



**HEMCIBRA<sup>®</sup>**  
**(emicizumabe)**

**HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no tratamento da  
hemofilia A em pacientes com inibidores.**

**- Março 2019 -**

<b>ÍNDICE</b>	
RESUMO EXECUTIVO	8
CONTEXTO	12
Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	12
Objetivo do parecer	13
CONDIÇÃO CLÍNICA	14
Visão geral da doença	14
Desenvolvimento de Inibidores	15
Epidemiologia da Hemofilia A	16
Fisiopatologia	20
Diagnóstico da Hemofilia A	22
Tratamento da Hemofilia A	23
Tratamento de pacientes com inibidores	24
Qualidade de vida e Impacto Econômico	30
Qualidade de vida dos pacientes	30
Impacto da hemofilia A na vida de cuidadores	31
Impacto econômico no sistema de saúde e na sociedade	32
Necessidades médicas não atendidas	33
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: HEMCIBRA® (emicizumabe)	35
Indicação	35
Posologia	35
Mecanismo de ação	36
Farmacocinética	36
Contraindicação	37
Preço proposto para incorporação	37
DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	39
Agentes <i>by-pass</i>	39
REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	41
Objetivo	41
Métodos	41
Questão do estudo	41
Bases de dados e estratégia de busca	41
Critérios de inclusão e exclusão de artigos	42
Critérios de qualidade	42

Resultados	43
Seleção dos artigos	43
Descrição dos estudos selecionados	45
Análise da qualidade dos estudos selecionados	55
Evidências adicionais	56
RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	64
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	65
Objetivo	65
População alvo	65
Intervenção	65
Comparadores	65
Perspectiva, horizonte de análise e taxa de desconto	65
Desfechos considerados	66
Estrutura do modelo	66
Tempo de duração do tratamento	66
Parâmetros clínicos e qualidade de vida	67
Mortalidade	67
Artroplastia e hospitalização	67
Qualidade de vida relacionada a saúde	68
Uso de recursos em saúde e Custos	69
Custo de tratamento	69
Custos de administração dos medicamentos	71
Custos para tratamentos de eventos adversos	72
Custos de artroplastia e hospitalizações	73
Análise de sensibilidade probabilística	73
Resultados	73
Análise de sensibilidade probabilística	76
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	78
Métodos	78
População Elegível	78
Custo de tratamento	79
Market Share	79
Resultados	80

CONSIDERAÇÕES FINAIS

82

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

83

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas .....	14
Tabela 2 - Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia .....	15
Tabela 3 - Distribuição da hemofilia A no Brasil, por faixa etária, 2016.....	18
Tabela 4 - Distribuição regional da hemofilia A em homens no Brasil em 2016.....	19
Tabela 5 - Fatores VIII de coagulação registrados no Brasil .....	23
Tabela 6 - Tratamento dos episódios hemorrágicos em hemofilia na presença de inibidor. Adaptado do Manual de Hemofilia (4). .....	26
Tabela 7 - Características dos sangramentos em hemofilia. Adaptado do Manual e Hemofilia (4). .....	27
Tabela 8 – Efeitos de Hemofilia no emprego de indivíduos com hemofilia. Adaptado de Forsyth et al (2013) (40). .....	31
Tabela 9 – Efeitos de ter uma criança com hemofilia na vida dos pais Adaptado de Nugent et al (2013) (41). .....	32
Tabela 10 - Preço proposto para incorporação.....	38
Tabela 11 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) 11 -.....	41
Tabela 12 - Termos utilizados nas estratégias de busca.....	42
Tabela 13 - Classificação de Nível Oxford Centre for Evidence Based Medicine .....	43
Tabela 14- Estudos incluídos na análise após leitura na íntegra.....	44
Tabela 15- Estudo não incluído na análise após leitura na íntegra .....	45
Tabela 16 - Eventos adversos em pacientes recebendo HEMCIBRA® (emicizumabe) em cada grupo. Adaptado de Oldenburg et al (2017) .....	48
Tabela 17 - Efeito da profilaxia com emicizumabe na qualidade de vida relacionada à hemofilia, em adultos. Mudança média da linha de base para a semana 25 nos domínios do Haem-A-QoL e escores totais. ....	52
Tabela 18- Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados .....	55
Tabela 19- Qualidade da evidência do estudo incluído .....	56
Tabela 20 - Desfechos relacionados a sangramentos em ambos braços do estudo. Adaptado de Mancuso et al. (2017).....	57
Tabela 21 - Desfechos relacionados a sangramentos para a profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. tratamento episódico e profilático com agentes by-pass. Adaptado de Mancuso et al. (2017) .....	59
Tabela 22 - Análise de eficácia em pacientes < 12 anos.....	61
Tabela 23 - Número de dias em hospitalizações .....	68
Tabela 24 - Doses para HEMCIBRA® (emicizumabe), concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa).....	69
Tabela 25 – Posologia dos medicamentos utilizados na avaliação econômica .....	70
Tabela 26 - Preço por unidade .....	70
Tabela 27 - Mediana de peso (kg) por idade para o sexo masculino .....	71
Tabela 28 – Valores de eventos adversos. ....	72
Tabela 29 – Resultados de anos de vida, qualidade de vida e total de sangramentos tratados por opção de tratamento.....	74
Tabela 30 - Resultados custo e custo incremental por tratamento.....	75

Tabela 31 - Custo efetividade incremental.....	76
Tabela 32 - Parâmetros epidemiológicos adotados para a análise de impacto orçamentário do tratamento da Hemofilia A com inibidores no SUS. ....	78
Tabela 33 – Market share para cenário sem a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe).....	79
Tabela 34 - Market share para cenário com a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe).....	79
Tabela 35 – Cenário sem a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) – em R\$.....	80
Tabela 36 - Cenário com a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) – em R\$.....	80
Tabela 37 – Resultado de impacto orçamentário devido a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) – em R\$ .....	81

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de casos de hemofilia entre 1999 e 2017 .....	17
Figura 2 - Cascata de coagulação .....	21
Figura 3 - Representação esquemática do padrão de herança da hemofilia A. Adaptado do Manual de Hemofilia (4). .....	22
Figura 4 - Tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores. Adaptado do Manual de Hemofilia (4). .....	28
Figura 5 - Apresentações comerciais e componentes de HEMCIBRA® (emicizumabe) .....	35
Figura 6 - Mecanismo de ação do HEMCIBRA® (emicizumabe) .....	36
Figura 7 - Média das concentrações plasmáticas mínimas de HEMCIBRA® (emicizumabe) (µg/mL)...	37
Figura 8 - Fluxograma de seleção de estudos clínicos .....	44
Figura 9 - Randomização do estudo HAVEN 1. Adaptado de Oldenburg et al (2017) (13) (39). .....	46
Figura 10 - Resultados de eventos hemorrágicos entre os grupos de tratamento. Adaptado de Oldenburg et al (2017) (13) (39). .....	47
Figura 11 - Escore "Total" do questionário Haem-A-QoL (adultos). .....	50
Figura 12 - Escores do domínio de "Saúde Física" no questionário Haem-Q-QoL (adultos). .....	51
Figura 13 - Estados de saúde mensurados pelos questionários EQ-5D-5L e EQ-VAS (utilidades). .....	53
Figura 14 - Comparação individual de ABR (taxa anualizada de sangramentos tratados) com emicizumabe em profilaxia versus tratamento prévio com by-pass em pacientes < 12 anos .....	62
Figura 15 – Estados de saúde do modelo de Markov .....	66
Figura 16 – Análise de Sensibilidade Probabilística: HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. agentes <i>by-pass</i> em profilaxia .....	77
Figura 17 - Análise de Sensibilidade Probabilística: HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. agentes <i>by-pass</i> sob demanda .....	77

## RESUMO EXECUTIVO

### Tecnologia proposta

O HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado, biespecífico, produzido pela tecnologia de DNA recombinante em células de ovários de hamster chinês. Está disponível em 4 apresentações (30, 60, 105 e 150 mg). 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 ora proposto para incorporação do HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é de R\$ 162,99 por miligrama (sem impostos).

### Indicação

A incorporação de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) está sendo solicitada 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).

### Condição clínica

A hemofilia A é um distúrbio genético causado pela deficiência quantitativa ou estrutural de FVIII devido à uma mutação no gene que codifica essa proteína. O FVIII é um cofator chave na cascata de coagulação (1). A deficiência do FVIII desestabiliza a cascata de coagulação ocasionando prejuízos à hemostasia secundária. Essa série de eventos desregulados deixa os pacientes mais susceptíveis a episódios de sangramentos sem causa aparente /ou hemorragias mais intensas após trauma (1).

Clinicamente, a hemofilia A é caracterizada por episódios de sangramentos, principalmente nos músculos, articulações e tecidos moles, podendo ser causados por traumas ou até espontâneos nos pacientes graves, aparecendo, em geral, antes do segundo ano de vida (5,6).

Além das complicações causadas pelos sangramentos repetidos, cabe destacar o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores). Por volta de um terço das pessoas com hemofilia A grave desenvolve inibidores. Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do FVIII, que podem tornar a terapia de reposição ineficaz, através de mecanismos de proteólise (5). Um estudo realizado no Reino Unido para descrever a epidemiologia, os padrões de tratamento e desfechos em pacientes com hemofilia A identificou que a artropatia foi claramente pior naqueles com inibidores (13).

O tratamento de episódios de sangramento em pacientes com inibidores é feito com agentes *by-pass* e o tratamento consiste em infusões intravenosas diárias até que o sangramento esteja



controlado (24). Os agentes *by-pass* atualmente disponíveis no SUS 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) (NovoSeven®) (25). Fatores de coagulação ativados como Xa ou VIIa são capazes de desencadear hemostasia mesmo na ausência dos FVIII ou fator IX (FIX) ou na presença de inibidores contra os mesmos. Portanto, são capazes de “ultrapassar” (“*by-pass*”) a necessidade dos FVIII ou FIX (1), através de administrações intravenosas frequentes destes medicamentos.

## **Pergunta**

HEMCIBRA® (emicizumabe) é eficaz e seguro para o tratamento profilático de pacientes com diagnóstico de Hemofilia A com inibidores?

## **Evidencias científicas**

O estudo HAVEN 1 (13) foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto que buscou avaliar a eficácia do HEMCIBRA® (emicizumabe) como tratamento profilático para pacientes com hemofilia A e inibidores. O estudo foi aberto pela impossibilidade ética de uso de placebo injetável nesta população. O HEMCIBRA® (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 do estudo consistiu na diferença da taxa anualizada de sangramentos tratados (ABR) em um período de 24 semanas.

As taxas anualizadas de sangramentos tratados para os grupos do estudo foram de 2,9 [IC95%, 1,7 a 5,0] (grupo A – pacientes que faziam tratamento sob demanda com *by-pass* e iniciaram profilaxia com emicizumabe), 23,3 [IC95%, 12,3 a 43,9] (grupo B – sem profilaxia, ou seja, uso de *by-pass* sob demanda) e 5,1 (grupo C – pacientes que faziam tratamento profilático com *by-pass* e mudaram para profilaxia com emicizumabe). Esses resultados apontam uma redução de 87% na taxa de sangramentos tratados com o uso de HEMCIBRA® (emicizumabe) em profilaxia ( $p < 0,001$ ) vs agentes *by-pass* sob demanda (braço A vs B). Ainda de acordo com os resultados, 63% dos pacientes que receberam a profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) apresentaram zero sangramentos tratados, comparado a apenas 6% dos pacientes sem profilaxia.

Em relação à comparação individual do grupo C, a profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) também apresentou redução significativa da taxa anualizada de sangramentos tratados (79%,  $p < 0,001$ ) comparada ao tratamento prévio com agentes *by-pass* na modalidade profilática (taxa anualizada de sangramentos tratados de 3,3 [IC 95% 1,3 a 8,1] vs. 15,7 [IC 95% 11,1 a 22,3]). Uma redução ainda maior foi observada na comparação individual (grupo A) daqueles que fizeram uso prévio de tratamento sob demanda com agentes *by-pass*, apresentando uma taxa anualizada de sangramentos tratados de 1,7 [IC 95% 0,7 a 4,1] vs. 21,6 [IC 95% 15,4 a 30,2]. Isso representa uma

redução de 92% no número de sangramentos tratados. ( $p < 0,001$ ). Além disso, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) demonstrou ter um bom perfil de segurança para esses pacientes.

