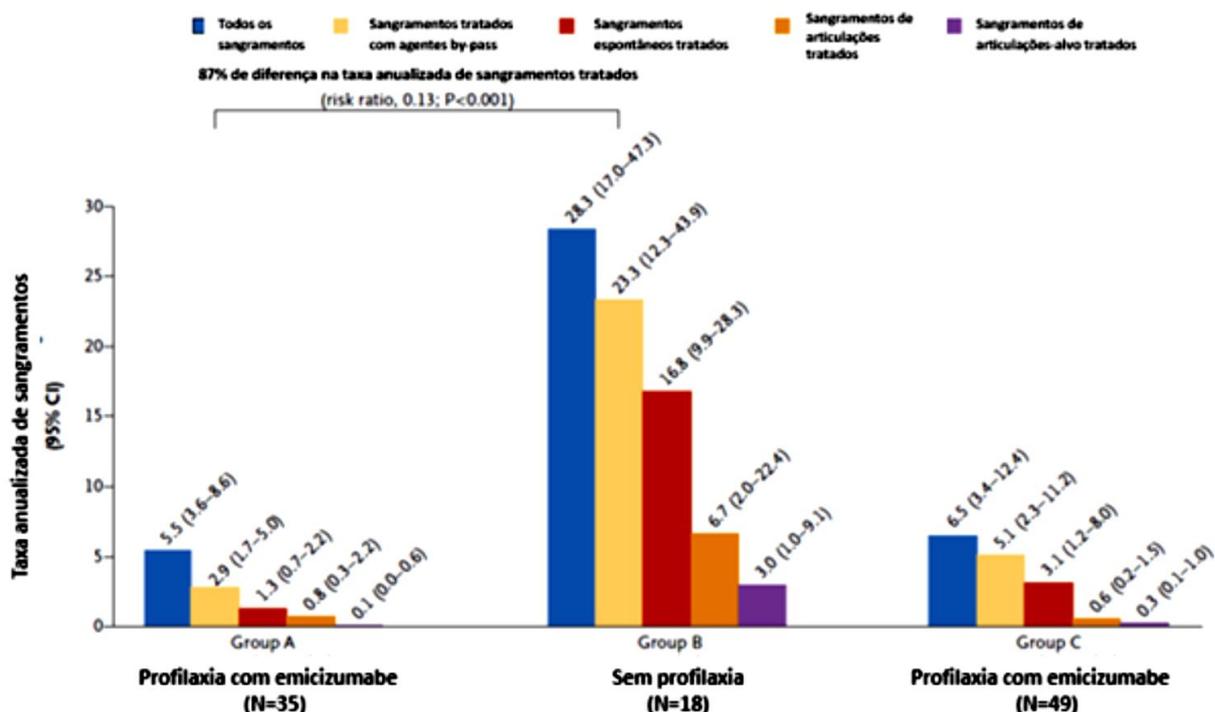


FIGURA 6. RESULTADOS DE EVENTOS HEMORRÁGICOS ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTO. ADAPTADO DE OLDENBURG ET AL (2017).

Fonte: Dossiê do demandante.

Dos 35 participantes que foram aleatoriamente designados para profilaxia com emicizumab, 22 (63%) tiveram eventos de sangramento nulo (mediana da taxa de sangramento anualizada [0,0 eventos]; intervalo interquartil [0,0 a 3,7]).

Entre 24 participantes do grupo C que participaram do estudo não-intervencional, a comparação individual apresentou uma taxa de sangramento significativamente menor com profilaxia usando emicizumabe do que com a profilaxia anterior com agente by-pass (taxa de sangramento anualizada, 3,3 eventos [95% CI, 1,3 a 8,1] vs. 15,7 eventos [IC 95%, 11,1 a 22,3]), representando uma diferença de 79% (P <0,001). Uma redução expressiva foi observada na comparação individual (grupo A) dos pacientes que fizeram uso prévio de tratamento episódico com agentes by-pass no estudo observacional, apresentando uma taxa anualizada de eventos hemorrágicos de 1,7 (IC 95% 0,7 a 4,1) vs. 21,6 (IC 95% 15,4 a 30,2). Isso representa uma diferença de 92% (p < 0,001).

Foram relatados 198 eventos adversos em 103 pacientes que receberam emicizumabe, os mais frequentes foram os relacionados ao local de aplicação da injeção. O grupo onde os



pacientes mais relataram foi o grupo A, cerca de 64,7% (22 afetados/34 em risco), seguido pelo grupo B com 44,44% (8 afetados/18 em risco). Todas as reações foram de intensidade leve e solucionadas, com exceção de uma com intensidade moderada relacionada a um hematoma no local de aplicação. Além disso, houve 12 eventos adversos graves relatados em nove pacientes (9%), dentre esses, microangiopatia trombótica, trombose do seio cavernoso e tromboflebite superficial. Os eventos de microangiopatia trombótica foram resolvidos após a retirada do CCPa e nenhum deles requereu terapia anticoagulante. Após o ponto de corte dos dados para a análise primária, um evento adicional de microangiopatia trombótica foi relatado em um participante do estudo. Estes eventos ocorreram em pacientes que receberam infusões múltiplas de CCPa em dose maior que 100 UI/kg por mais de 24 horas, concomitantemente à profilaxia com emicizumabe e após o ajuste para doses menores de CCPa não houve ocorrência de novos eventos deste tipo.

Os escores de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS), apresentados para profilaxia de emicizumabe mostram diferenças clinicamente significativas quando comparados com a literatura: componente físico do Haem-A-QoL 21,6 pontos (IC 95%, 7,9 a 35,2; P = 0,003) e 10 pontos; escore total do Haem-A-QoL 14,0 pontos (95% CI, 5,6 a 22,4; P = 0,002) e 7 pontos; escala visual analógica do EQ-5D-5L -9,7 pontos (IC 95%, -17,6 a -1,8; P = 0,02) e 7 pontos; e índice de utilidade do EQ-5D-5L -0,16 pontos (95% CI, -0,25 a -0,07; P = 0,001) e 0,07 pontos. As diferenças observadas entre os dois grupos indicam que a profilaxia com emicizumab teve benefícios significativos em relação à QVRS e ao estado de saúde.

Dos 104 participantes que receberam profilaxia com emicizumab, 28 (27%) usaram concentrado de complexo protrombínico ativado, 34 (33%) usaram fator recombinante VIIa e 13 (12%) usaram ambos os mecanismos de by-pass. Foi utilizada uma gama de doses do factor VIIa recombinante, embora os episódios de tratamento tenham geralmente durado 1 dia.

Os resultados do HAVEN 1 mostraram que a profilaxia com emicizumabe propicia aos pacientes uma taxa de sangramento significativamente menor do que a observada em pacientes que não estavam em profilaxia (tratamento sob demanda com agentes by-pass) ou em profilaxia prévia com agentes by-pass. Por fim, o tratamento mostrou ter um perfil de segurança aceitável. Os eventos adversos graves foram observados somente em pacientes que receberam infusões múltiplas de CCPa em combinação com emicizumabe.



### **Limitações:**

As limitações do estudo incluem seu desenho aberto, que pode ter afetado os resultados dos desfechos em relação à qualidade de vida relacionada à saúde e ao estado de saúde, no entanto, como todos os desfechos primários e secundários foram positivos, esses resultados provavelmente refletem diferenças verdadeiras entre os grupos atribuídos aleatoriamente.

O viés de seleção para os grupos C e D também deve ser considerado. No momento da inscrição, os participantes tiveram pelo menos seis e dois eventos hemorrágicos durante as 24 semanas anteriores de tratamento profilático e episódico com agentes de by-pass, respectivamente. Assim, esses participantes poderiam potencialmente mostrar uma redução mais substancial nos eventos de sangramento ao longo do estudo do que os participantes com menores taxas de sangramento pré-julgamento, se tivessem sido elegíveis.

O acompanhamento de alguns participantes (nos grupos C e D) foi inferior a 24 semanas, tempo insuficiente para avaliação de eficácia e segurança do uso do emicizumabe, já que hemofilia A é uma doença crônica e tratamento constante durante toda a vida.

Segundo o estudo apenas os participantes dos grupos A e B foram alocados de forma randomizada, mas a forma de randomização não foi reportada pelos autores, além disso os participantes dos grupos C e D foram alocados de forma não adequada, por conveniência.

Outra limitação importante é a comparação entre os grupos A e B, pacientes recebendo emicizumabe em profilaxia versus pacientes sem profilaxia, uma comparação entre pacientes que foram tratados previamente com agentes by-pass na modalidade episódica e foram randomizados para receber emicizumabe profilático versus pacientes que foram tratados previamente com agentes by-pass na modalidade episódica e foram randomizados para receber by-pass profilático seria mais adequado para visualizar os benefícios do tratamento com emicizumabe.

Nenhuma comparação foi feita entre pacientes recebendo emicizumabe versus pacientes recebendo tratamento de indução de imunotolerância, tratamento que atualmente no Brasil possui altas taxas de sucesso.

**The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study (Oldenburg et al., 2019)(14)**



Este estudo relata os resultados dos desfechos de QVRS e escore de utilidade dos pacientes do estudo HAVEN 1 descrito anteriormente.