O estudo HAVEN 2 (14) é um estudo clínico, multicêntrico, aberto de fase III que incluiu pacientes com hemofilia A com inibidores com <12 anos (ou 12-17 anos, se <40kg) previamente tratados com agentes *by-pass* sob demanda ou profilático para receber profilaxia com emicizumabe por  $\geq 52$  semanas. Uma dose de ataque de 3mg / kg de emicizumabe foi administrada uma vez por semana por 4 semanas seguida por uma dose de manutenção de 1,5mg / kg QW, 3mg / kg Q2W ou 6mg / kg Q4W (dose cumulativa idêntica para todos os esquemas). As análises de eficácia incluíram taxas de sangramento anualizadas (ABRs) para todos os desfechos de sangramento.

A taxa anualizada de sangramentos tratados em pacientes com idade <12 anos foi de 0,3 (0,17-0,50), 0,2 (0,03-1,72) e 2,2 (0,69-6,81), respectivamente nas coortes QW, Q2W e Q4W. A proporção de pacientes que atingiu zero sangramentos tratados foi 50/65 (76,9%), 9/10 (90,0%) e 6/10 (60,0%) pacientes, respectivamente. Em todas as coortes, todos os pacientes apresentaram  $\leq 3$  sangramentos tratados. O emicizumabe foi seguro e bem tolerado.

#### **Avaliação econômica e de impacto orçamentário**

Os resultados de QALY e número total de sangramentos mostram que o tratamento profilático com HEMCIBRA<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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.

Na análise probabilística o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) resultou em maior efetividade (QALYs incrementais) e menor custo quando comparado aos tratamentos com agentes *by-pass* em uso profilático em todas as simulações e foi dominante em 5,3% das simulações versus agentes *by-pass* sob demanda. Todas as demais simulações resultaram em maior efetividade e maior custo de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe).

Assim, a incorporação de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no SUS para pacientes com hemofilia A com inibidores de FVIII de todas as faixas etárias gera redução gradativa dos gastos em saúde, com economia de R\$ 3,5 milhões no ano de 2019, R\$ 12,4 milhões de reais no ano de 2020, R\$ 17,8 milhões no ano de 2021, R\$ 22,7 milhões no ano de 2022 e R\$ 26,6 milhões no ano de 2023, totalizando uma economia acumulada de R\$ 83,1 milhões de reais após 5 anos de incorporação.

## Considerações finais

Os resultados apresentados nesse dossiê demonstram que o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores. O estudo HAVEN 1 mostrou que o tratamento profilático com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) permite que os pacientes tenham uma menor taxa de sangramento em relação ao tratamento sob demanda ou profilaxia com agentes *by-pass*. Além disso, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) demonstrou ter um bom perfil de segurança para esses pacientes. Na população pediátrica o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) também apresentou resultados satisfatórios em relação à eficácia e segurança, como apontado no estudo HAVEN 2.

Outro desfecho importante para a população com hemofilia A é a qualidade de vida, que geralmente é impactada pelos constantes sangramentos que esses pacientes sofrem, e que ficam mais frequentes na presença de inibidores. Os resultados do HAVEN 2 apontam que a qualidade de vida desses pacientes é maior em uso profilático de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) comparado à agentes *by-pass*. Além disso, é o único tratamento para hemofilia A com administração subcutânea e uma vez por semana, fatores importantes para qualidade de vida e adesão ao tratamento, e que não induz a formação de inibidores.

Assim, além das vantagens clínicas e posológicas do HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe), os resultados da sua avaliação econômica mostram na análise de custo utilidade maior efetividade (QALYs incrementais) e menor custo quando comparado ao tratamento profilático com agentes *by-pass* incorporados pelo SUS. Dessa forma, a incorporação de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no SUS para pacientes com hemofilia A com inibidores de FVIII de todas as faixas etárias, pode gerar redução gradativa dos gastos em saúde, com economia de R\$ 3,5 milhões de reais no ano 2019, totalizando uma economia acumulada de R\$ 83,1 milhões após 5 anos de incorporação.

## CONTEXTO

### Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A hemofilia A é um distúrbio genético causado pela deficiência quantitativa ou estrutural de FVIII devido a uma mutação no gene que codifica essa proteína. O FVIII é um cofator chave na cascata de coagulação (1). Clinicamente, a hemofilia A é caracterizada por episódios de sangramentos, sendo os mais predominantes os musculoesqueléticos e intra-articulares. Atualmente, estima-se que 158.225 pessoas no mundo tenham hemofilia A (2), das quais aproximadamente 10.000 são do Brasil. (3).

A hemofilia A é uma doença que gera uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes, devido aos sangramentos frequentes (4), que ocasionam dor e hospitalizações, impactando a vida diária do portador e de seus cuidadores. Ademais, a hemofilia A também gera uma alta carga econômica, sendo agravada clínica e economicamente pelo desenvolvimento de inibidores, sequelas crônicas osteoarticulares (5) e às vezes pela necessidade de uso de cateteres intravenosos (4) e suas complicações, tais como infecções, sangramentos/hematomas, granulomas e erosão cutânea (6,7).

O tratamento da hemofilia A consiste na reposição do FVIII, com o objetivo de restaurar os níveis séricos dessa glicoproteína. O tratamento pode ser feito por duas modalidades: sob demanda (também chamado de episódico) ou profilático. Entretanto, uma grave complicação do tratamento é o desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos que se ligam ao FVIII de reposição e o inativam (4).

Em relação ao tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores, atualmente duas abordagens podem ser adotadas: agentes *by-pass* e imunotolerância (IT). 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) (NovoSeven®). Já a IT 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)

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 IT, 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.

Sob o ponto de vista do paciente, estudos mostram que eles teriam maior adesão ao tratamento se utilizassem alternativas terapêuticas de administração menos frequente. (10) Finalmente, os atributos considerados mais importantes do ponto de vista das pessoas com hemofilia e/ou seus cuidadores em relação à escolha do tratamento estão relacionados à efetividade da terapia, frequência de administração, comodidade posológica (11) e via de administração.

HEMCIBRA® (emicizumabe) é o primeiro tratamento para hemofilia A em pacientes com inibidores de administração subcutânea e é administrado uma vez por semana (12), que demonstrou diminuição significativa nas taxas anualizadas de sangramentos tratados no ensaio clínico randomizado HAVEN 1 versus o tratamento atual disponível com agentes *by-pass* (13, 14) e também no estudo HAVEN 2 em população pediátrica (51).

Com tais características e resultados clínicos, HEMCIBRA® (emicizumabe) desponta como uma opção terapêutica que sobrepõe as limitações dos tratamentos atuais, em termos de eficácia e comodidade posológica, mantendo um bom perfil de segurança (12).

#### **Objetivo do parecer**

O objetivo deste estudo é de realizar uma avaliação de tecnologia em saúde, considerando dados clínicos e econômicos para solicitação de incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) para profilaxia de rotina em pacientes de todas as faixas etárias com hemofilia A com inibidores do fator VIII no SUS.

## CONDIÇÃO CLÍNICA

### Visão geral da doença

A hemofilia A é um distúrbio genético causado pela deficiência quantitativa ou estrutural de Fator VIII (FVIII) devido a uma mutação no gene que codifica essa proteína (1). O FVIII é um cofator chave na cascata de coagulação. A deficiência do FVIII desestabiliza a cascata de coagulação ocasionando prejuízos à hemostasia secundária. Essa série de eventos desregulados deixa os pacientes mais susceptíveis a episódios de sangramentos sem causa aparente /ou hemorragias mais intensas após trauma (1). A classificação da gravidade da hemofilia A em relação ao nível plasmático do fator VIII são demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1 - Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas**

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

Fonte: Manual de hemofilia (4).

Clinicamente, a hemofilia A é caracterizada por episódios de sangramentos, principalmente nos músculos, articulações e tecidos moles, podendo ser causados por traumas ou até espontâneos nos pacientes graves, aparecendo, em geral, antes do segundo ano de vida (5,15).

As hemartroses geralmente são espontâneas e precedidas por um período de desconforto e que pode ser percebido minutos antes de sua ocorrência (aura) (15). As hemartroses agudas são geralmente caracterizadas por dor, edema, calor e espasmo muscular (16). Após um episódio de hemartrose aguda, a articulação pode voltar ao seu estado funcional normal (15). Entretanto, mais comumente a hemartrose recorrente pode levar a alterações gradativas da sinóvia e cartilagem (artropatia hemofílica) e, conseqüentemente, à destruição da articulação (16-18). Eventos repetidos desse tipo de lesão podem levar o indivíduo à incapacidade física. Estima-se que até 80% de todos os episódios hemorrágicos em pacientes portadores de hemofilia grave sejam intra-articulares (4).

Apesar de menos frequentes que os sangramentos articulares, os pacientes podem apresentar sangramentos com maior risco de morte, tais como sangramentos intracranianos que podem levar a

um dano neurológico permanente e sangramentos na garganta e/ou pescoço, além de obstrução das vias aéreas e pseudotumor. O pseudotumor hemofílico origina-se de hemorragias crônicas e recorrentes, que levam a uma massa encapsulada que contém sangue em diferentes estágios de degradação; é considerado grave e pode evoluir para compressão de estruturas vizinhas, infecção ou perfuração de vísceras ou da pele suprajacente .

A hemorragia intracraniana (HIC) é uma das complicações que geram mais preocupações para pacientes com hemofilia. Esse evento está associado ao aumento agudo da pressão intracraniana (PIC), sendo que conforme o hematoma aumenta, a PIC se eleva. A expansão da HIC pode resultar em deterioração neurológica e perda do reflexo pupilar, sendo um evento potencialmente fatal com alta morbidade e mortalidade (20). Além das manifestações descritas, a pessoa portadora de hemofilia também pode apresentar hemorragia de rinofaringe ou língua, epistaxe, melena, hematêmese, sangramentos abdominais e torácicos (21). A Tabela 2 apresenta a frequência estimada dos sangramentos na hemofilia.

**Tabela 2 - Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia**

<b>Local do sangramento</b>	<b>Frequência aproximada</b>
<b>Hemartrose mais comum em articulações mono-axiais (tipo dobradiça): joelhos, cotovelos, tornozelos. Hemartrose menos comum nas articulações tri-axiais: ombros, quadris, punhos.</b>	70% – 80%
<b>Hematomas musculares</b>	10% – 20%
<b>Outros sangramentos maiores</b>	5% – 10%
<b>Hemorragias intracranianas (sistema nervoso central)</b>	< 5%

Fonte: Manual de hemofilia (4).

### **Desenvolvimento de Inibidores**

Além das complicações causadas pelos sangramentos repetidos, cabe destacar o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores). Em geral, esses inibidores são imunoglobulinas IgG direcionadas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, que podem tornar a terapia de reposição ineficaz, através de mecanismos de proteólise (5). Um estudo realizado no Reino Unido para descrever a epidemiologia, os padrões de tratamento e desfechos em pacientes com hemofilia A identificou que a artropatia foi claramente pior naqueles pacientes com inibidores (22).

A incidência de inibidores varia de acordo com a gravidade da doença; estima-se que nos casos de hemofilia A grave, 33% dos pacientes podem desenvolver inibidores (5). Além disso, o risco de desenvolver inibidores é maior durante a exposição precoce ao FVIII. O período de maior risco de desenvolvimento de inibidores ocorre nos primeiros 50 dias de exposição ao FVIII naqueles pacientes

não tratados previamente (5).

Diversos fatores de risco foram relacionados à formação de inibidores. Os fatores genéticos atualmente identificados incluem etnia, alteração no gene que codifica o FVIII e polimorfismos em genes da resposta imune. Os fatores de risco ambientais são a idade da primeira exposição, intensidade do tratamento, cirurgia, modalidade de tratamento (profilaxia ou sob demanda), e alterações imunológicas como infecções e vacinas (23).

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 existente em 1 mL de plasma normal. Valores maiores que 0,6 UB/mL de plasma são considerados positivos, e podem ser classificados como inibidores de baixa resposta (5 UB/ml ou menos) e inibidores de alta resposta (excedem 5 UB/ml e podem chegar a 1000 UB/ml) (2).