Foi utilizado o Haem-A-QoL, que é um instrumento validado e específico para a hemofilia, para avaliar a QVRS em pessoas com idade  $\geq 18$  anos. Esta medida de 46 itens é composta por 10 domínios cada um marcado separadamente e combinado para criar uma pontuação. Para avaliação da qualidade de vida de crianças e adolescentes com hemofilia foi utilizado o instrumento Haemo-QoL SF específico e validado em dois grupos etários (I: 4-7 anos; II: 8-17 anos). Foi solicitado aos participantes que considerassem sua experiência nas 4 semanas anteriores ao responder. Em ambas as escalas, todos os escores do domínio foram transformados em uma escala de 0-100, com escores mais altos indicando maior comprometimento.

O estado de saúde foi avaliado utilizando o questionário Europeu de Qualidade de Vida 5-Dimensões 5-levels (EQ-5D-5L) e escala visual analógica (EQ-VAS). Tanto para o EQ - 5D - 5L quanto para o EQ - VAS, os participantes foram solicitados a relatar a gravidade experimentada no dia em que o questionário foi completado. No EQ - VAS, os participantes indicaram seu estado de saúde em um termômetro variando de 0 (pior imaginável) a 100 (melhor imaginável). Para o EQ - 5D - 5L e o EQ - VAS, foi solicitado aos participantes que relatassem a gravidade vivida no dia em que o questionário foi preenchido. Também foram avaliados quantos dias de trabalho ou escola os pacientes perderam devido à hemofilia A e número de hospitalizações. Todas as análises foram baseadas no corte de dados usado para a análise primária.

A população participante do estudo HAVEN 1 foi descrita anteriormente (14) sendo composta por participantes que receberam anteriormente tratamento com agentes by-pass episodicamente que foram randomizados 2: 1 para profilaxia com emicizumab (grupo A, n = 35) ou sem profilaxia (grupo B, n = 18) e 49 participantes que receberam anteriormente agentes by-pass profilaticamente e depois receberam profilaxia com emicizumab (grupo C) Quase todos os participantes apresentaram hemofilia grave no diagnóstico e  $> 50\%$  em cada grupo de tratamento experimentou  $\geq 9$  eventos hemorrágicos nas 24 semanas anteriores. Os participantes do grupo C eram mais jovens e tinham uma taxa mais alta de números de tratamento de ITI anterior do que os dos braços A e B.

As melhorias nos domínios do questionário Haem-A-QoL e no escore total no grupo de profilaxia com emicizumabe foram observadas já na semana 5 e mantidas até a semana 25, e foram similares independentemente do regime de tratamento anterior – by-pass sob demanda ou profilático. Entre os participantes tratados previamente com by-pass sob demanda, a



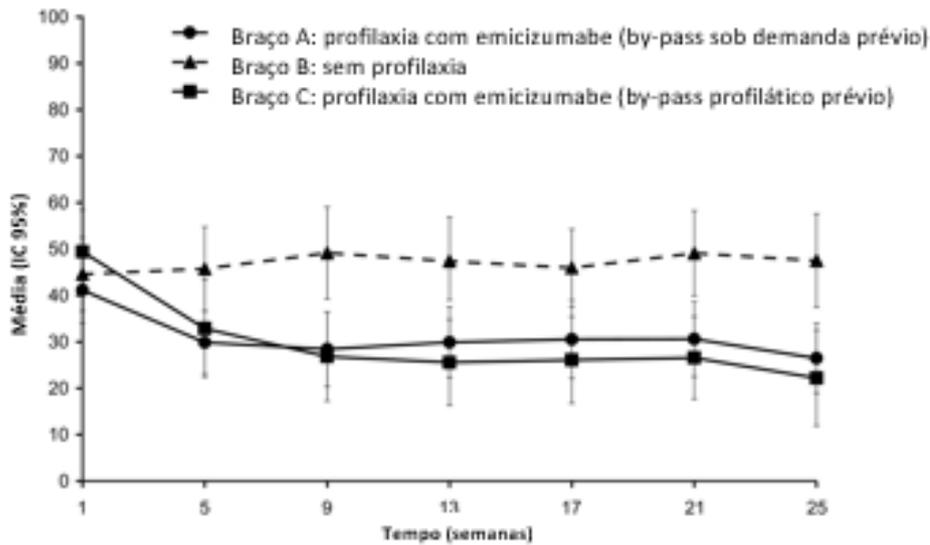
diferença nos escores médios ajustados entre o grupo de profilaxia com emicizumabe (grupo A) e sem profilaxia (grupo B) na semana 25 foi estatisticamente significativa a favor do grupo com emicizumabe, tanto para o escore “Total” ( $\Delta = 14.01$ ; 95% CI: 5.56, 22.45;  $P = 0.0019$ ) (Figura 7) como para o domínio “Saúde Física” ( $\Delta = 21.55$ ; 95% CI: 7.89, 35.22;  $P = 0.0029$ ) (Figura 8).

Ao longo do estudo, uma maior proporção de pacientes nos grupos de profilaxia com emicizumabe (grupos A e C) alcançaram uma melhora superior nos limiares de resposta dos escores nos domínios “Total” (-7 pontos) e “Saúde Física” (-10 pontos), em comparação ao grupo sem profilaxia (grupo B). Nos gráficos de distribuição cumulativa até a semana 25, tanto no “Total” como “Saúde Física”, apresentaram uma clara separação entre os grupos A e B em todos os níveis potenciais de mudança (Figura 7 e Figura 8).

A profilaxia com emicizumabe também demonstrou melhorias notáveis desde o início em outros domínios no questionário, e foram qualitativamente semelhantes independente do regime de tratamento prévio. Não houve mudanças notáveis no grupo sem profilaxia (grupo B) nos escores “Total” ou outros domínios, em nenhum momento do estudo.



(A) Média escore "Total" ao longo do tempo



Braço A, n:	29	27	27	28	28	28	26
Braço B, n:	16	16	14	15	15	14	14
Braço C, n:	21	19	15	12	10	9	8

B) Gráfico de distribuição cumulativa de transformação das mudanças do escore "Total", desde a linha de base até a semana 25

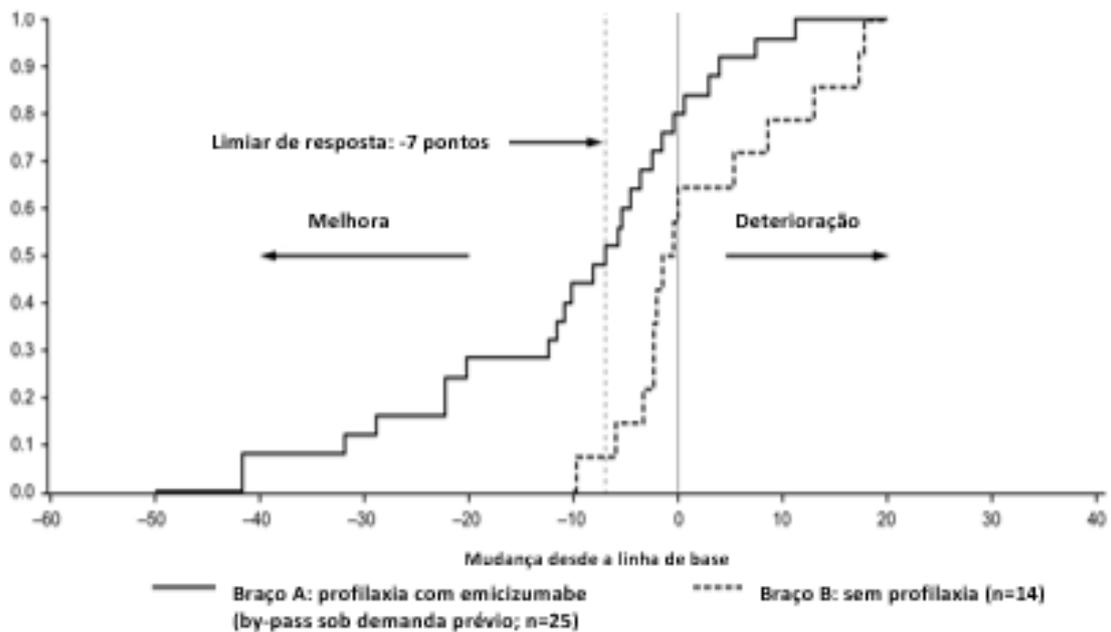


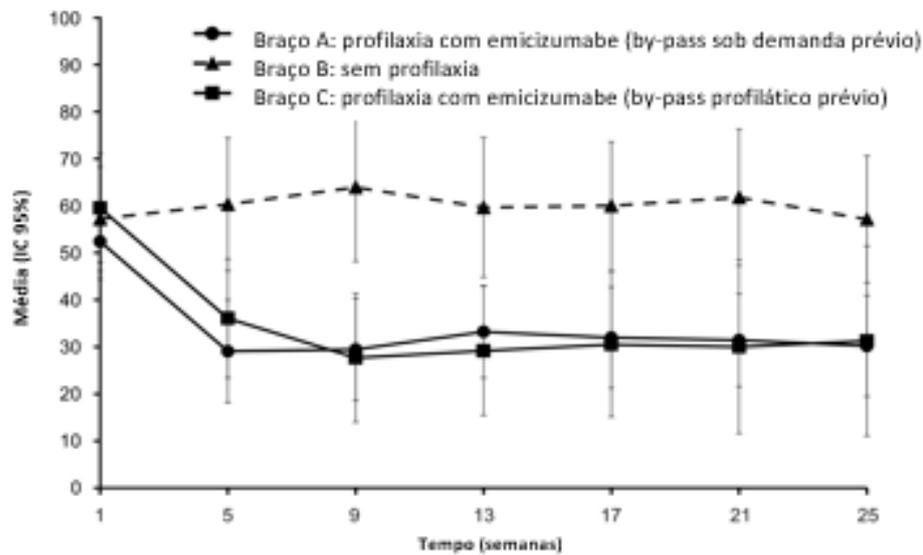
FIGURA 7. ESCORE "TOTAL" DO QUESTIONÁRIO HAEM-A-QOL (ADULTOS).

**Legenda:** A escala variou de 0 (sem prejuízo) até 100 (alto prejuízo). A- Escore médio ao longo do tempo. B- Distribuição cumulativa de transformação das mudanças do escore "Total", até a semana 25. Adaptado de Oldenburg et al 2018.

**Fonte:** Dossiê do demandante.



(A) Média escore "Saúde Física" ao longo do tempo



(B) Gráfico de distribuição cumulativa de transformação das mudanças do escore do domínio "Saúde Física", desde a linha de base até a semana 25

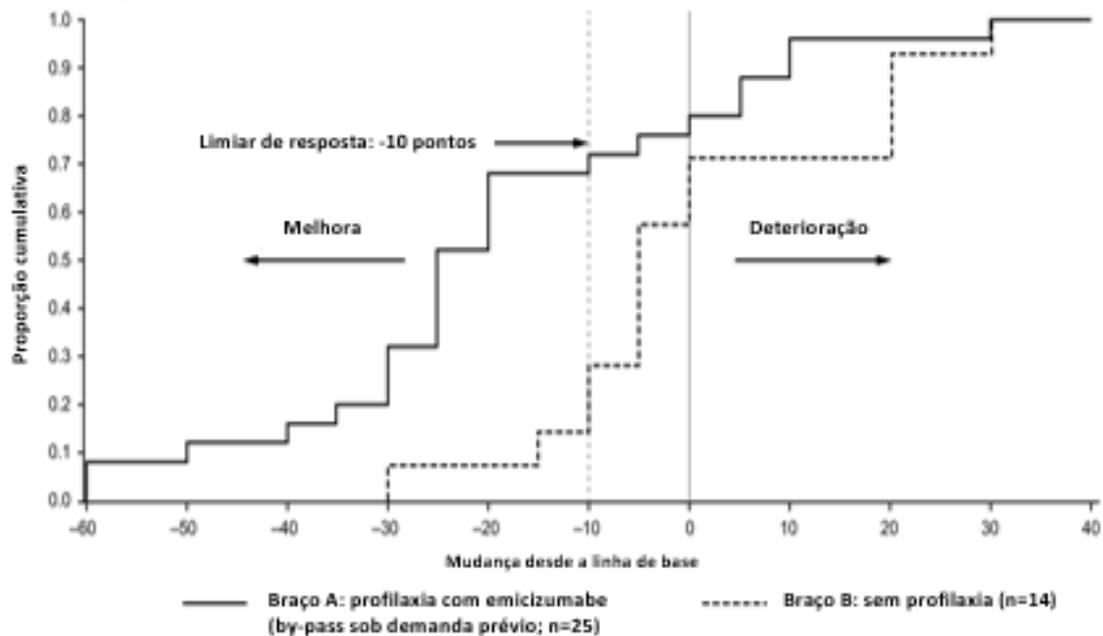


FIGURA 8. ESCORES DO DOMÍNIO DE "SAÚDE FÍSICA" NO QUESTIONÁRIO HAEM-Q-QOL (ADULTOS).

**Legenda:** A escala variou de 0 (sem prejuízo) até 100 (alto prejuízo). A- Escore médio ao longo do tempo. B- Distribuição cumulativa de transformação das mudanças do escore "Saúde Física", até a semana 25. Adaptado de Oldenburg et al, 2018.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

O impacto da profilaxia com emicizumab no Haemo-QoL SF só é apresentado para os participantes previamente tratados com BPA profilático. Melhoras da linha de base com a



profilaxia com emicizumabe foram observadas na maioria dos domínios do Haemo - QoL SF e no escore “Total”. No início, o escore médio (IC95%) Haemo-QoL SF “Total” foi 30,7 (IC 24,3, 37,2).

No questionário EQ-VAS, no início, os escores médios (IC 95%) foram 70.7 (63.6, 77.9), 76.3 (69.1, 83.5) e 75.8 (68.4, 83.2) nos grupos A, B e C, respectivamente. Já no questionário EQ-5D-5L IUS, os escores médios (IC 95%) foram 0.72 (0.63, 0.81), 0.67 (0.52, 0.82) e 0.74 (0.67, 0.81), nos braços A, B e C, respectivamente.

As melhorias no EQ-VAS e EQ-5D-5L IUS nos grupos sob profilaxia com emicizumabe foram demonstradas desde a semana 5 e mantidas até a semana 25, e foram similares independentemente do regime de tratamento prévio.

Entre os participantes previamente tratados com *by-pass* sob demanda, a diferença dos escores médios ajustados entre o grupo de profilaxia com emicizumabe (grupo A) e o grupo sem profilaxia (braço B) na semana 25 foi estatisticamente significativa em favor de emicizumabe em ambos EQ-VAS ( $\Delta = -9.72$ ; 95% CI:  $-17.6, -1.82$ ;  $P = 0.0171$ ) e IUS ( $\Delta = -0.16$ , 95% CI:  $-0.25, -0.07$ ;  $P = 0.0014$ ). Ao longo do estudo, uma proporção maior dos pacientes nos grupos sob profilaxia com emicizumabe (grupos A e C) do que no grupo sem profilaxia (grupo B) alcançaram uma melhora excedendo os limiares.

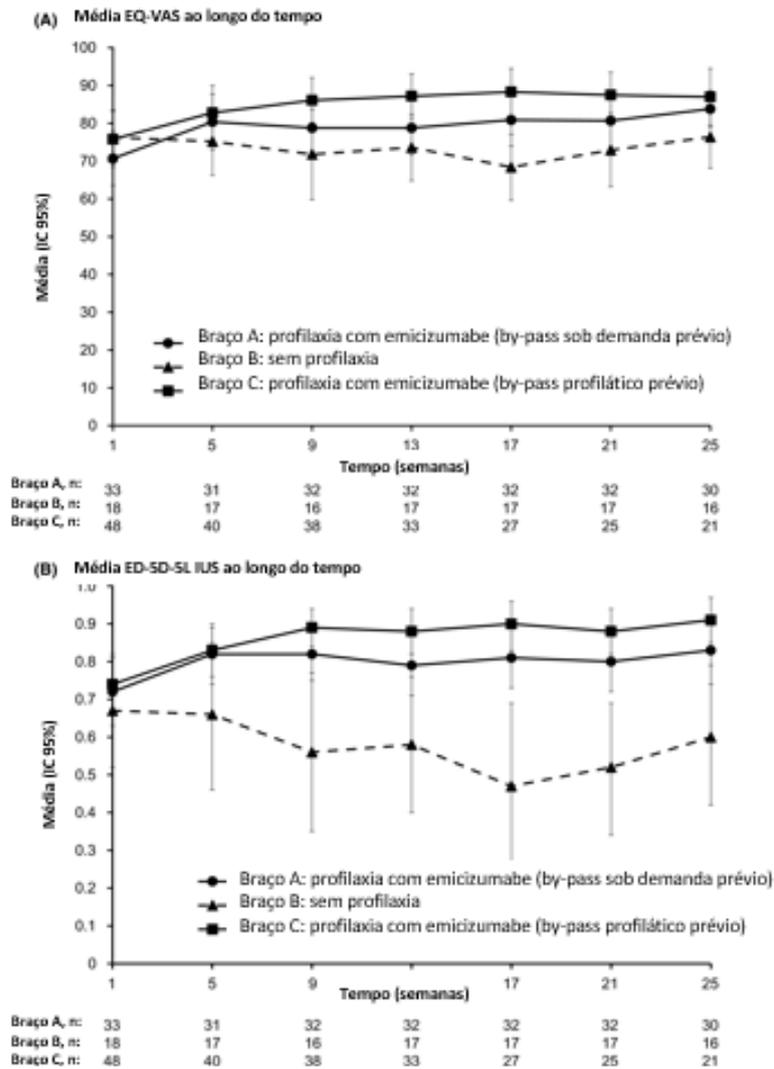


FIGURA 9. ESTADOS DE SAÚDE MENSURADOS PELOS QUESTIONÁRIOS EQ-5D-5L E EQ-VAS (UTILIDADES).  
Fonte: Dossiê do demandante.