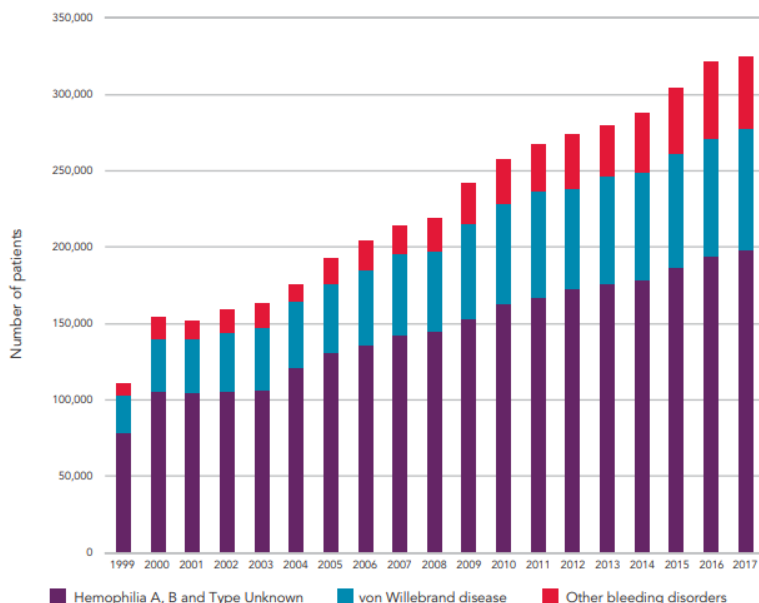
Além de todas as complicações no aspecto clínico, é necessário também monitorar as comorbidades presentes nos pacientes de hemofilia. Algumas das comorbidades comuns são infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus das hepatites B e C e o vírus linfotrópico humano (HTLV), devido às transfusões de hemocomponentes e hemoderivados sem o controle adequado ocorridas nos anos 70 e 80 (24).

### **Epidemiologia da Hemofilia A**

O relatório mais recente da pesquisa anual da Federação Internacional da Hemofilia (*World Federation of Hemophilia – WFH*) reportou que, em 2017, 158.225 pessoas no mundo tinham hemofilia A, sendo 90% destas (142.702) do sexo masculino (2). Além disso, o relatório aponta que os casos de hemofilia apresentam um crescente nos últimos anos (Figura 1), muito provavelmente devido ao acesso ao diagnóstico e correta identificação da patologia.



**Figura 1 - Número de casos de hemofilia entre 1999 e 2017**



Fonte: *World Federation of Hemophilia – WFH* (2)

No Brasil, o panorama traçado pelo registro de pacientes com coagulopatias (Sistema Hemovida Web Coagulopatias) estimou que em 2016 havia cerca de 10.123 pacientes cadastrados, o que representa a quarta maior população mundial de pacientes com hemofilia do tipo A. Desses, 98,39% (9.960) são do sexo masculino, resultando em uma prevalência de um caso a cada 10 mil homens (3).

Ainda segundo os dados do registro brasileiro, a maioria dos casos situa-se nas faixas etárias de 20-29 anos (22,20%) e 30-39 anos (18,33%) (Tabela 3). Regionalmente, a prevalência variou de 0,5/10.000 homens nos estados do Maranhão, Amapá, Rondônia e Roraima a 1,9/10.000 homens no Distrito Federal (Tabela 4) (3).

**Tabela 3 - Distribuição da hemofilia A no Brasil, por faixa etária, 2016**

<b>Faixa etária</b>	<b>N de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>&lt; 1 ano</b>	28	0,28%
<b>1 a 4 anos</b>	526	5,20%
<b>5 a 9 anos</b>	874	8,63%
<b>10 a 14 anos</b>	958	9,46%
<b>15 a 19 anos</b>	1.108	10,95%
<b>20 a 29 anos</b>	2.247	22,20%
<b>30 a 39 anos</b>	1.856	18,33%
<b>40 a 49 anos</b>	1.171	11,57%
<b>50 a 59 anos</b>	718	7,09%
<b>60 a 69 anos</b>	368	3,64%
<b>70 a 79 anos</b>	145	1,43%
<b>80 anos acima</b>	86	0,85%
<b>Não informado</b>	38	0,38%
<b>Total geral</b>	10.123	100

**Tabela 4 - Distribuição regional da hemofilia A em homens no Brasil em 2016**

<b>Região</b>	<b>N de homens residentes</b>	<b>Pacientes com hemofilia A</b>	<b>Prevalência (por 10 mil homens)</b>
<b>BRASIL</b>	<b>101.726.102</b>	<b>10.123</b>	<b>1,0</b>
<b>Centro Oeste</b>	<b>7.795.775</b>	<b>815</b>	<b>1,0</b>
DF	1.409.671	264	1,9
GO	3.350.997	319	1,0
MS	1.344.770	93	0,7
MT	1.690.337	139	0,8
<b>Nordeste</b>	<b>27.885.131</b>	<b>2.711</b>	<b>1,0</b>
AL	1.632.243	194	1,2
BA	7.543.808	557	0,7
CE	4.388.969	488	1,1
MA	3.438.946	198	0,6
PB	1.937.644	228	1,2
PE	4.557.074	589	1,3
PI	1.568.477	186	1,2
RN	1.711.338	169	1,0
SE	1.106.632	102	0,9
<b>Norte</b>	<b>8.975.882</b>	<b>840</b>	<b>0,9</b>
AC	411.880	31	0,8
AM	2.020.370	252	1,2
AP	394.366	21	0,5
PA	4.197.672	410	1,0
RO	910.942	58	0,6
RR	263.544	14	0,5
TO	777.108	54	0,7
<b>Sudeste</b>	<b>42.513.040</b>	<b>4.194</b>	<b>1,0</b>
ES	1.982.619	257	1,3
MG	10.438.471	872	0,8
RJ	8.056.070	965	1,
SP	22.035.880	2.100	1,0
<b>Sul</b>	<b>14.556.274</b>	<b>1.563</b>	<b>1,1</b>
PR	5.553.552	677	1,2
RS	5.537.156	606	1,1
SC	3.465.566	280	0,8

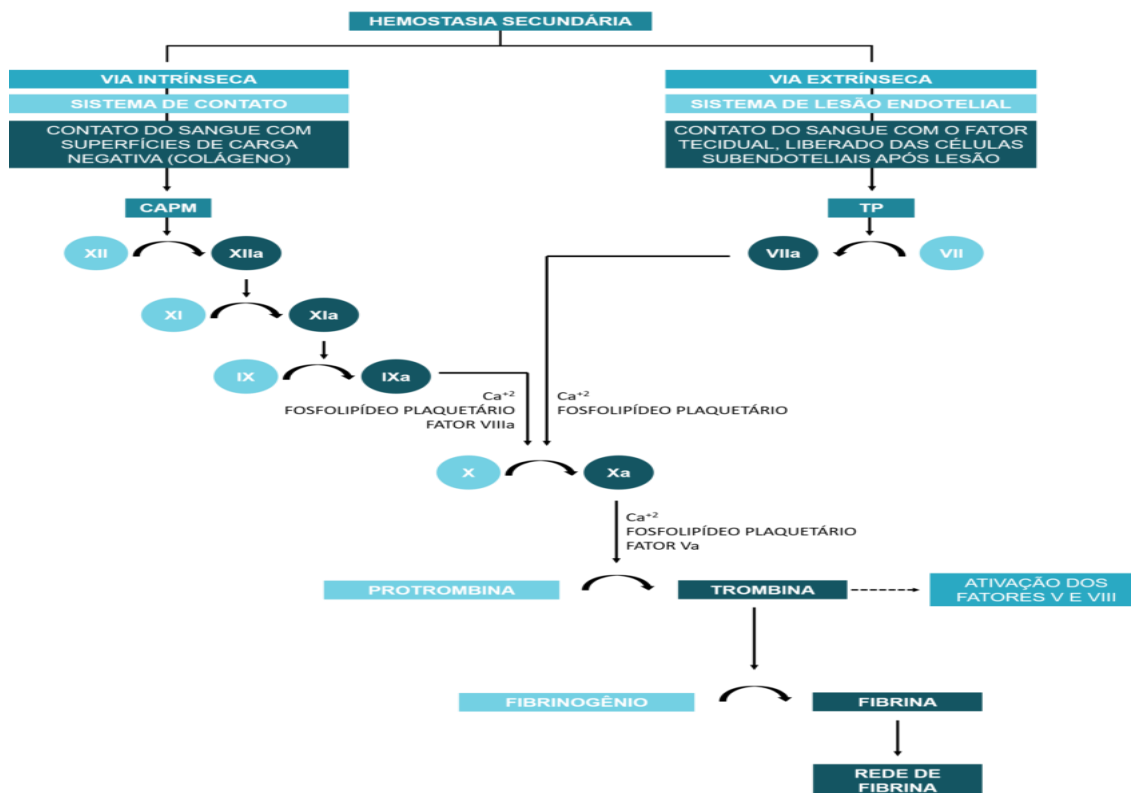
Quanto à gravidade da doença, o registro estima que 39,54% dos pacientes apresentam doença grave, 22,65% moderada e 24,58% leve; 13,23% dos pacientes não possuem informação sobre a gravidade da doença no sistema.

Dentre os pacientes registrados, 77,93% (7.680/9.855) foram testados para a presença de inibidores, sendo que 6,11% (602/9.855) destes apresentaram positividade para o teste; 22,07% (2.175/9.855) dos pacientes não foram testados para presença de inibidores e pacientes em IT (268/10.123 ou 2,65% do total de pacientes de hemofilia A) foram excluídos desta análise (3). Logo, consideramos que pelo dado mais atual temos 870 pacientes com hemofilia A com presença de inibidores no Brasil.

### **Fisiopatologia**

O processo de hemostasia visa impedir a perda de sangue e inicia-se quando a parede de um vaso sanguíneo é lesada. Nesse processo inicialmente há constrição imediata dos vasos danificados, diminuindo temporariamente o fluxo e a pressão dentro do vaso, auxiliando na formação do tampão plaquetário inicial (hemostasia primária). Em seguida, as plaquetas ligam-se ao colágeno exposto e tornam-se ativas liberando citocinas dentro da área e no entorno da lesão para que então esse colágeno e fatores presentes nos tecidos iniciem uma série de eventos que constituem a cascata de coagulação (hemostasia secundária). A cascata de coagulação pode ser separada em via intrínseca e via extrínseca, como demonstrado na (Figura 2). Estas duas vias unem-se em uma via comum, cuja função é criar a trombina, enzima responsável pela conversão de fibrinogênio em fibrina, formando um coágulo estável (25).

Figura 2 - Cascata de coagulação

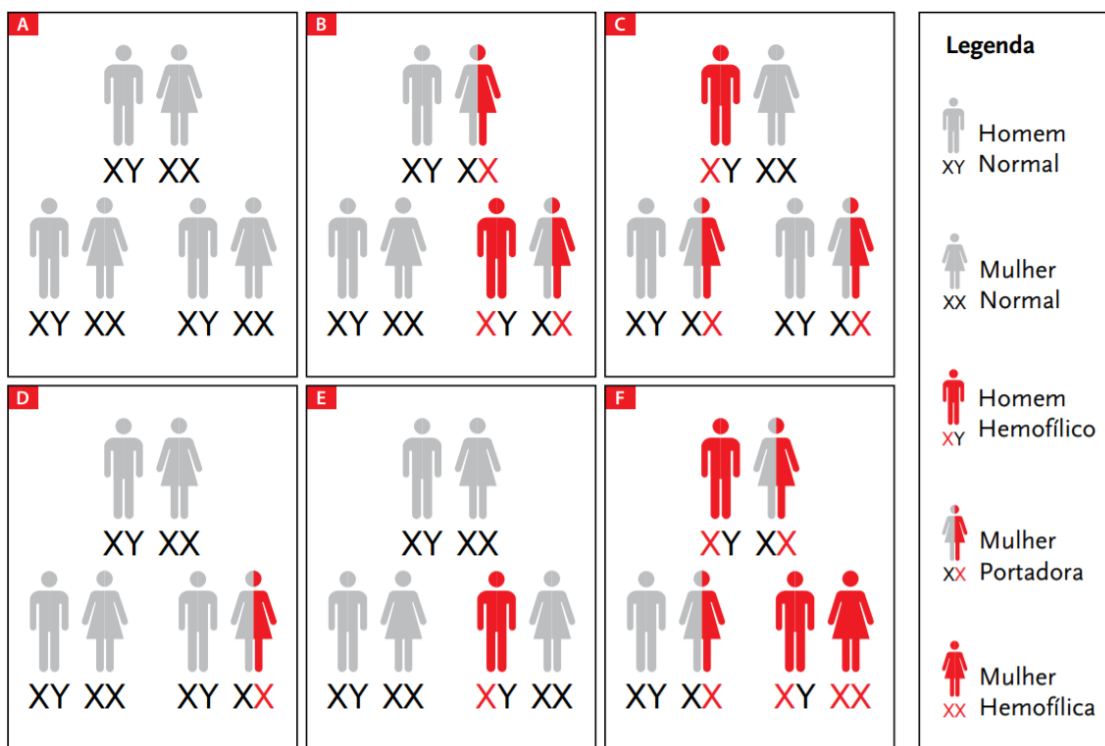


Fonte: MedicPlus (26)

Devido ao fato de ser uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, a hemofilia A acomete quase que exclusivamente indivíduos do sexo masculino, assim 98,39% (9.960/10.123) dos pacientes são do sexo masculino e 1,61% (163/10.123) são do sexo feminino (3). A maior parte deste percentual de registro de mulheres com hemofilia A provavelmente representa portadoras de hemofilia com baixo nível de fator VIII. Assim, acredita-se que a maior parte dos diagnósticos de hemofilia em mulher, refere-se à condição de portadora, cujo diagnóstico não foi atualizado (3).

Mulheres que possuem um único alelo com mutação ( $X^H X$ , heterozigose) serão portadoras e possuem 50% de probabilidade de transmitir a doença para seus filhos. Portanto, homens com apenas um alelo com mutação ( $X^H Y$ , homozigose) manifestarão a doença, enquanto as mulheres apresentarão o diagnóstico apenas se possuírem a mutação em ambos os alelos ( $X^H X^H$ , homozigose) (Figura 3) (3). Porém, em aproximadamente 30% dos casos, a doença origina-se a partir de uma mutação de novo, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto (26).

**Figura 3 - Representação esquemática do padrão de herança da hemofilia A. Adaptado do Manual de Hemofilia (4).**



### Diagnóstico da Hemofilia A

O histórico familiar e a ocorrência de episódios hemorrágicos espontâneos ou após pequenos traumas são as principais evidências para o diagnóstico da hemofilia A, deficiência do FVIII. O diagnóstico diferencial é realizado a partir de testes laboratoriais que avaliam a hemostasia primária, a fibrinólise e a coagulação. Cabe destacar dois testes que todo paciente com suspeita de hemofilia deve ser submetido: Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) (27).

As pessoas portadoras de hemofilia A apresentam o TTPa aumentado, enquanto o TP encontra-se normal.

Após o teste de triagem com TTPa, o diagnóstico deve ser confirmado com a dosagem dos fatores de coagulação. As concentrações remanescentes de FVIII no plasma irão ditar não só a presença da doença, como também a gravidade desta. (28).

## Tratamento da Hemofilia A

O tratamento da hemofilia A consiste na reposição do FVIII com o objetivo de restaurar os níveis séricos dessa glicoproteína. O FVIII é uma proteína plasmática de 2.351 aminoácidos sintetizada principalmente pelos hepatócitos, embora os rins, células do endotélio sinusoidal e tecido linfático também sejam capazes de produzi-lo em pequena quantidade. Este é um dos maiores e menos estáveis fatores de coagulação que circulam no plasma, possuindo uma meia vida plasmática de cerca de 12 horas em pacientes adultos (1).

O tratamento pode ser feito por duas modalidades: sob demanda (também chamado de episódico) ou profilático (3, 4), ambos com a finalidade de minimizar e/ou evitar sangramentos, reduzindo o risco de ocorrência de lesões do sistema musculoesquelético a longo prazo. No tratamento sob demanda, o concentrado de FVIII é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico, devendo ser repetido até que os sinais e sintomas cessem. Esse tratamento visa normalmente interromper uma hemorragia o mais precocemente possível. Já no tratamento profilático usa-se regularmente o concentrado de fator de coagulação para manter os níveis de fator circulante suficientemente elevados de modo a prevenir os episódios hemorrágicos (3, 4). Os benefícios do tratamento profilático incluem a prevenção e redução da frequência de sangramentos, podendo retardar ou evitar o surgimento de artropatias, preservar a função das articulações e melhorar a qualidade de vida do paciente (28)

Atualmente no Brasil estão registrados FVIII derivados do plasma e recombinantes, conforme a tabela a seguir. Dentre estes, estão destacados aqueles atualmente disponíveis no SUS (29):

**Tabela 5 - Fatores VIII de coagulação registrados no Brasil**

<b>Recombinante</b>	<b>Derivados do plasma</b>
ZONOVATE (alfaturoctogue)	<b>HEMOFIL M</b>
<b>ADVATE (alfaococogue)</b>	<b>IMMUNATE S/D</b>
<b>HEMO-8R (alfaococogue)</b>	<b>OCTAVI SDOPTIMUM</b>
XYNTHA (alfamorococogue)	<b>HAEMATE P</b>
NUWIQ (alfasimococogue)	<b>BERIATE P</b>
ELOCTATE (alfaefmorococogue)	<b>WILATE</b>
	<b>FANHDI</b>

Os programas de profilaxia são recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a WFH desde 1994 (1). De acordo com o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave do Ministério da Saúde, o tratamento profilático pode ser classificado em três categorias (30):

- Profilaxia primária: o tratamento de reposição é administrado de maneira periódica e ininterrupta, iniciado na ausência de doença articular osteocondral confirmada por exame físico e/ou exames de imagem e antes da ocorrência da segunda hemartrose e dos três anos de idade, por período superior a 45 semanas por ano;
- Profilaxia secundária:
  - Profilaxia secundária de longo prazo: o tratamento de reposição é administrado de maneira periódica e ininterrupta por longo prazo (> 45 semanas por ano), iniciada após duas hemartroses e na ausência de doença articular osteocondral determinada por exame físico e/ou exames de imagem;
  - Profilaxia secundária de curto prazo (ou intermitente): o tratamento de reposição é administrado de maneira intermitente por tempo determinado, por menos de 45 semanas por ano, em geral para tratamento de sangramentos frequentes;
- Profilaxia terciária: o tratamento de reposição é administrado de maneira periódica e ininterrupta (>45 semanas por ano), iniciado após a instalação de doença articular documentada por exame físico e radiografia simples da(s) articulação(ões) afetada(s)

Além dos regimes de tratamento descritos, a dispensação de medicamentos para uso domiciliar tem um grande impacto na qualidade da assistência às pessoas portadoras de hemofilia (1).

Com o progresso científico, o tratamento da hemofilia no Brasil vem avançando significativamente através de inovação e do registro de novas tecnologias para profilaxia e de administração subcutânea e aplicação menos frequente, visando uma melhor qualidade de vida aos pacientes. A incorporação do HEMCIBRA® (emicizumabe) pode contribuir, portanto, para o arsenal terapêutico disponibilizado na rede de Hemocentros e facilitar a implementação e manutenção do Programa de Dose Domiciliar por ser um medicamento de aplicação subcutânea.

### **Tratamento de pacientes com inibidores**

Clinicamente, a presença de inibidores manifesta-se pela falta de resposta ao tratamento habitual com reposição do FVIII (aumento da frequência e/ou gravidade dos episódios hemorrágicos). Assim, deve-se avaliar a possibilidade de surgimento de inibidor e proceder à pesquisa laboratorial quando um paciente apresentar sangramento que não responda adequadamente ao tratamento habitual e/ou em face do aumento da frequência dos sangramentos (4).



A pesquisa de inibidores em pacientes com hemofilia deve ser realizada em paralelo ao diagnóstico da hemofilia e a cada 5 a 10 dias de exposição (DE) após o diagnóstico, até o 50º DE; a cada três meses, até o 100º DE; e, então, a cada seis a 12 meses, desde que o paciente tenha recebido infusão de concentrado no período. (21)

Em relação ao tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores, atualmente duas abordagens podem ser adotadas: terapia de imunotolerância (IT) e agentes *by-pass*. O racional terapêutico da IT baseia-se na aplicação intravenosa de altas doses de FVIII, de modo a induzir a tolerância ao antígeno, ou seja, sua finalidade é a erradicação da presença de inibidores (1). Esta administração é realizada de forma frequente, geralmente diária ou em dias alternados, por até 33 meses. Durante o primeiro mês de tratamento, é comum a ocorrência de resposta anamnésica - aparecimento rápido de anticorpos na circulação após a reintrodução de um antígeno, neste caso, a exposição ao FVIII aumenta drasticamente os títulos de inibidor - mas no segundo mês os níveis de inibidores tendem a cair rapidamente, e depois, de forma mais lenta (31). No entanto, dados apontam que a erradicação de inibidores com IT falha em aproximadamente 30% dos casos (9)

O tratamento com agentes de *by-pass* consiste no tratamento direcionado especificamente aos pacientes com hemofilia A com inibidor, com a finalidade de recuperar a hemostasia do paciente (controle de sangramentos) através de administrações intravenosas frequentes destes medicamentos. O tratamento com agentes de *by-pass* pode ser feito sob demanda ou em profilaxia (31). Os agentes de *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) (NovoSeven®) (4). Fatores de coagulação ativados como Xa ou VIIa são capazes de desencadear hemostasia mesmo na ausência dos fatores VIII ou IX ou na presença de inibidores contra os mesmos. Portanto, são capazes de “ultrapassar” – “*by-pass*” a necessidade dos fatores VIII ou IX (1).

O tratamento dos episódios hemorrágicos em hemofilia na presença de inibidor é descrito na tabela abaixo (4).

**Tabela 6 - Tratamento dos episódios hemorrágicos em hemofilia na presença de inibidor. Adaptado do Manual de Hemofilia (4).**

<b>Inibidor</b>	<b>Tipo de sangramento</b>	<b>Fator deficiente (FVIII ou FIX* se não houver reação alérgica)</b>	<b>CCPa U/kg/dose</b>	<b>rFVIIa µg/kg/dose</b>
<b>Baixa Resposta</b>	Leve	Dobrar dose usual a cada 12 h - 24 h	-	-
	Moderado	Dobrar dose usual a cada 12 h - 24 h	-	-
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8 h - 12 h	75 a 100 12 h - 12h	90 a 120 a cada 2 h - 3 h inicialmente
<b>Alta resposta</b>	Leve	-	75 a 100 a cada 24 h	90 a 120 a cada 2 h - 3 h (1 a 2 doses)
	Moderado	-	75 a 100 a cada 12 h - 24 h	90 a 120 a cada 2 h - 3 h (1 a 4 doses) ou uma dose de até 270
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8 h a 12 h se título inibidor < 2,5 UB e boa recuperação	75 a 100 12 h - 12h	90 a 120 a cada 2 h - 3 h inicialmente

Para o manejo de sangramentos em pacientes de hemofilia A com inibidores, deve-se considerar a gravidade do sangramento, o título de inibidor recente, presença de resposta anamnésica e conhecimento da resposta clínica do paciente aos diferentes medicamentos (4). Para classificar a gravidade dos sangramentos, a classificação do Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos é definida segundo o descrito na Tabela 7.

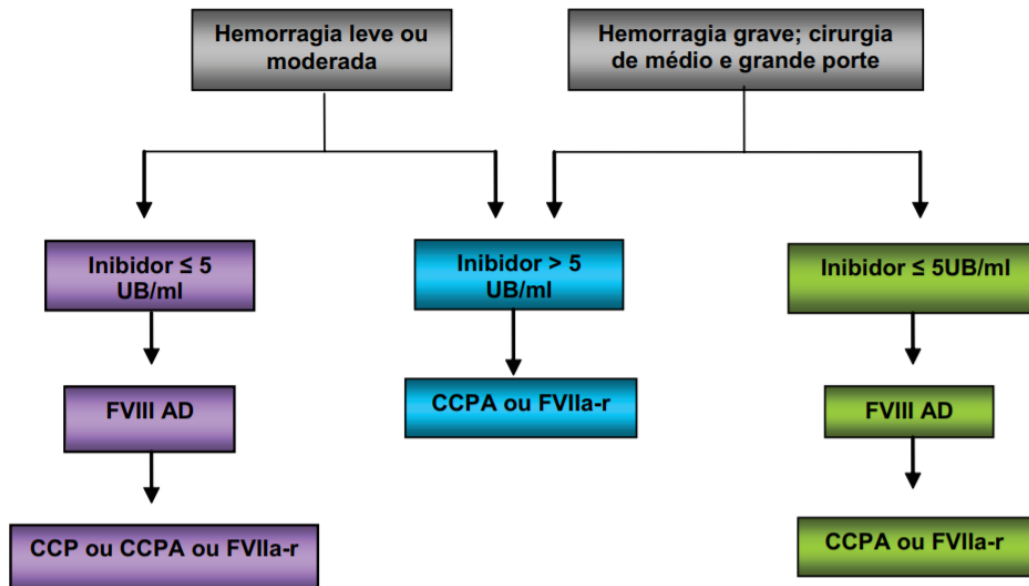
**Tabela 7 - Características dos sangramentos em hemofilia. Adaptado do Manual e Hemofilia (4).**

<b>Gravidade</b>	<b>Característica</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Sangramento leve</b>	Sinais e sintomas evidentes de hemorragia, embora a presença desta não comprometa a realização das atividades rotineiras	Epistaxes; sangramento de partes moles e cortes superficiais; gengivorragia e sangramento associado à extração dentária sem repercussão hemodinâmica; hemartroses agudas; hematúria com duração superior a 48 horas; e hematomas musculares*
<b>Sangramento moderado</b>	Hemorragia que dificulta a realização de atividades rotineiras	
<b>Sangramento grave</b>	Hemorragia que implica risco de morte, de perda de um membro ou órgão ou de uma função importante do corpo	Sangramento de sistema nervoso central, tóraco-abdominal, retroperitonal ou gastrointestinal; hemorragia intraocular; sangramento de região cervical e de assoalho de língua; trauma grave; hemartroses de grande porte; hematomas de grupos musculares extensos**; e qualquer outro sangramento com repercussão hemodinâmica.