As melhorias na qualidade de vida específica da hemofilia e no estado geral de saúde foram evidentes desde a primeira avaliação após o início do tratamento e mantidas durante todo o estudo. É importante ressaltar que as melhorias entre os participantes tratados anteriormente com by-pass profiláticas espelharam as melhorias observadas nos participantes anteriormente em by-pass episódicos. Segundo os autores, esses achados sugerem que a profilaxia com emicizumabe pode ajudar a atender às necessidades de pacientes com hemofilia A e inibidores para um tratamento de profilaxia eficaz e menos oneroso.



### Limitações:

As principais limitações desse estudo reportado acima, já foram descritas anteriormente, nas limitações do estudo HAVEN 1 (13). Essas limitações apontadas podem dificultar a interpretação dos resultados do estudo, não refletindo o efeito na qualidade de vida e estado de saúde real dos pacientes em tratamento com emicizumabe.

### 6.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Foram incluídos para avaliação nesse relatório dois relatos do HAVEN 1 (13, 14), ensaio clínico incluído avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo classificados como de alto risco de viés (Figuras 10 e 11).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
HAVEN 1	?	-	-	+	+	+	+

FIGURA 10. SUMÁRIO DO RISCO DE VIÉS: JULGAMENTO DOS REVISORES SOBRE CADA ITEM DO RISCO DE VIÉS PARA O ESTUDO HAVEN 1

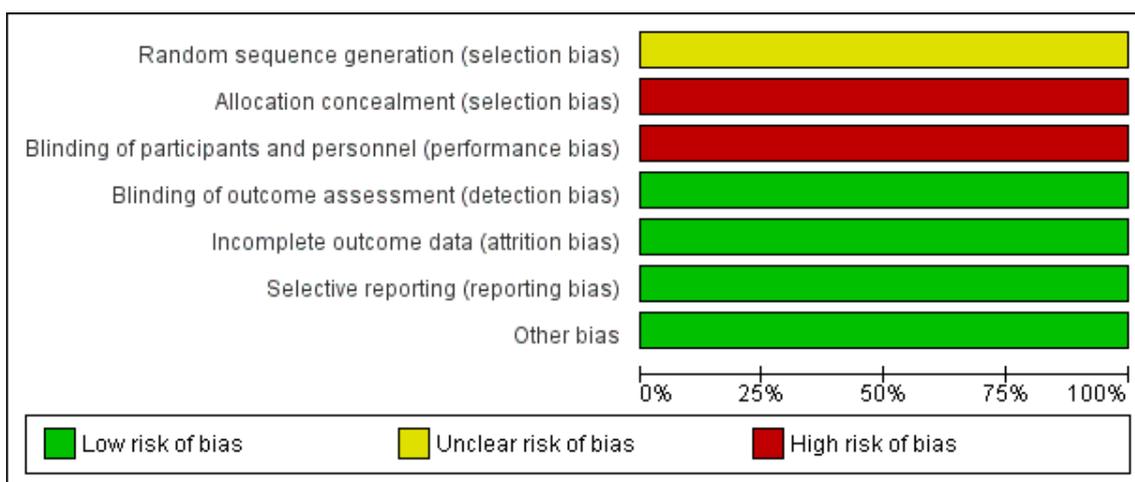


FIGURA 11. GRÁFICO DO RISCO DE VIÉS: JULGAMENTO DOS REVISORES SOBRE CADA ITEM DE RISCO DE VIÉS APRESENTADO COMO PORCENTAGENS PARA O ESTUDO HAVEN 1.

### 6.5 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE (do Inglês – *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* approach), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação de sua qualidade. Para os resultados dos desfechos taxa de sangramento anualizada (seguimento: 24 semanas), número de todos os sangramentos durante o período de eficácia (seguimento: 12 meses), qualidade de vida (seguimento: 25 semanas; avaliado com: Haem-A-QoL) e Qualidade de vida (seguimento: 25 semanas; avaliado com: EQ-5D-5L) a qualidade global da evidência foi baixa, para número de hemorragias articulares tratadas (seguimento: 12 meses), número de sangramentos espontâneos tratados (seguimento: 12 meses) e número de sangramentos nas articulações alvo tratadas (seguimento: 12 meses) a qualidade global das evidência foi classificada como muito baixa e para eventos Adversos (seguimento: 12 meses) como moderada.



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, tendo como parâmetro sangramento evitados e uma análise de custo-utilidade, utilizando resultados de qualidade de vida, do emicizumabe no tratamento da hemofilia A em pacientes com inibidores. A opção por esses tipos de análises segundo o demandante, se baseou na superioridade de eficácia de emicizumabe demonstrada no estudo HAVEN 1(13, 14).

A população adotada para o modelo partiu de uma simulação de uma coorte de pacientes com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com inibidores do fator VIII caracterizaram a população do modelo. Devido ao fato de ser uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, a hemofilia A acomete quase que exclusivamente indivíduos do sexo masculino, 98,39% no Brasil (5) e por isso essa avaliação econômica considerou para análise 100% da população como sendo do sexo masculino.

Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 2 abaixo.

QUADRO 2- CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade/ Custo-efetividade	Adequado.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Emicizumabe versus agentes <i>by-pass</i>	Adequado.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores.	Adequado.
4. Desfecho(s) de saúde utilizado	QALY – anos de vida ajustados pela qualidade e número de sangramentos.	Adequado.
5. Horizonte temporal	75 anos ( <i>lifetime</i> ) como horizonte temporal de análise com idade inicial média de 2 anos.	Adequado.



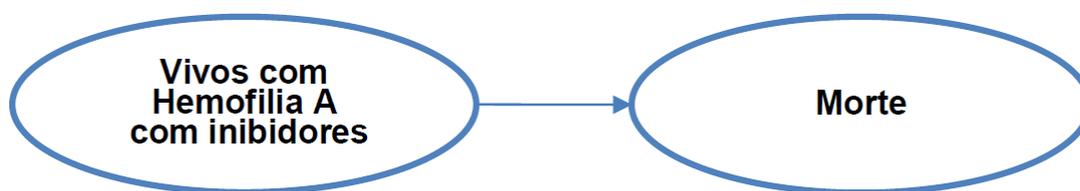
6. Taxa de desconto	5% ao ano para os custos e desfechos.	
7. Perspectiva da análise	SUS	<b>Adequado.</b>
8. Medidas da efetividade	Número de sangramentos.	<b>Adequado.</b>
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os resultados de utilidade são provenientes dos scores de EQ-5D-5L do estudo clínico HAVEN 1.	<b>Adequado.</b>
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram utilizados no modelo recursos diretos médicos, custos para tratamento de eventos adversos e complicações.	<b>Adequado.</b>
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável).	Real	<b>Adequado.</b>
12. Método de modelagem	Devido à cronicidade da doença, um modelo probabilístico de Markov foi desenvolvido no Microsoft Excel®.	<b>Adequado.</b>
13. Pressupostos do modelo	Todos os pacientes iniciam no estado de saúde “vivos com hemofilia A com inibidores”, em que estão susceptíveis a episódios de sangramentos e à realização de artroplastias e/ou morte. O modelo assume como premissa que pacientes em tratamento profilático não são submetidos a artroplastias devido a redução do número de sangramentos. Já em pacientes tratados sob demanda, assume-se como premissa que podem ser submetidos a duas artroplastias, em média, ao longo do horizonte da análise.	<b>Inadequado pois outros estados de transição relacionados a doença poderiam ter sido explorados.</b>
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas.	<b>Adequado.</b>



O modelo de Markov foi desenhado com transição entre dois estados de saúde considerando ciclos com duração de um ano, alinhado ao input de desfecho clínico de taxa anualizada de sangramentos tratados. Para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores, a estrutura escolhida para o modelo foi baseada em Farrugia et al. (2013)(15) e Knight et al. (2003)(16). Nesse modelo os pacientes transitam entre os estados de saúde: 1. Vivo com hemofilia A com inibidores; e 2. Morte.

A Figura 12 apresenta o modelo de Markov.

FIGURA 12. ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO DE MARKOV.



Durante todo o horizonte temporal o tratamento hemostático é administrado, assumindo que não há interrupção ou troca do tratamento. O demandante considerou que essa premissa conservadora evitaria que os custos diretos com medicamentos fossem subestimados na análise.

Os parâmetros clínicos utilizados para a construção do modelo para análise de custo-efetividade são provenientes dos estudos clínicos HAVEN 1 e HAVEN 2, baseados na população com intenção de tratar (13, 14, 17).

Segundo o demandante, a abordagem para modelar a mortalidade por todas as causas baseia-se nos achados de Darby et al. (2007) (18), que relataram o risco de mortalidade adicional em pacientes com hemofilia A em relação a população em geral, assim, assume-se a taxa de mortalidade anual padronizada de 1,19 para pacientes com hemofilia leve/moderada, enquanto os pacientes graves têm taxa de mortalidade padronizada de 2,69.

O demandante assumiu que os pacientes tratados episodicamente são submetidos, em média, a duas artroplastias, durante o período de vida e que os pacientes em tratamento profilático não são submetidos a cirurgias ortopédicas devido à redução nas taxas de



sangramentos. Dessa forma, o modelo assume que os pacientes sejam submetidos à cirurgia ortopédica nas idades de 25 e 35 anos, e a análise econômica aceita um desvio padrão de 10% para estas idades. Essa premissa foi baseada em modelos econômicos em hemofilia publicados anteriormente (15, 16). Para hospitalizações, o modelo considera o número de dias de hospitalização com base no estudo HAVEN 1 (13, 14). O número de dias de hospitalizações foi convertido em taxa anual e assumiu-se valor constante ao longo do horizonte de análise.