\*exceto de íleoapsoas ou de grupos musculares que podem evoluir com síndrome compartimental; \*\*de íleoapsoas ou de grupos musculares associados à síndrome compartimental, tais como antebraço, panturrilha e em região cervical.

Em episódios leves ou moderados, a desmopressina, forma sintética da vasopressina, pode ser utilizada em pacientes com hemofilia A leve e inibidor de baixa resposta com título entre 0,6 – 2UB/mL, e age promovendo a liberação do fator de von Willebrand (e o consequente aumento do fator VIII secundário ao complexo vWF). As hemorragias de leve a moderada intensidade em pacientes com inibidor de alta resposta devem ser tratadas com complexo protrombínico ativado (CCPa) ou fator VII ativado recombinante (rFVIIa). Nos casos sabidamente não responsivos ao uso do CCPa ou em casos de reações alérgicas ao mesmo, o rFVIIa poderá ser utilizado tal como descrito na Figura 4.

**Figura 4 - Tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores. Adaptado do Manual de Hemofilia (4).**



UB, unidades Bethesda; FVIII AD, fator VIII em altas doses; AR, ausência de resposta; CCP, concentrado de complexo protrombínico; CCPa, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIa, fator VII ativado recombinante.

Em pacientes com episódios hemorrágicos de intensidade grave, o manejo também deve ser separado em dois grupos de pacientes: pacientes com inibidores de baixa resposta e pacientes com inibidores de alta resposta (4).

1. Pacientes com inibidores de baixa resposta - Tratamento com altas doses de concentrado de fator VIII, sendo recomendado manter os níveis de atividade de fator VIII acima de 50% nos primeiros dias e, após, 30-40% quando a hemorragia estiver controlada. Caso não haja resposta às altas doses de fator VIII evidenciado por sangramento, deve-se alterar o curso do tratamento como descrito na Figura 4, para hemorragia grave com inibidor >5UB/ml, ou seja, tratamento com agentes de *by-pass* (4).
2. Pacientes com inibidores de alta resposta – Tratamento com agentes de *by-pass* deve ser preferencialmente utilizado. Além disso, deve-se lembrar que um paciente pode ter resposta variável ao CCPa e rFVIIa. Em pacientes que o sangramento não responde as medidas apresentadas, o caso deve ser discutido com profissionais experientes (4).

Pacientes com inibidor em determinadas situações clínicas também podem se beneficiar do uso de profilaxia intermitente (ou de curta duração), com o objetivo de evitar novos sangramentos ou

interromper/amenizar as complicações hemorrágicas. No entanto, a eficácia é inferior à profilaxia com reposição do fator deficiente em pacientes sem inibidor. A resposta ao tratamento profilático de curta duração, assim como a necessidade de sua manutenção, deve ser frequentemente reavaliada (4).

De acordo com o Protocolo uso de indução de imunotolerância do Ministério da Saúde, os pacientes elegíveis para a IT são aqueles com pelo menos seis meses de persistência do inibidor e que estejam utilizando agentes de *by-pass* para o controle de eventos hemorrágicos. A profilaxia com agentes de *by-pass* é recomendada para pacientes com alta tendência hemorrágica ao início da IT até que o paciente atinja a titulação de inibidor inferior a 5 UB/ml (5). Pacientes que respondem a IT podem voltar a usar o fator VIII para tratamento, enquanto os que não respondem a IT terão que continuar com uso da terapia com agentes de *by-pass* (32).

A eficácia da terapia de IT e dos agentes *by-pass* permanece subótima. Alguns dados apontam que a erradicação de inibidores com IT falha em aproximadamente 20%-50% dos casos (29,30). Mesmo quando inicialmente bem sucedida, há probabilidade de recorrência de inibidores após a IT de 12,8% (IC 95%: 9,4%, 17,2%) após um ano, 26,6% (IC 95%: 21,4%, 32,6%) após três anos e de 32,5% (IC 95%: 27,7%, 39%) após cinco anos (31). Além disso, é realizada por aplicação intravenosa de altas doses de FVIII de forma frequente, geralmente diária ou em dias alternados, por um longo período de tempo (31), sendo assim um tratamento de alto custo (32) e de alta carga para o paciente.

Já os agentes *by-pass* possuem um efeito hemostático instável e a meia-vida menor do que a dos concentrados FVIII (8 – 12 horas para os FVIII vs. 2 – 3 horas para o rFVIIa e 4 -7 horas para o CPPa). Ademais, o tempo de infusão de um CCPa é inconvenientemente longo, geralmente de 25 a 50 minutos, conferindo um grande fardo ao paciente com hemofilia A e inibidores, com em média 3 aplicações intravenosas por semana (15). Uma revisão sistemática conduzida por Chai-Adisaksopha e colaboradores (2017) (33) concluiu que as evidências que mostram a redução das hemorragias e hemartroses pelo uso profilático de agentes *by-pass* ainda são limitadas. Além disso, não foram encontradas evidências conclusivas de que há melhora na qualidade de vida entre os pacientes que receberam profilaxia com agentes *by-pass* comparado aos que receberam tratamento sob demanda. Também é necessária precaução em relação ao perfil de segurança desses agentes; os eventos adversos incluem trombose venosa profunda, coagulação intravascular disseminada, e o desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, mesmo em pacientes muito jovens (1).

## **Qualidade de vida e Impacto Econômico**

A hemofilia A impõe alta carga econômica ao sistema de saúde, aos familiares e à sociedade. Os custos diretos compõem a maior parte da carga econômica, compostos por medicamentos, visitas clínicas, hospitalizações e procedimentos cirúrgicos (34).

## **Qualidade de vida dos pacientes**

Alguns estudos reportam que hemofilia A gera uma carga negativa na qualidade de vida dos pacientes, principalmente no que tange ao componente físico. A maioria das pessoas com hemofilia sofre com dores (35,36), funcionamento físico restrito, hemorragias intra-articulares repetidas nas articulações alvo e limitações para exercer funções diárias (37). Além das sequelas físicas, a hemofilia A pode comprometer outros aspectos da qualidade de vida do paciente como o social e o emocional e está associada com comorbidades como ansiedade e depressão (38).

O desenvolvimento de inibidores é um aspecto que exerce influência na qualidade de vida dos pacientes de hemofilia. Estudos indicam que pacientes com inibidores relatam pior qualidade de vida do que aqueles sem inibidores. (37, 39)

Estudo de Forsyth et al (2015) com 675 pacientes adultos com hemofilia moderada a grave, em profilaxia ou que apresentaram ao menos um episódio de sangramento articular nos últimos 12 meses, mostrou que 89% dos entrevistados relataram dores que interferiram nas suas atividades no mês anterior, sendo que 26% relataram que a dor impactou 'muito' ou 'extremamente' suas rotinas. Pacientes com hemofilia A com inibidores reportaram maior ocorrência de dor ou desconforto do que pacientes com hemofilia A sem inibidores (81% vs 74%). Ademais, 59% dos entrevistados reportaram problemas de mobilidade no questionário EQ-5D. (37)

De acordo com uma pesquisa quantitativa realizada em 10 países (Argélia, Argentina, China, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e EUA), os indivíduos com hemofilia reportaram que a doença afeta diretamente as suas atividades diárias e compromete a qualidade de vida geral dos pacientes, devido à dor, à artropatia crônica hemofílica causada por sangramentos frequentes, podendo levar até a incapacidade física permanente. A Tabela 8 mostra os efeitos da hemofilia no dia a dia de trabalhadores (40). Vale destacar que 7 a cada 10 pacientes reportaram que o tratamento atual deles interfere no desempenho de suas atividades laborais e/ou até os impede de ter um trabalho. Além disso, 79% reportaram que a hemofilia afetou negativamente seu emprego e 22% acreditam que perderam um emprego devido à hemofilia. (40)

**Tabela 8 – Efeitos de Hemofilia no emprego de indivíduos com hemofilia. Adaptado de Forsyth et al (2013) (40).**

<b>Efeitos</b>	<b>Total n (%)</b>
Eu selecionei meu trabalho para levar em conta as necessidades relativas ao cuidado com hemofilia	243 (40)
O tratamento atual me permite trabalhar na maioria das situações	179 (30)
Eu tive que voluntariamente deixar um emprego no passado devido à hemofilia	143 (24)
Eu acredito que perdi meu emprego no passado devido à hemofilia	132 (22)
Eu acredito que não fui contratado para um emprego no passado devido à hemofilia	131 (22)
Ter hemofilia não teve nenhum impacto na escolha do meu trabalho	126 (21)
Eu tive que restringir o número de horas de trabalho devido à hemofilia	125 (21)
Eu tive que trabalhar em horários flexíveis devido à hemofilia	102 (17)
Eu acredito que fui preterido de uma promoção no passado devido à hemofilia	83 (14)
Eu acredito que ter hemofilia me ajudou a conseguir um trabalho	61 (10)
Nenhumas das opções acima	56 (9)

**Impacto da hemofilia A na vida de cuidadores**

Os resultados do estudo HERO mostram que mais da metade (63%) dos indivíduos entrevistados, que eram pais de pessoas com hemofilia, reportam um impacto negativo no seu emprego devido a ter uma criança com hemofilia (por exemplo, 10% acreditavam que haviam perdido um trabalho devido às necessidades de cuidado com filho com hemofilia). Dois terços dos pais reportaram que o tratamento atual do filho impacta em suas atividades profissionais e/ou os impede de procurar um emprego. Dessa forma, a hemofilia pode afetar a qualidade e o bem-estar de pacientes, como também de seus familiares e cuidadores (41).

**Tabela 9 – Efeitos de ter uma criança com hemofilia na vida dos pais Adaptado de Nugent et al (2013) (41).**

<b>Efeitos</b>	<b>Total n (%)</b>
O tratamento atual do meu filho me permite trabalhar na maioria das situações	187 (35)
Eu escolhi meu trabalho considerando as necessidades de cuidado do meu filho com hemofilia	155 (29)
Eu tenho que trabalhar em horários flexíveis para garantir o cuidado do meu filho com hemofilia	129 (24)
Cuidar de um filho com hemofilia não teve nenhum impacto na escolha do meu trabalho	107 (20)
Eu tive que voluntariamente deixar meu emprego para cuidar do meu filho com hemofilia	90 (17)
Eu tive que trabalhar em número de horas restritas para garantir o cuidado do meu filho com hemofilia	77 (14)
Eu acredito que perdi meu emprego no passado devido à necessidade de cuidar do meu filho com hemofilia	55 (10)
Eu acredito que fui preterido de uma promoção de trabalho no passado devido à necessidade de cuidar do meu filho com hemofilia	49 (9)
Eu acredito que não fui contratado devido à necessidade de cuidar do meu filho com hemofilia	36 (7)
Eu acredito que ter um filho com hemofilia me ajudou a conseguir um emprego	20 (4)
Nenhuma das opções acima	95 (18)

### **Impacto econômico no sistema de saúde e na sociedade**

O custo do tratamento de pacientes com hemofilia A é alto, sendo o custo direto médio de um paciente estimado em €1.156,00/kg de peso corporal/ano na França. O custo da terapia de reposição de fator VIII corresponde a 98% dos custos diretos do tratamento (37).

O tratamento de pacientes com hemofilia com inibidores é particularmente dispendioso, com custos médicos médios anuais aproximadamente 5 vezes mais altos, com uma média de \$978.955,00 para pacientes com inibidores e \$184.518,00 e \$292.525,00 para sem inibidores com tratamento episódico e profilático, respectivamente (incluindo custos ambulatoriais, custos com medicamentos e custos hospitalares) e custos indiretos anuais médios aproximadamente 2 vezes mais altos, de \$21.325,00 para pacientes com inibidores e \$12.993,00 para pacientes sem inibidores (incluindo salários perdidos decorrentes de demissão, trabalhar por meio período, estar desempregado devido a hemofilia e custos de cuidador não remunerado) em comparação com pacientes sem inibidores (34).

A associação entre pacientes com hemofilia A com inibidores inadequadamente controlados e produtividade negativa e impacto socioeconômico está bem estabelecida na literatura e há indícios de



custos 1,3 a 3 vezes maiores em pacientes com inibidores em comparação a pacientes sem inibidores (42,43), incluindo os gastos com cuidadores.

No cenário da doença, devem também ser considerados os custos indiretos associados, ao absenteísmo no trabalho (34) já que mais de 50% dos pacientes com hemofilia e seus familiares reportaram um impacto negativo da hemofilia na vida profissional (44). Na França, o absenteísmo anual médio do trabalho foi de 32 dias entre pacientes com hemofilia A grave, comparado à população geral (média de 4,7 dias) (37).

Do ponto de vista de sociedade, nos Estados Unidos, estima-se que a hemofilia A leve custe US\$ 59.101,00 por pessoa/ano, sendo US\$ 84.363,00/ano para hemofilia A moderada, US\$ 201.471,00/ano para a grave sob tratamento episódico (sob demanda) e US\$ 301.392,00 para as pessoas com hemofilia A que recebem profilaxia. Essa perspectiva social examinou a carga econômica da hemofilia A nos EUA incluindo custos médicos diretos e custos indiretos devido à perda de produtividade tanto para pacientes quanto para cuidadores (34). O desenvolvimento de inibidores pode levar a um aumento de 3,3 vezes nos custos anuais (45).

Do total de pacientes no Brasil (3), 76,43% encontra-se em uma faixa etária considerada economicamente ativa (acima de 15 anos), segundo o IBGE, e podem sofrer um impacto negativo em suas vidas profissionais devido a dificuldades e absenteísmo.

Dessa forma, os achados mostram que hemofilia A compromete a qualidade de vida, devido a limitações nas atividades diárias, como trabalho, atividades físicas relações pessoais, acometendo social e o emocionalmente pacientes. Além do impacto em qualidade de vida, a hemofilia A gera altos custos em saúde, tanto diretamente relacionados ao tratamento, quanto custos relacionados a perda de produtividade devido ao absenteísmo e dificuldades no trabalho.

### **Necessidades médicas não atendidas**

Considerando as limitações e o fardo associado às opções de tratamento atuais para pacientes com inibidores, destaca-se a eficácia limitada das terapias existentes. Embora as taxas de sangramento diminuam em pacientes com inibidores de FVIII em terapia profilática com rFVIIa (46) e com CCPa (47), ainda assim apresentam mais sangramentos que pacientes com hemofilia A sem inibidores. (4)

Além do resultado insatisfatório, a via de administração intravenosa e a frequência de infusão são fatores importantes para qualidade de vida e adesão ao tratamento, pois, os pacientes com inibidores devem aderir a um tratamento intravenoso ao longo da vida, seja sob demanda ou em

profilaxia, com infusões periódicas frequentes. Infusões intravenosas frequentes (uma vez ao dia, duas a quatro vezes por semana) e/ou tempo de infusão intravenosa prolongado podem resultar em baixa adesão ao tratamento e comprometer a eficácia do tratamento, podendo ocasionar maior incidência de hemorragias invasivas que levam ao dano articular e incapacidade do paciente (48).

Diante desses desafios de controle hemostático em adultos e crianças com inibidores, há uma necessidade médica não atendida de terapias que tenham maior eficácia, meia-vida prolongada, uma via de administração mais conveniente, com menor fardo associado ao tratamento, levando a uma melhor adesão e eficácia na prevenção de sangramento e das consequências diretas e indiretas deste, na vida e saúde das pessoas com hemofilia.

Assim, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) com seu novo mecanismo de ação, melhor eficácia sobre os atuais agentes *by-pass* e forma de usar mais conveniente, por ser de administração subcutânea, melhora significativamente o tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores de FVIII no Brasil. Além disso, devido às suas propriedades farmacocinéticas, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é administrado com menos frequência em comparação com agentes *by-pass* e terapias com FVIII, sendo o único medicamento subcutâneo e de aplicação semanal aprovado para o tratamento profilático de pacientes com inibidores em qualquer faixa etária (12).

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: HEMCIBRA® (emicizumabe)

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 (12).

**Figura 5 - Apresentações comerciais e componentes de HEMCIBRA® (emicizumabe)**

<b>Apresentações</b>	HEMCIBRA®, caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 mL) - solução injetável 30 mg/mL;  HEMCIBRA®, caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL) - solução injetável 150 mg/mL;  HEMCIBRA®, caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 105 mg (0,7 mL) - solução injetável 150 mg/mL;  HEMCIBRA®, caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 150 mg (1 mL) - solução injetável 150 mg/mL.
<b>Composição</b>	Princípio ativo: emicizumabe  Excipientes: histidina, ácido aspártico, arginina, poloxâmer e água para injetáveis

## Indicação

Está indicado para profilaxia de rotina, para prevenir sangramento ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita do FVIII) com inibidores do FVIII e pode ser utilizado por todas as faixas etárias. (12)

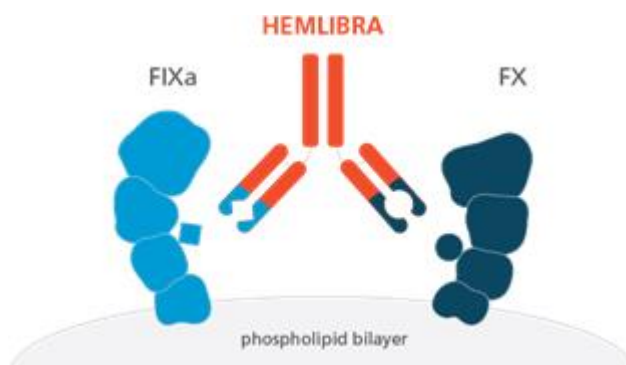
## Posologia

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. (12)

### Mecanismo de ação

O HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) atua mimetizando a ação do FVIII através da ligação do fator IX ativado ao fator X, necessária para a hemostasia efetiva (Figura 6). Por não ter relação estrutural nem homologia sequencial com o fator VIII, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) não é capaz de induzir o desenvolvimento de inibidores diretos para o fator VIII. (12)

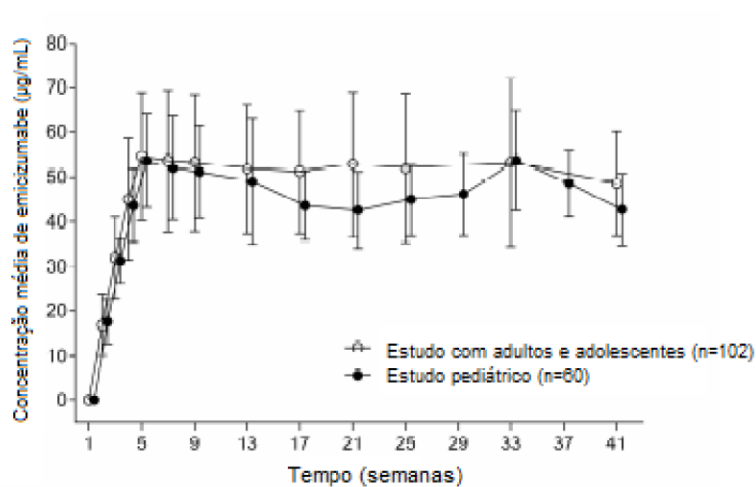
**Figura 6 - Mecanismo de ação do HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe)**



### Farmacocinética

O perfil farmacocinético do HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) permite que este seja administrado de forma subcutânea e com uma frequência menor do que as terapias atualmente disponíveis para a população com hemofilia A e inibidores. Depois de administrações subcutâneas de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas, em pacientes com hemofilia A, a média ( $\pm$  DP) de concentrações plasmáticas mínimas de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) aumentou até atingir  $54,6 \pm 14,3$   $\mu$ g/mL na semana 5. Concentrações plasmáticas mínimas de aproximadamente 50  $\mu$ g/mL foram mantidas a partir de então com a administração semanal de 1,5 mg/kg (Figura 7). (12)

**Figura 7 - Média das concentrações plasmáticas mínimas de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) (µg/mL)**



### **Contraindicação**

HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) ou qualquer um de seus excipientes. (12)

### **Preço proposto para incorporação**

O preço fábrica (PF) 18% de ICMS aprovado para HEMCIBRA<sup>®</sup> está apresentado abaixo (49). O preço ora proposto para incorporação é de **R\$ 162,99 por mg (sem impostos)**. Portanto, este preço representa uma redução de cerca de **45%** frente ao Preço Lista sem imposto atual do produto.

**Tabela 10 - Preço proposto para incorporação**

<b>Apresentação</b>	<b>PF 18%</b>	<b>PF (sem impostos)</b>	<b>Preço proposto para incorporação (sem impostos)</b>	<b>Preço proposto para incorporação por mg (sem impostos)</b>
<b>HEMCIBRA® (emicizumabe) – 30 mg</b>	R\$ 12.457,14	R\$ 8.875,86	<b>R\$ 4.889,70</b>	<b>R\$ 162,99</b>
<b>HEMCIBRA® (emicizumabe) – 60 mg</b>	R\$ 24.914,27	R\$ 17.751,73	<b>R\$ 9.779,40</b>	
<b>HEMCIBRA® (emicizumabe) – 105 mg</b>	R\$ 43.599,98	R\$ 31.065,52	<b>R\$ 17.113,95</b>	
<b>HEMCIBRA® (emicizumabe) – 150 mg</b>	R\$ 62.285,68	R\$ 44.379,31	<b>R\$ 24.448,50</b>	

HEMCIBRA® (emicizumabe) não possui atualmente isenção de impostos. Vale reforçar que, sendo incorporado ao SUS, faz-se necessária a desoneração dos impostos de emicizumabe ou incidir os impostos sobre o preço ora proposto para incorporação, uma vez que toda a análise foi realizada com base no **preço sem impostos de R\$ 162,99 por mg**.

## DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

São duas as abordagens de tratamento medicamentoso do paciente com hemofilia A e inibidores: 1) prevenção e/ou controle de sangramentos e 2) indução de imunotolerância. Dentre as tecnologias disponíveis para o tratamento de hemofilia A com inibidores, com a finalidade de prevenção e/ou controle de sangramentos, destacamos os agentes *by-pass* atualmente disponíveis no SUS, como o complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e o fator VII ativado recombinante (rFVIIa). Além disso, pacientes com inibidores podem realizar o tratamento de indução de imunotolerância, que possui a finalidade de erradicação do título/presença de inibidores.

Considerando que o racional da utilização de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) em pacientes com hemofilia A e inibidores é de se prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramentos, através de profilaxia de rotina, conclui-se que os agentes *by-pass* são considerados como os comparadores mais adequados para a análise de reembolso de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe).

### **Agentes *by-pass***

O CCPa é uma preparação feita de plasma humano que promove a hemóstase, mesmo quando os fatores de coagulação individuais estejam reduzidos ou ausentes, este age em um ponto distante na cascata da coagulação, fazendo um *by-pass* através do “defeito” gerado pelo inibidor. O CCPa contém os fatores II, IX e X principalmente na forma não ativada bem como o fator VII ativado. O mecanismo de ação do CCPa ainda não é completamente conhecido, podendo o mesmo atuar através do complexo FII/FXa.

O rFVIIa contém o fator recombinante de coagulação VII ativado. O mecanismo de ação inclui a ligação do fator VIIa ao fator tecidual exposto. Esse complexo ativa o fator IX para fator IXa e o fator X para fator Xa, levando à conversão inicial de pequena quantidade de protrombina em trombina. Trombina induz a ativação de plaquetas e fatores V e VIII no local da lesão e a formação do tampão hemostático pela conversão do fibrinogênio em fibrina. Doses farmacológicas de rFVIIa ativam o fator X diretamente na superfície das plaquetas ativadas, localizadas no local da lesão, independentemente do fator tecidual. Isto resulta na conversão de protrombina em grande quantidade de trombina independentemente do fator tecidual.

O Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (4) indica a utilização sob demanda de CCPa ou rFVIIa para o tratamento de episódios hemorrágicos em hemofilia na presença de inibidores. A dose recomendada de CCPa é de 75 a 100UI/kg/dia, uma vez ao dia ou a cada 12 horas. A dose diária máxima de CCPa não deve ultrapassar a 200UI/kg/dia. A dose recomendada de rFVIIa para o tratamento de intercorrências hemorrágicas em pacientes com hemofilia e inibidor é de 90 µg/kg a 120 µg/kg EV, em bolus, a cada 2 horas (crianças) e a cada 3 horas (adultos), até o controle do sangramento, aumentando-se gradualmente os intervalos (a cada 4 horas e, depois, a cada 6 horas)

conforme evolução clínica. O período de administração é variável, de acordo com o tipo e gravidade do sangramento.