O demandante utilizou scores de utilidade provenientes do questionário EQ-5D-5L do estudo clínico HAVEN 1. Foi reportado no dossiê que após 24 semanas de tratamento, foram observadas reduções nos índices de utilidade para pacientes que receberam tratamento sob demanda em comparação com os valores iniciais, obtendo-se um índice de utilidade de 0,65. Por outro lado, os pacientes que receberam tratamento com emicizumabe apresentaram maiores índices de utilidade versus o baseline, atingindo 0,81 (13). Para estimativa do índice de utilidade de pacientes que recebiam tratamento com agente by-pass profilaticamente, levou-se em consideração o índice reportado pelos 24 pacientes do estudo não intervencionista, incluídos no braço C do estudo HAVEN 1 (13), no momento logo antes do início da profilaxia com emicizumabe, sendo ele 0,62. Além dos resultados de utilidade, foi considerado que pacientes que realizaram procedimentos de artroplastia tiveram perda de utilidade. Foi assumido que a perda de utilidade para dada cirurgia ortopédica é de um mês com índice de utilidade igual a zero (18).

Para o cálculo do custo por tratamento foi necessário conhecer o peso médio (kg) por idade para a população alvo. O modelo considerou o peso corporal por idade segundo dados do IBGE. A dose para cada tratamento foi obtida do "Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos – Hemofilia Congênita e Inibidor" (19) e do estudo HAVEN 1 (13,14).



QUADRO 3. DOSES PARA HEMCIBRA® (EMICIZUMABE), CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO PARCIALMENTE ATIVADO (CCPA) E CONCENTRADO DE FATOR VII ATIVADO RECOMBINANTE (rFVIIa).

	Proporção de pacientes	Dose (por kg)	Frequência
<b>Dose de agentes by-pass: sob-demanda</b>			
Dose de CCPA (U/Kg)	64%	131,25	por sangramento
Dose de rFVIIa (µg/Kg)	36%	540	por sangramento
<b>Dose de agentes de by-pass</b>			
Dose de CCPA (U/Kg)	64%	225	Semanalmente
Dose de rFVIIa (µg/Kg)	36%	315	Semanalmente
<b>Dose de emicizumabe</b>			
Dose de ataque - 4 semanas (mg/Kg)	-	3,0	Semanalmente
Dose de manutenção semanal (mg/Kg)	-	1,5	Semanalmente
<b>Dose tratamento sangramentos durante uso de emicizumabe</b>			
Dose de CCPA (U/Kg)	64%	128	por sangramento
Dose de rFVIIa (µg/Kg)	36%	281	por sangramento

**Legenda:** CCPA: complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIa: concentrado de fator VII ativado recombinante.

Os dados da tabela abaixo, referentes a posologia dos medicamentos foram retirados das bulas e dos manuais disponibilizados pelo Ministério da Saúde (QUADRO 4).

QUADRO 4. POSOLOGIA DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.

Medicamento	Posologia
CCPa - profilaxia	75 U/kg/dia, 3 vezes por semana (por no máximo 6 meses ao ano)
rFVIIa - profilaxia	90 mcg/kg/dia (por no máximo 6 meses ao ano)
CCPa – sob demanda	75 U/kg a 100 U/kg, a cada 12h ou 24h (em média, 87,5 U/kg, 1,5 vez ao dia)
rFVIIa – sob demanda	90 mcg/kg, a cada 2h, 4h ou 6h (em média, 6 vezes ao dia)
emicizumabe	A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por 1,5 mg/kg, uma vez por semana, administrada por injeção subcutânea

O preço proposto para incorporação de emicizumabe foi definido como R\$162,99 por miligrama (mg) sem impostos. Os preços para aquisição de agentes de by-pass, sendo rFVIIa e



aPCC, foram obtidos por meio dos valores de licitações, publicados no Diário Oficial da União, tendo concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) com valor de R\$ 1,96 por unidade (mcg) e o complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) com valor de R\$ 2,09 por unidade (UI). Como os medicamentos são auto administrados com aplicação em domicílio, não foram considerados custos de administração.

**QUADRO 5. PREÇO POR UNIDADE.**

Licitação	Valor
Concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa)	R\$ 1,96
Complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa)	R\$ 2,09
<b>emicizumabe</b>	<b>R\$ 162,99</b>

Fonte: Diário Oficial da União/Dossiê do demandante.

As taxas anuais de eventos adversos foram derivadas do HAVEN 1 e do NIS (profilaxia de agentes de by-pass), os custos consideram o valor médio de AIH por procedimento para o ano de 2018. Os custos com artroplastias e hospitalizações foram coletas do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e da tabela SIGTAP.

### Resultados

A análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante, apresentou em termos de QALY, que o emicizumabe foi dominante, ou seja, apresentou melhor efetividade (3,7 QALYs adicionais) e menor custo (- R\$ 7,8 milhões), do que uso de agentes de bypass em profilaxia. A estimativa para o uso de by-pass sob demanda, apresentou uma melhor efetividade (3,7 QALYs adicionais) e maior custo (R\$ 1,9 milhão) resultando em uma RCEI de R\$ 532.948,00 por QALY ganho (Tabela 8).

Em termos de efetividade (sangramentos evitados), o emicizumabe foi dominante, ou seja, apresentou melhor efetividade (272,6 sangramentos evitados) e menor custo (- R\$ 7,8 milhões), do que uso de agentes de by-pass em profilaxia. Em relação ao uso de by-pass sob demanda, apresentou uma melhor efetividade (404,7 sangramentos evitados) e maior custo (R\$ 1,9 milhão) resultando em uma RCEI de R\$ 4.841,00 por sangramento evitado (Tabela 7).



TABELA 7. CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL.

Resultados de custos	Emicizumabe vs. <i>By-pass</i> em profilaxia	Emicizumabe vs. <i>By-pass</i> sob demanda
Custo por QALY ganho	Dominante	RCEI R\$ 532.948,00
Economia por sangramento evitado	Dominante	RCEI R\$ 4.841,00

Legenda: QALY - anos de vida ajustados à qualidade.

### Análise de sensibilidade probabilística

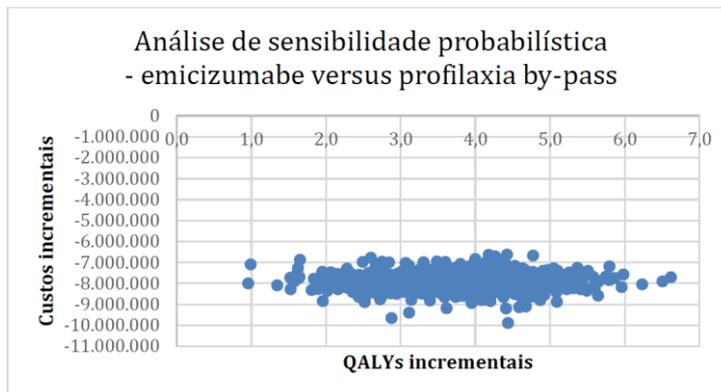
Para avaliar a influência da variabilidade e incerteza dos parâmetros utilizados no modelo, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística com mil simulações. Nenhuma distribuição foi aplicada ao custo dos medicamentos do estudo, uma vez que estes são parâmetros determinados. Foram aplicadas as seguintes distribuições as variáveis do modelo, conforme descrito abaixo:

- Valores de utilidade: distribuição beta;
- Decréscimos de utilidade: distribuição gama;
- Razão de Mortalidade Padronizada: distribuição log-normal;
- Taxa anualizada de sangramento: distribuição gama;
- Número de eventos adversos: distribuição log-normal;
- Custos de eventos adversos: distribuição log-normal;
- Número de dias no hospital: distribuição gama;
- Efeitos relativos ao tratamento: distribuição com amostra de 1.000.

Os resultados das simulações mostraram que o emicizumabe foi dominante (maior efetividade (QALY) e menor custo), comparado à profilaxia com agentes de *by-pass* em todas as 1.000 simulações realizadas (Figura 13).

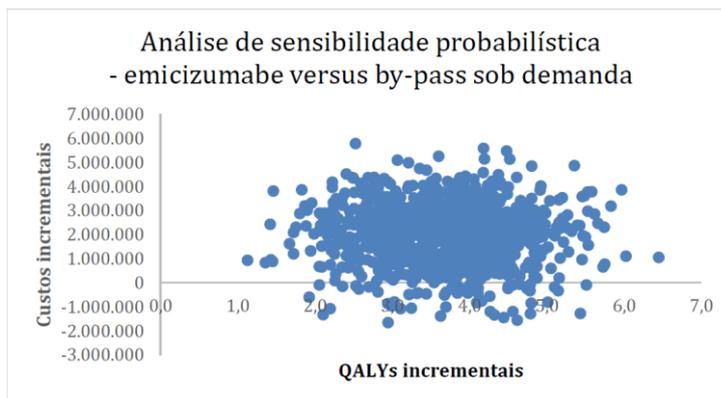


FIGURA 13. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA: COMPARADORES EM TRATAMENTO DE PROFILAXIA.