Pacientes com inibidor em determinadas situações clínicas também podem se beneficiar do uso de profilaxia intermitente (ou de curta duração) com o uso de agentes *by-pass*, com o objetivo de se evitar o ressangramento ou interromper/amenizar as complicações hemorrágicas. A dose recomendada de concentrado de CCPa é 75 UI/kg/dia 3 vezes por semana, ou rFVIIa 90 µg/kg/dia em dias alternados por tempo que varia entre 3 meses e máximo de 6 meses. A escolha do produto *by-pass* dependerá da resposta clínica do paciente ao uso desses produtos. A resposta ao tratamento profilático de curta duração, assim como a necessidade de sua manutenção, deve ser frequentemente reavaliada. Nem todos os pacientes apresentarão melhora com a profilaxia e, em alguns casos, o benefício será limitado, apesar do altíssimo custo que essa medida pode representar (4).



## REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

### Objetivo

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de emicizumabe (HEMCIBRA<sup>®</sup>) no tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores.

### Métodos

#### Questão do estudo

Pergunta: HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é eficaz e seguro para o tratamento profilático de pacientes com diagnóstico de Hemofilia A com inibidores?

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 11)

**Tabela 11 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)**

Pergunta estruturada	Parâmetros
<b>P – População</b>	Pacientes com hemofilia A com inibidores
<b>I – Intervenção</b>	Profilaxia de rotina com HEMCIBRA <sup>®</sup> (emicizumabe)
<b>C – Comparador</b>	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
<b>O – Desfechos</b>	Quaisquer desfechos de segurança, eficácia e qualidade de vida

#### Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas seguintes bases de dados: 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 12). 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 11).

**Tabela 12 - Termos utilizados nas estratégias de busca**

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

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NICE, CADTH, PBAC). Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Além disso, as buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas apresentadas em congressos.

#### **Critérios de inclusão e exclusão de artigos**

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III e estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes que utilizassem emicizumabe (HEMCIBRA®) para o tratamento da Hemofilia A com inibidores;
- Estudos controlados com placebo, comparadores ativos ou de braço único sem restrição de desfechos.

#### **Critérios de qualidade**

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada 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* (Tabela 13).

**Tabela 13 - Classificação de Nível Oxford Centre for Evidence Based Medicine**

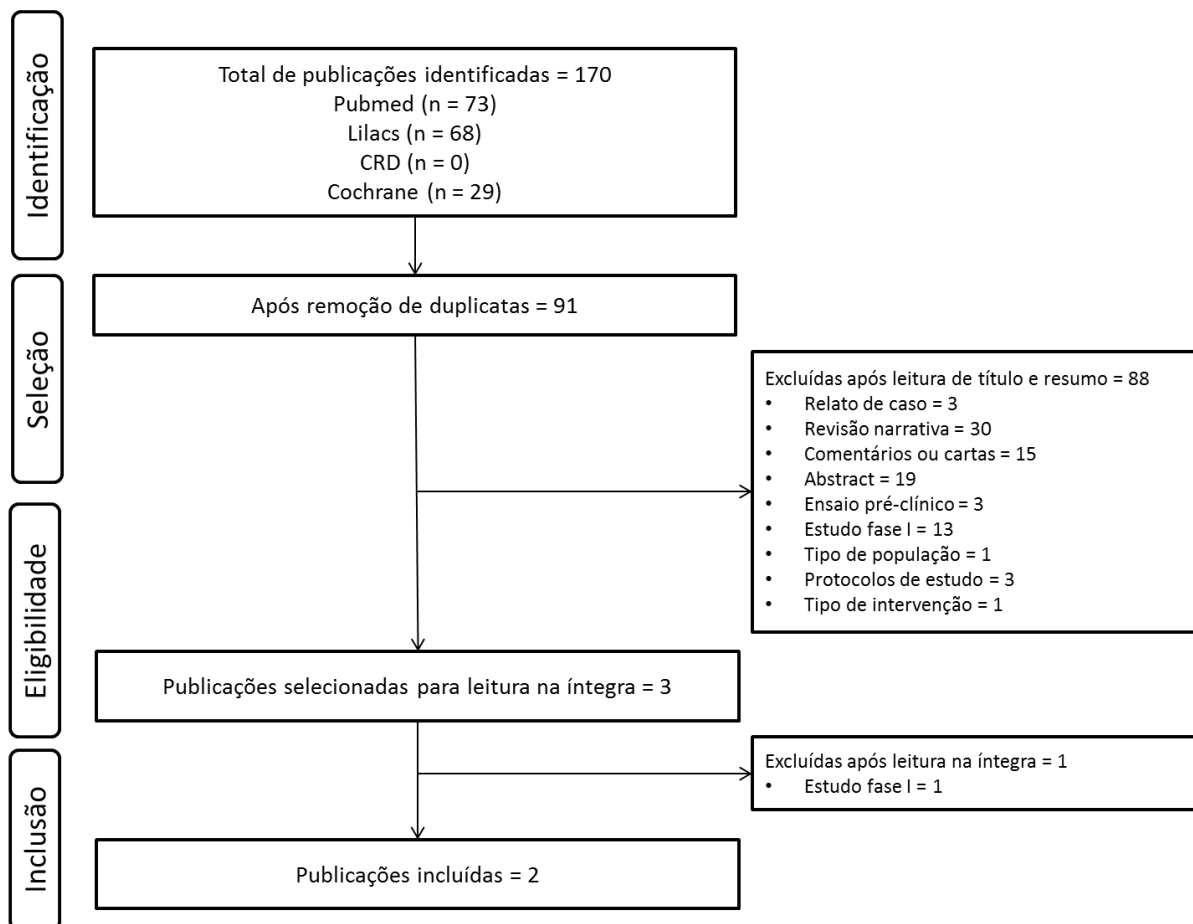
<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Estudos de Tratamento</b>
<b>A</b>	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
<b>B</b>	2A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

## **Resultados**

### **Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 170 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicidades, foram obtidos 91 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 3 artigos para leitura na íntegra. Desses, 2 artigos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 8; Tabela 14). Os artigos incluídos estão descritos com mais detalhes na próxima seção. Além disso, o artigo excluído após a leitura na íntegra está apresentado na Tabela 15.

**Figura 8 - Fluxograma de seleção de estudos clínicos**



**Tabela 14- Estudos incluídos na análise após leitura na íntegra**

Autor	Ano	Título	Publicação	Referência
Oldenburg et al.	2017	Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors	NEJM	(13)
Oldenburg et al.	2019	The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study	Haemophilia	(14)

**Tabela 15- Estudo não incluído na análise após leitura na íntegra**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Shima	2017	Long-term safety and efficacy of emicizumab in patients with hemophilia A with or without inhibitors	Blood Advances	Estudo de fase 1

### **Descrição dos estudos selecionados**

#### **Oldenburg et al, 2017 (HAVEN 1) (13)**

O estudo HAVEN 1 foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto (pela impossibilidade ética de uso de placebo injetável nesta população), que buscou avaliar a eficácia do HEMCIBRA® (emicizumabe) como tratamento profilático para pacientes com hemofilia A e inibidores. (13).

O estudo foi conduzido em 43 centros de 14 países. Pacientes elegíveis para o estudo foram aqueles com hemofilia A de qualquer nível de gravidade, com 12 anos de idade ou mais, histórico de inibidores de alta resposta ( $\geq 5$  UB/ml) e que foram tratados com agentes *by-pass* na modalidade episódica ou em profilaxia .

O estudo separou os pacientes em quatro grupos (Figura 9), que foram divididos de acordo com os seguintes critérios:

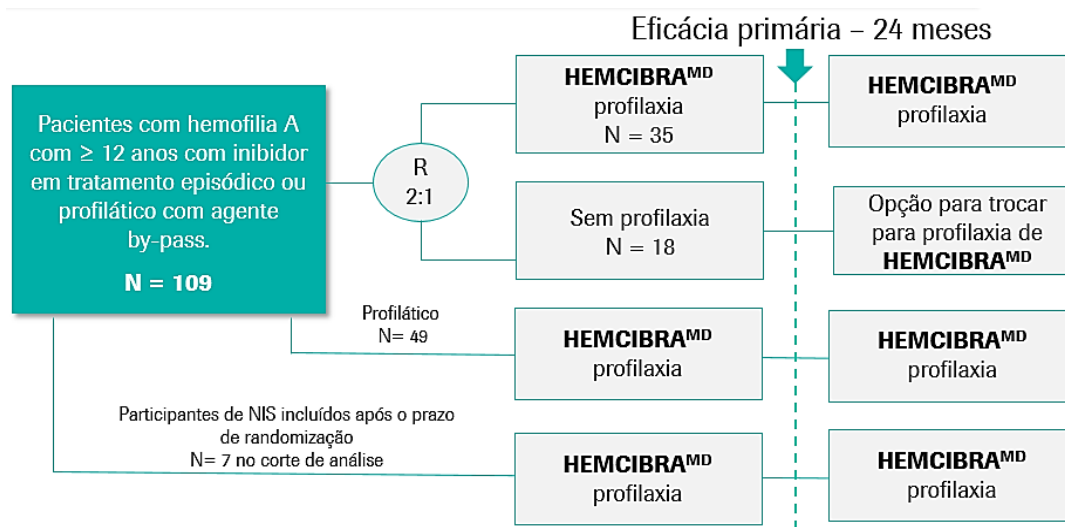
Grupo A: pacientes que foram tratados previamente com agentes *by-pass* na modalidade episódica e foram randomizados para receber HEMCIBRA® (emicizumabe) profilático (n = 35).

Grupo B: 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*.

Grupo C: pacientes que foram tratados previamente com agentes *by-pass* na modalidade profilática e foram direcionados para receberem HEMCIBRA® (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 HEMCIBRA® (emicizumabe) profilático (n = 7).

**Figura 9 - Randomização do estudo HAVEN 1. Adaptado de Oldenburg et al (2017) (13).**



O HEMCIBRA<sup>®</sup> (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 do estudo consistiu na diferença na taxa de eventos hemorrágicos tratados em um período de 24 semanas entre os pacientes dos grupos A e B. Os desfechos secundários incluíram outras medidas de eventos de sangramento como todos os eventos hemorrágicos (tanto os tratados como os não tratados com agentes *by-pass*), sangramentos espontâneos, sangramentos articulares e sangramentos em articulações-alvo. Para todos os desfechos relacionados a eventos de sangramento, as comparações da taxa de sangramento no grupo A versus grupo B e as comparações individuais foram realizadas com o uso de um modelo de regressão binomial negativo para determinar a taxa de sangramento por dia, que foi convertida em uma taxa anualizada de sangramento (ABR).

Ademais, foram observadas medidas de qualidade de vida como o componente físico do *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* [Haem-A-QoL], além da escala visual analógica e o escore de utilidade do *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* [EQ-5D-5L]. Por fim, desfechos de taxas de sangramentos também foram incluídos para comparações individuais dos pacientes alocados nos grupos A e C.

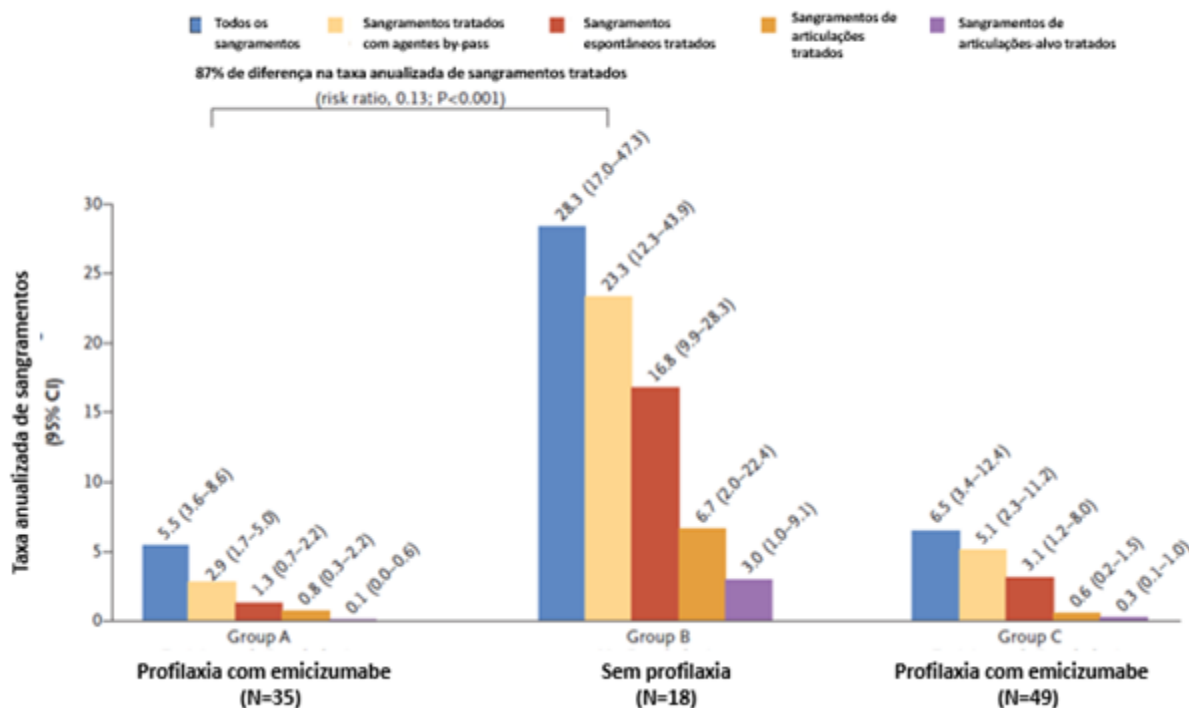
Os desfechos de segurança avaliados foram eventos adversos, reações no local de aplicação, eventos adversos graves, eventos tromboembólicos, resultados laboratoriais anormais e desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento.