Os resultados para o cenário com os agentes de by-pass sob demanda, evidenciaram que o emicizumabe foi dominante em apenas 5,3% das simulações. Em todas as demais, emicizumabe apresentou maior efetividade (QALYs) e maior custo (Figura 14).

FIGURA 14. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA: COMPARADORES EM TRATAMENTO SOB DEMANDA.



### Limitações:

O modelo de Markov construído pelo demandante é frágil e não reflete os estados de transição dos pacientes com hemofilia A e inibidores, os quais deveriam representar todas as possibilidades clínicas para um paciente e mutuamente exclusivos, onde os pacientes só podem estar em um estado a cada momento do tempo.

O modelo também não leva em consideração como alternativa terapêutica o tratamento de indução de imunotolerância, assim como os estudos reportados como referências para construção do modelo (15, 16).



Além disso não fica claro no desenho do modelo as premissas apresentadas como adotadas pelo modelo.

O demandante também utilizou dados de parâmetros clínicos não publicados em revistas científicas, como do estudo HAVEN 2 (17) para a modelagem de MARKOV. Portanto, existem incertezas e grandes limitações no modelo que dificultam sua interpretação.

Existem grandes incertezas nos valores de utilidades imputados no modelo. Os valores não estão claros nas referências utilizadas, além disso devem ser consideradas as limitações e o alto risco de viés do estudo HAVEN1 (13), originador dos dados, principalmente no grupo C não randomizado.

Existem limitações importantes referentes ao desenho do modelo, os imputs e as análises realizadas, apesar de ser dominante comparado à profilaxia com agentes de by-pass em todas as 1.000 simulações realizadas, o modelo não reflete o curso clínico de pacientes com hemofilia e nem leva em consideração o tratamento de ITI.

Na análise de sensibilidade probabilística do cenário agentes de by-pass sob demanda versus emicizumabe os resultados mostraram a fragilidade do modelo, colocando o como dominante em apenas 5,3% das simulações, isso pode ser explicado devido as incertezas dos parâmetros utilizados no modelo.



## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### População Elegível

Para análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, o demandante considerou o número de total de pessoas que vivem com hemofilia A e inibidores, com base nos dados disponíveis no Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2016, publicado em 2018. Esta população, projetada para 2019, totalizou 503 pacientes com inibidores (Quadro 6). Considerou-se que devido a expansão do tratamento de ITI nos últimos anos e sua alta taxa de sucesso, a população elegível ao longo do período projetado diminuiu (3).

QUADRO 6. POPULAÇÃO ELEGÍVEL.

População elegível	2016	2017	2018	2019
Prevalência de pacientes com inibidores	602	516	430	343
Pacientes em imunotolerância	268	232	196	160
Número total de pacientes com inibidores (população elegível)	870	748	626	503

2016: Perfil de Coagulopatias; 2017-2019: projeção

O demandante submeteu uma adequação da população elegível, após reuniões da empresa demandante com o DGITIS e as áreas técnicas relacionadas ao tratamento da hemofilia (Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, restringindo a indicação aos pacientes que já tiveram falha terapêutica com ITI e/ou que não seriam elegíveis esta modalidade de tratamento.

A nova proposta de indicação, restringindo a população baseia-se na proposta de que pacientes que não podem fazer ou já falharam no tratamento de ITI se beneficiariam mais do tratamento com a tecnologia, devido à falta de alternativa terapêutica.

Para construção da análise de impacto orçamentário, o demandante solicitou a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) via Lei de Acesso Informação, dados atuais sobre o quantitativo de pacientes atendidos com hemofilia A e os subgrupos de tipos de tratamento. A análise então, considerou atualmente que há 160 pacientes com inibidores em tratamento de ITI, dos quais, pela literatura, 30% apresentará falha terapêutica (3), ou seja, 48 pacientes apresentarão falha.



Além disso foi levantado que atualmente 66 pacientes com inibidores já apresentaram falha terapêutica ao protocolo de ITI, totalizando 114 pacientes com falha ITI.

O demandante realizou uma pesquisa com especialistas de 23 hemocentros para estimativa de pacientes inelegíveis ao uso de ITI. Nessa pesquisa, foram feitas as seguintes perguntas:

(1) qual a % de pacientes com inibidores que não iniciaram ITI?

(2) destes, que possuem inibidores e não iniciaram ITI, qual seria inelegível ao protocolo de ITI de acordo com os critérios descritos no protocolo de uso de ITI do Ministério da Saúde.

Segundo os resultados da pesquisa, do total de pacientes com inibidores, em média, 55% nunca realizou ITI, e destes 47% não são elegíveis ao protocolo de ITI, segundo os especialistas, por não atender ao menos um dos critérios do protocolo de uso de ITI do Ministério da Saúde (3).

Sendo assim, partimos de 503 pacientes com inibidores que multiplicado por 55% (nunca realizaram ITI) e por 47% (inelegíveis), estima-se que cerca de **130 pacientes seriam inelegíveis IT atualmente.**

QUADRO 7. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE EM 2019. (COLOCAR UMA LINHA COM 160 EM USO DE INIBIDOR) – ACIMA DE PÓS ITI.

População	Premissa	2019
Total de pacientes com inibidores	Projeção	503
Pós-ITI	30% dos pacientes em IT apresentarão falha	48
	Pacientes que já falharam ao protocolo de ITI	66
Inelegíveis para ITI	47% dos pacientes que nunca fez ITI	130
Novos pacientes	32 pacientes ao ano	-
Pacientes elegíveis ao emicizumabe		244

Com tais dados, o demandante estimou que número de pacientes elegíveis ao emicizumabe, em 2019, seja de 244 pacientes ou aproximadamente 49% do total de pacientes com inibidores (Tabela 9). Para o crescimento da população elegível, de 2020 para 2023, considerou-se entrada de 32 novos pacientes, ano a ano (Tabela 10), que representa 49% dos novos pacientes com inibidores, no Brasil, de acordo com último dado da WFH (2017) (20).



Conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Avaliações de Impacto Orçamentário, o demandante adotou um horizonte temporal de cinco anos, 2019 - 2023, (5).

QUADRO 8. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE 2019-2023.

	2019	2020	2021	2022	2023
População elegível	244	244	244	244	244
		32	32	32	32
			32	32	32
				32	32
					32
<b>Total</b>	<b>244</b>	<b>276</b>	<b>308</b>	<b>340</b>	<b>372</b>

#### Custo de tratamento

O preço proposto pelo demandante para incorporação de emicizumabe foi de R\$ 162,99 por mg (sem impostos). Segundo o demandante, o racional do desconto proposto considerou um custo médio ponderado anual entre as modalidades de tratamento sob demanda e profilaxia com agente de by-pass (6).

Foram utilizados os preços praticados em licitações para os valores do comparador, tendo rFVIIa com valor de R\$ 1,96 por unidade (mcg) CCPa com valor de R\$ 2,09 por unidade (UI). Para cálculo do custo anual de tratamento, utilizou-se mediana de peso dos pacientes com hemofilia no Brasil, igual 61,5 kg conforme submissão original (Tabela 11).

QUADRO 9. CUSTOS ANUAIS DE TRATAMENTO - EM R\$.

Tratamento	Por Kg	Custo anual da profilaxia* (A)	Custo anual dos sangramentos tratados** (B)	Custo do tratamento anual (A + B)
<b>Emicizumabe (1º ano)<sup>1</sup></b>	13.734,82	844.691,31	65.897,90	910.589,21
<b>Emicizumabe (manutenção)<sup>2</sup></b>	12.756,88	784.548,00	65.897,00	850.445,90
<b>By-pass (profilaxia)<sup>3</sup></b>	13.650,54	839.508,24	537.409,68	1.376.917,92
<b>By-pass (sob demanda)<sup>4</sup></b>	12.968,41	-	797.557,04	797.557,04



\*Considera paciente com peso médio de 61,5 kg; \*\*Os sangramentos são tratados com agentes de by-pass conforme dose emicizumabe recomendada no Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias (7). Para custo anual, o custo de se tratar um sangramento foi multiplicado pela respectiva taxa anualizada de sangramentos tratados (ABR) de cada opção de tratamento; 1) Dose de ataque de 3 mg/kg nas primeiras 4 semanas, dose de manutenção de 1,5 mg/kg por semana, prevista em bula. 2) Dose de manutenção de 1,5 mg/kg por semana, prevista em bula; 3) Doses recomendadas de by-pass em profilaxia do Manual de Hemofilia (CCPa 75 U/kg/dia, 3x por semana; rFVII ativado 90 mcg/kg/dia, em dias alternados); 4) Dose média para controle de um sangramento, prevista no Manual de Hemofilia (CPPa 75-100 U/kg cada 12-24 horas; rFVII ativado 90 mcg/kg, cada 2, 4 ou 6 horas de intervalo).

## Market Share

Para construção dos cenários, cenário atual (sem incorporação de emicizumabe) cenário proposto (com incorporação de emicizumabe), o demandante utilizou as distribuições de mercado por tratamento (*market share*) baseadas em projeção do mercado, como mostram as Tabelas 12 e 13.

QUADRO 10. MARKET SHARE PARA CENÁRIO SEM A INCORPORAÇÃO DE EMICIZUMABE.

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Profilaxia com emicizumabe</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Profilaxia com by-pass</b>	35%	35%	35%	35%	35%
<b>Sob demanda com by-pass</b>	65%	65%	65%	65%	65%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%

O cenário com incorporação de emicizumabe foi adequado em relação análise original para considerar uso de emicizumabe em 100% da população elegível (Pós-ITI e inelegível a ITI) desde o primeiro ano de incorporação.

QUADRO 11. MARKET SHARE PARA CENÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DE EMICIZUMABE.

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Profilaxia com emicizumabe</b>	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Profilaxia com by-pass</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Sob demanda com by-pass</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%



## Resultados

Para população elegível (Pós-ITI e Inelegíveis a ITI), considerando os custos para aquisição dos medicamentos, as distribuições de mercado ao longo de cinco anos, o resultado da análise do impacto orçamentário para cenário atual, com tratamento profilático sob demanda com fator VII ativado CCPa, sem incorporação de emicizumabe, mostra uma estimativa de gasto para tratamento dos pacientes com hemofilia A e inibidores de aproximadamente R\$ 244 milhões no ano da incorporação R\$ 1,5 bilhão em anos (Tabela 14).

Para o cenário proposto, com incorporação de emicizumabe no SUS, estimou-se que para tratamento da população elegível haverá um gasto de aproximadamente R\$ 222 milhões no ano da incorporação, resultando em R\$ 1,3 bilhão em anos (Tabela 14). Assim, fazendo a subtração entre os cenários, levando em consideração uma possível incorporação do emicizumabe no SUS, uma redução gradativa dos gastos em saúde é observada, com economia de R\$ 22 milhões no primeiro ano, chegando aproximadamente R\$ 208 milhões após anos de incorporação.

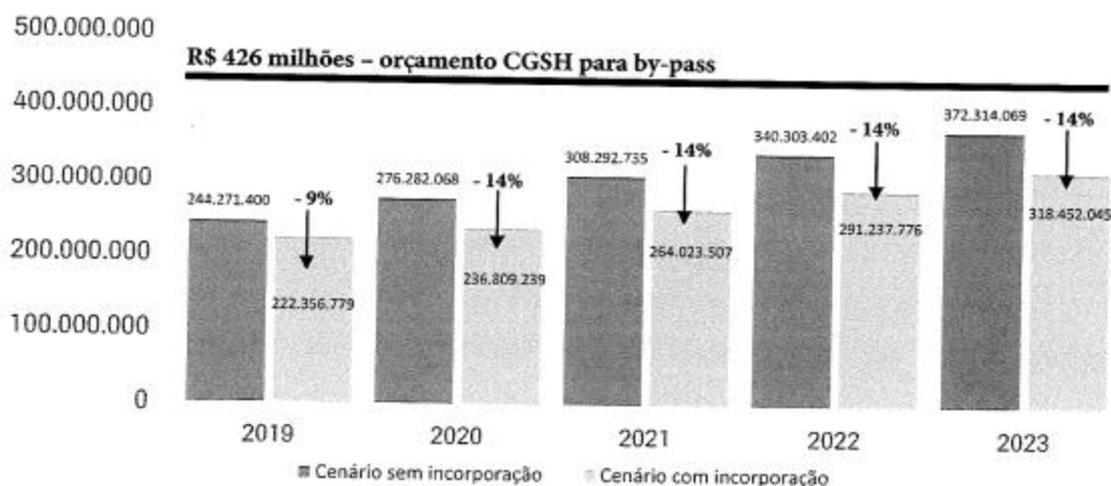
QUADRO 12. RESULTADO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO EMICIZUMABE - EM R\$.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b>Cenário atual – sem incorporação do emicizumabe</b>	244.271.400	276.282.068	308.292.735	340.303.402	372.314.069	1.541.463.674
<b>Cenário proposto – com incorporação de emicizumabe</b>	222.356.779	236.809.239	264.023.507	291.237.778	318.452.045	1.332.879.346
<b>Impacto orçamentário</b>	-21.914.622	-39.472.829	-44.269.227	-49.065.628	-53.862.024	-208.584.328

Segundo o demandante, a economia estimada (de 9 - 14%) é resultante da conversão de 100% dos pacientes elegíveis desde o Ano 1 da incorporação para profilaxia com emicizumabe (Figura 15). A economia no primeiro ano é menor versus demais anos, pois considera custo da dose de ataque do emicizumabe de mg/kg nas quatro primeiras semanas do tratamento já que são todos novos pacientes deste medicamento.



FIGURA 15. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO EMICIZUMABE NO SUS - EM R\$.



## 9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações do emicizumabe para o tratamento de hemofilia A nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália).

O Serviço Nacional de Saúde na Inglaterra (NHS) financia o emicizumabe para prevenir ou reduzir a frequência de episódios hemorrágicos em pessoas com hemofilia A que possuem inibidores do fator VIII confirmado em mais de uma ocasião por um ensaio de Bethesda modificado em Nijmegen, que compromete o efeito de profilaxia ou tratamento de sangramentos em doses padrão de fator VIII e atende a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Fez ITI, se indicado, e não obteve êxito na erradicação do inibidor; ou
- paciente existente com episódios hemorrágicos mal controlados; ou
- atualmente recebe agentes by-pass, profilaticamente ou sob-demanda; ou
- está passando por ITI e requer profilaxia para evitar sangramentos durante o tratamento de ITI.

O emicizumab é comissionado e financiado pelo NHS apenas através dos Centros de Assistência Integral à Hemofilia. Os pacientes ou seus prestadores de cuidados devem ser treinados no armazenamento, manuseio e administração do emicizumabe e satisfazer as equipes clínicas de sua competência nesses aspectos.



A European Medicines Agency (EMA), agência reguladora que subsidia a entrada de produtos para saúde no comércio da união europeia, aprovou em 2018 o uso de emicizumabe no tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores. Em 2019, estendeu a recomendação para incluir pacientes com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor. Utilizaram-se os termos “*hemophilia A*” e “*hemophilia A with inhibitor*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o emicizumabe, tecnologia objeto de análise deste relatório. Também fator VIII de coagulação derivado de plasma humano pois está disponível no SUS para tratamento da hemofilia A.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas duas tecnologias para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor (Quadro 13).

**QUADRO 13. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES HEMOFILIA A COM INIBIDOR..**

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor.
Oligonucleotídeo sintético siRNA de cadeia dupla dirigido contra o mRNA da antitrombina e com ligação covalente a um ligante contendo três resíduos de Nacetilgalactosamina (Fitusiran®)	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	• Fase 3ª	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2014) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2013)



Vetor viral adeno-associado associado ao serótipo 5 contendo uma variante deletada do domínio B do gene do fator VIII da coagulação humana (valoctocogene roxaparvovec)	Estimulador do gene F8	Intravenosa	• Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2016)
---	------------------------	-------------	-----------------------	--

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

**Atualizado em:** 22/7/2019.

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

<sup>a</sup> Estudo em andamento, recrutando pacientes.

## 11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A hemofilia A é caracterizada pela deficiência ou anormalidade do fator VIII da coagulação, o que resulta em coagulação sanguínea deficiente, hemorragia prolongada pós-trauma e eventos hemorrágicos espontâneos.

Seu tratamento consiste na reposição intravenosa do fator VIII deficiente, por meio dos concentrados de fator plasmático ou recombinante, uso de medicamentos adjuvantes e na profilaxia dos sangramentos, sendo administrados de forma episódica ou profilática.

Uma das complicações de grande relevância para as pessoas com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos direcionados contra os fatores VIII infundidos no tratamento. A ITI corresponde a um tratamento de dessensibilização, que consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente.

Atualmente os concentrados de fator VIII de origem plasmática e recombinante fazem parte do rol de tecnologias ofertada pelo SUS para o tratamento de pacientes com Hemofilia B e inibidores.

O desfecho primário de eficácia no estudo de Oldenburg et al. (2017) foi o número de sangramentos que requerem tratamento com um agente de desvio. Os pacientes que foram tratados previamente com agentes by-pass na modalidade episódica e foram randomizados para receber emicizumabe profilático, apresentaram uma taxa de sangramento anualizada mais baixa em comparação com os que não receberam nenhuma profilaxia (apenas tratamento episódico). Para pessoas que já haviam recebido tratamento profilático com um agente by-pass



a taxa de sangramento tratado anualizada foi de 5,1 eventos (IC 95% 2,3 a 11,2). Como o estudo não foi projetado para comparar o grupo C com o grupo sem profilaxia (somente tratamento episódico) as análises estatísticas dessa comparação não foram relatadas.

Na avaliação da qualidade de vida, a diferença média ajustada na sub-escala Haem-A-QoL de saúde física entre emicizumabe (grupo A) e nenhuma profilaxia (grupo B) foi de 21,6 pontos (IC95% 7,9 a 35,2,  $p = 0,003$ ). Essa redução média é maior que a diferença mínima clinicamente significativa de 10 pontos. O limite inferior do IC 95% caiu abaixo do MCID. Resultados semelhantes foram observados para o escore total de Haem-A-QoL, com uma redução média maior que a diferença clinicamente significativa mínima de 7 pontos observados.

Na semana 25, a diferença média ajustada na escala visual-analógica EQ-5D-5L entre o emicizumabe (grupo A) e nenhuma profilaxia (grupo B) foi de -9,7 pontos (IC95% -17,6 a -1,8,  $p = 0,02$ ). O limite inferior dos 95% caiu abaixo do MCID. Reduções significativas também foram relatadas para a pontuação no utilitário EQ-5D-5L (-0,16 pontos, IC95% -0,25 a -0,07,  $p = 0,001$ ). A redução média é maior que o diferença clinicamente significativa mínima de 0,07 pontos.

Os estudos apresentados possuem grandes limitações metodológicas, o que gera grande incerteza sobre os resultados, principalmente em relação as comparações entre grupos e tipos de tratamentos.

Em termos de QALY, o emicizumabe foi dominante, ou seja, apresentou melhor efetividade e menor custo, do que uso de agentes de bypass em profilaxia. Em relação ao uso de by-pass sob demanda, apresentou uma melhor efetividade e maior custo resultando em uma RCEI de R\$ 532.948,00 por QALY ganho. Considerando sangramentos evitados, o emicizumabe foi dominante, ou seja, apresentou melhor efetividade e menor custo, do que uso de agentes de by-pass em profilaxia. Em relação ao uso de by-pass sob demanda, apresentou uma melhor efetividade e maior custo resultando em uma RCEI de R\$ 4.841,00 por sangramento evitado.

Para o cenário proposto de incorporação de emicizumabe no SUS, estimou-se que para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores que não atingiram sucesso no tratamento ou são inelegíveis a ITI haverá um gasto de aproximadamente R\$ 222 milhões no ano da incorporação, resultando em R\$ 1,3 bilhão em 5 anos. Assim, a incorporação de emicizumabe no SUS, gera redução gradativa dos gastos em saúde, quando comparado ao cenário atual de gastos com a utilização de agentes by-pass, com economia de R\$ 22 milhões no primeiro ano, chegando aproximadamente R\$ 208 milhões após anos de incorporação.



## **12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Plenário da CONITEC avaliaram as evidências apresentadas neste relatório e concluíram que o grupo que mais se beneficiária com o medicamento seriam os pacientes com hemofilia A e inibidores que não atingiram sucesso no tratamento de ITI, já que não possuem alternativa terapêutica.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 81ª reunião ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação do emicizumabe para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores que não atingiram sucesso no tratamento de ITI.



## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed; 2015.
2. BLANCHETTE, V. S. et al. DefiniTons in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014
3. Nazeef, M.; Sheehan, J.P. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*. V. 7, p. 27-38, 2016.
4. White, G.C.; Rosendaal, F.; Aledort, L.M.; Lusher, J.M.; Rothschild, C.; Ingerslev, J. DefiniTons in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. v. 85, n. 3, p.560,2001.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias. 1ª ed; 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006.
8. VEIGA, M. T. A.; MONTALVÃO, S. A. L.; REZENDE, S. M. Hemofilia Congênita e Inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. 2009.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2015.
10. PREZOTTI, Alessandra Nunes Loureiro et al. Indução de imunotolerância em pacientes adultos com hemofilia A e inibidor. 2016.
11. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do profissional - HemcibraMD (emicizumabe), 2018. 20p.
12. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços máximos - atualizada em 10/08/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
13. OLDENBURG, Johannes et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 9, p. 809-818, 2017.
14. OLDENBURG, Johannes et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. **Haemophilia**, v. 25, n. 1, p. 33-44, 2019.
15. FARRUGIA, Albert et al. Treatment for life for severe haemophilia A—A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. **Haemophilia**, v. 19, n. 4, p. e228-e238, 2013.
16. KNIGHT, C. et al. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. **Haemophilia**, v. 9, n. 4, p. 521-540, 2003.
17. YOUNG, Guy et al. Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia A with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. 2018.
18. DARBY, Sarah C. et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. **Blood**, v. 110, n. 3, p. 815-825, 2007.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 56 p.
20. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2017. 2018;(October):80.



## ANEXO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	emicizumabe	agente by-pass	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>taxa de sangramento anualizada (seguimento: 24 semanas)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	A taxa de sangramento anualizada foi de 2,9 eventos (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,7 a 5,0) com profilaxia com emicizumabe (grupo A) versus 23,3 eventos (IC com 95%, 12,3 a 43,9) sem emicizumabe (grupo B), representando uma significativa diferença de 87% a favor da profilaxia com emicizumab (P <0,001).		⊕○○○ BAIXA			
<b>Número de todos os sangramentos durante o período de eficácia (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	O número de sangramentos foi de 5,5 eventos (intervalo de confiança de 95% [IC], 3,58 a 8,60) com profilaxia com emicizumabe (grupo A) versus 28,3 (intervalo de confiança de 95% [IC], 16,79 a 47,76) sem emicizumabe, representando um diferença significativa de 80% a favor da profilaxia com emicizumabe (P <0,0001).		⊕⊕○○ BAIXA			
<b>Número de hemorragias articulares tratadas (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	O número de hemorragias articulares foi de 0,8 eventos (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,26 a 2,20) com profilaxia com emicizumabe (grupo A) versus 6,7 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,99 a 22,42) sem emicizumabe, representando um diferença significativa de 88% a favor da profilaxia com emicizumabe (P =0,0003).		⊕○○○ MUITO BAIXA			
<b>Número de sangramentos espontâneos tratados (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	O número de sangramentos espontâneos foi de 1,3 eventos (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,73 a 2,19) com profilaxia com emicizumabe (grupo A) versus 16,8 (intervalo de confiança de 95% [IC], 9,94 a 28,30) sem emicizumabe, representando um diferença significativa de 92% a favor da profilaxia com emicizumabe (P <0,0001).		⊕○○○ MUITO BAIXA			
<b>Número de sangramentos nas articulações alvo tratadas (seguimento: 12 meses)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	O número de sangramentos nas articulações alvo tratadas foi de 0,1 eventos (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,03 a 0,58) com profilaxia com emicizumabe (grupo A) versus 3,0 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,96 a 9,13) sem emicizumabe, representando um diferença significativa de 97% a favor da profilaxia com emicizumabe (P =0,0002).		⊕○○○ MUITO BAIXA			
<b>Qualidade de vida (seguimento: 25 semanas; avaliado com: Haem-A-QoL)</b>												



1	ensaios clínicos randomizados	multo grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Melhorias no domínio Haem-A-QoL e escores totais com profilaxia com emicizumabe foi observada desde a semana 5, mantida até a semana 25 e geralmente semelhante, independentemente do tratamento anterior regime de tratamento. Entre os participantes anteriormente tratados com agentes by-pass episódicos, a diferença nos escores médios ajustados entre o grupo de profilaxia com emicizumab (braço A) e o grupo sem profilaxia (braço B) na semana 25 foi estatisticamente significante a favor do emicizumab para ambos "total" ( $\Delta = 14,01$ ; IC95%: 5,56, 22,45; $P = 0,0019$ ) e domínio "Saúde Física" ( $\Delta = 21,55$ ; IC95%: 7,89, 35,22; $P = 0,0029$ ) pontuações.	⊕⊕○○ BAIXA	
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	---------------	--

**Qualidade de vida (seguimento: 25 semanas; avaliado com: EQ-5D-5L)**

1	ensaios clínicos randomizados	multo grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Entre os participantes tratados anteriormente com BPAs episódicos, a diferença nas pontuações médias ajustadas entre o grupo de profilaxia emicizumabe (braço A) e o grupo sem profilaxia (braço B) na semana 25 foi estatisticamente significativa a favor do emicizumabe para o EQ-Escala Visual Analógica ( $\Delta = -9,72$ ; IC95%: -17,6, -1,82; $P = 0,0171$ ) e Index Utility Score ( $\Delta = -0,16$ , IC 95%: -0,25, -0,07; $P = 0,0014$ ).	⊕⊕○○ BAIXA	
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	---------------	--

**Eventos Adversos (seguimento: 12 meses)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Foram relatados 198 eventos adversos em 103 participantes que receberam profilaxia com emicizumabe. Os eventos adversos relatados com mais frequência foram reações no local da injeção, com 28 eventos em 15 participantes (15%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	--

CI: Confidence interval

**Explanations**

a. Não houve cegamento de participantes, investigadores e analistas. O viés de seleção para os grupos C (pacientes em profilaxia com agente de by-pass que passaram para profilaxia com emicizumabe) e D (pacientes que não conseguiram entrar nos outros grupos e migraram para profilaxia com emicizumabe) também deve ser considerado, além disso nesses grupos não houve randomização. Todos os participantes puderam receber tratamento episódico com agentes by-pass para sangramento, conforme necessário.

b. O principal critério utilizado pelo sistema GRADE para julgar a precisão das estimativas é a amplitude do intervalo de confiança de 95%, neste caso o intervalo é extremamente grande.