O estudo incluiu 109 participantes do sexo masculino em uma mediana de idade de 28 anos. Os resultados mostraram que a taxa anualizada de sangramentos tratados foi de 2,9 (IC 95% 1,7 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 HEMCIBRA® (emicizumabe) em profilaxia ( $p < 0,001$ ) vs agentes de *by-pass* sob demanda. Além disso, em todos os outros desfechos de sangramento o HEMCIBRA® (emicizumabe) apresentou reduções significativas quando comparado ao tratamento sob demanda com agentes *by-pass* (Figura 10).

Ainda de acordo com os resultados, 63% dos pacientes que receberam a profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) apresentaram zero eventos hemorrágicos, comparado a apenas 6% dos pacientes sem profilaxia.

**Figura 10 - Resultados de eventos hemorrágicos entre os grupos de tratamento. Adaptado de Oldenburg et al (2017) (13).**



Em relação à comparação individual (grupo C), quando analisamos os resultados dos 24 pacientes que participaram anteriormente do estudo observacional profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) também apresentou redução significativa na taxa de sangramentos tratados (79%,  $p < 0,001$ ) comparada ao tratamento prévio com agentes *by-pass* na modalidade profilática (taxa anualizada de eventos hemorrágicos de 3,3 [IC 95% 1,3 a 8,1] vs. 15,7 [IC 95% 11,1 a 22,3]). Uma redução ainda maior foi observada na comparação individual (grupo A) daqueles 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% ( $p < 0,001$ ).

Em relação aos desfechos de qualidade de vida, os escores apresentados com a profilaxia de HEMCIBRA® (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. (13).

No que tange à segurança, 198 eventos adversos foram relatados em 103 pacientes que receberam HEMCIBRA® (emicizumabe), sendo os mais comuns as reações relacionadas à aplicação. Todas essas reações foram de gravidade leve e solucionadas, com exceção de uma com gravidade 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 cut-off da 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 HEMCIBRA® (emicizumabe) e após o ajuste para doses menores de CCPa não houve ocorrência de novos eventos deste tipo.

**Tabela 16 - Eventos adversos em pacientes recebendo HEMCIBRA® (emicizumabe) em cada grupo. Adaptado de Oldenburg et al (2017)**

<b>Evento</b>	<b>Grupo A (N = 34)</b>	<b>Grupo B (N = 13)</b>	<b>Grupo C (N = 49)</b>	<b>Grupo D (N = 7)</b>	<b>Total (N = 103)</b>
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Reação no local de aplicação</b>	8 (24)	1 (8)	5 (10)	1 (14)	15 (15)
<b>Cefaleia</b>	3 (9)	1 (8)	6 (12)	2 (29)	12 (12)
<b>Fadiga</b>	3 (9)	1 (8)	2 (4)	0	6 (6)
<b>Infecção no trato respiratório inferior</b>	7 (21)	0	2 (4)	0	9 (9)
<b>Artralgia</b>	2 (6)	1 (8)	3 (6)	0	6 (6)



As limitações do estudo incluem seu desenho aberto, no entanto, como todos os desfechos primários e secundários foram positivos, esses resultados consistentes provavelmente refletem diferenças verdadeiras entre os grupos atribuídos aleatoriamente. Além disso, o mascaramento com uso de aplicação de um placebo endovenoso seria antiético. Finalmente, o acompanhamento de alguns participantes (nos grupos C e D) foi inferior a 24 semanas; no entanto, todos os participantes designados aleatoriamente tiveram pelo menos 24 semanas de acompanhamento para os desfechos primário e secundários, e a eficácia duradoura foi demonstrada por até dois anos no estudo de fase 1.

Os resultados do HAVEN 1 mostraram que a profilaxia com HEMCIBRA<sup>®</sup> (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*. Além disso, a profilaxia com HEMCIBRA<sup>®</sup> permite que os pacientes com hemofilia A que apresentaram inibidores tenham uma melhor qualidade de vida. Por fim, o tratamento mostrou ter um perfil de segurança aceitável quando foi administrado sozinho, quando administrado em combinação com rFVIIa em qualquer dose ou CCPa por até um dia na dose máxima de 100 UI/kg. agentes *by-pass*. Não foi detectada a formação de anticorpo contra o medicamento. Os eventos adversos graves foram observados somente em pacientes que receberam infusões múltiplas de CCPa em combinação com HEMCIBRA<sup>®</sup>.

#### **Oldenburg et al, 2019 (HAVEN 1) (14)**

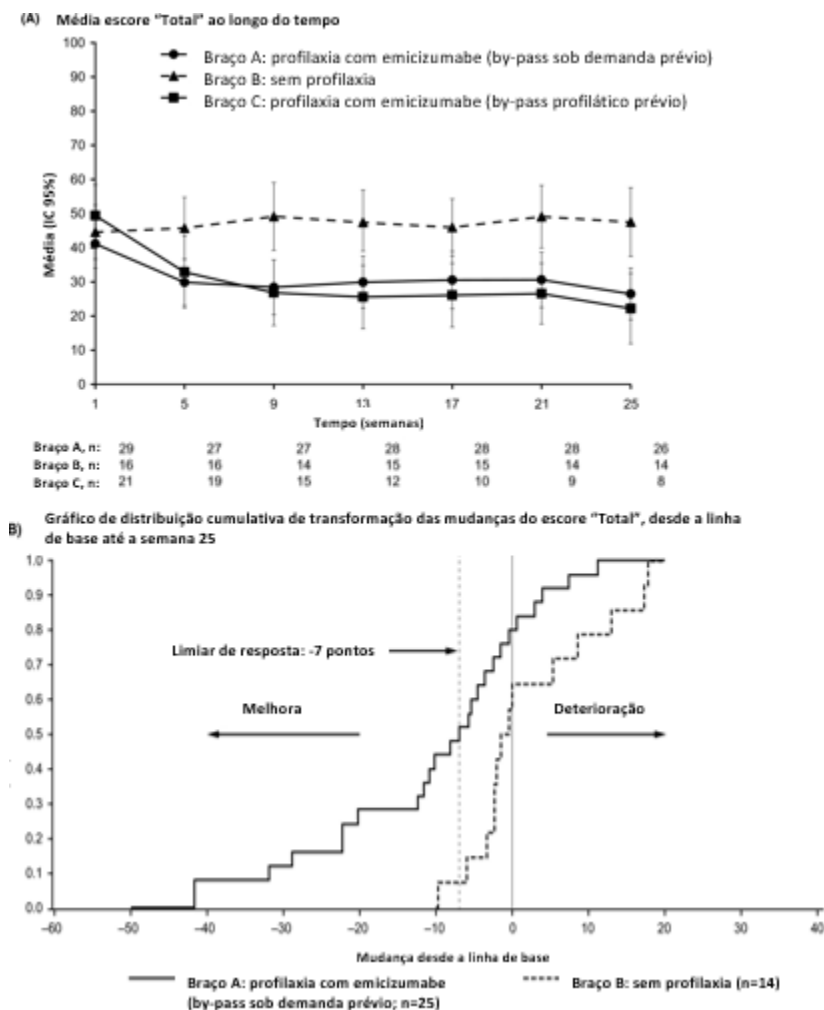
Oldenburg et al (2019) fizeram a publicação detalhada dos desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde e escores de utilidade dos pacientes do estudo HAVEN 1. O desenho do estudo está descrito acima.

As observações dos desfechos de qualidade de vida foram feitas através de instrumentos validados, específicos para pessoas com hemofilia. Utilizaram o Questionário de Qualidade de Vida em Hemofilia para Adultos (Haem - A - QoL) e o Questionário Curto de Avaliação da Qualidade de Vida Hemofilia - específico para crianças e adolescentes (Haemo - QoL SF). O estado de saúde dos pacientes foi avaliado utilizando o questionário Europeu de Qualidade de Vida 5-Dimensões 5-níveis (EQ-5D-5L) e escala analógica visual (EQ-VAS). 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.

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

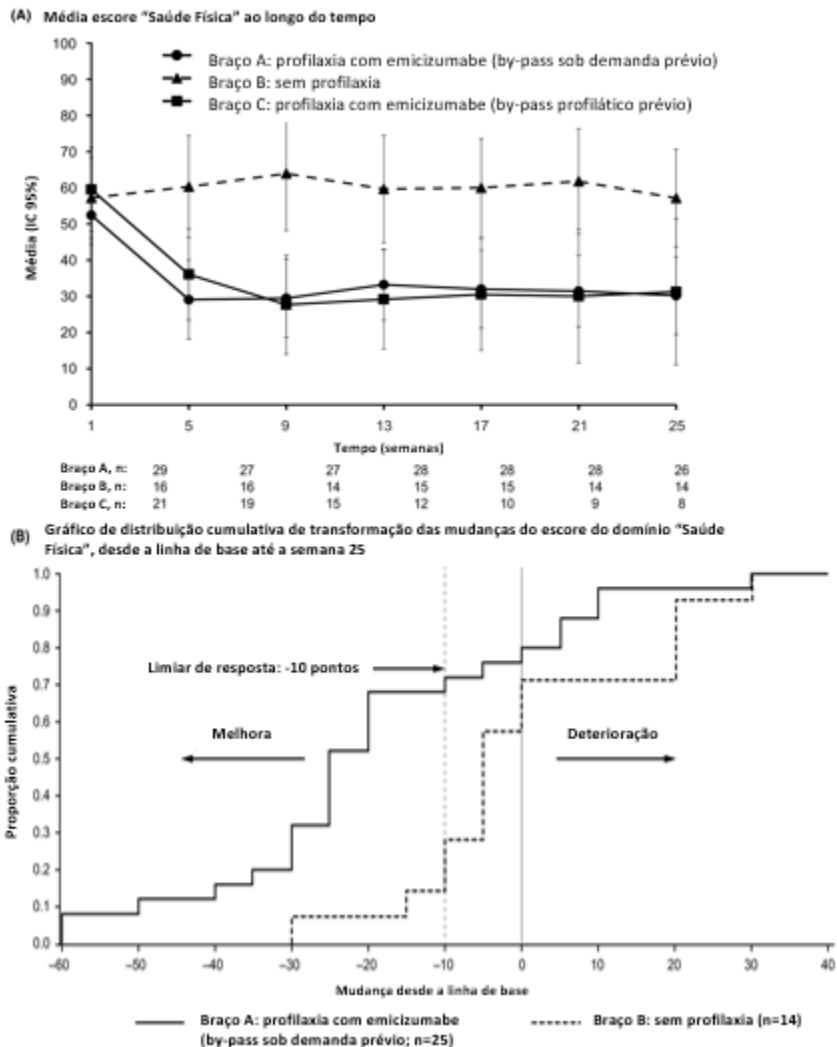
médios ajustados entre o grupo de profilaxia com emicizumabe (braço A) e sem profilaxia (braço B) na semana 25 foi estatisticamente significativa a favor do grupo com emicizumabe, tanto para o escore “Total” ( $\Delta = 14.01$ ; 95% CI: 5.56, 22.45;  $P = 0.0019$ ) (Figura 11) como para o domínio “Saúde Física” ( $\Delta = 21.55$ ; 95% CI: 7.89, 35.22;  $P = 0.0029$ ) (Figura 12).

**Figura 11 - Escore “Total” do questionário Haem-A-QoL (adultos).**



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.

Figura 12 - Escores do domínio de “Saúde Física” no questionário Haem-Q-QoL (adultos).



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.

Ao longo do estudo, uma maior proporção de pacientes nos grupos de profilaxia com emicizumabe (braços A e C) alcançaram uma melhora superior aos limiares de resposta dos escores nos domínios “Total” (-7 pontos) e “Saúde Física” (-10 pontos), em comparação ao grupo sem profilaxia (braço B). Nos gráficos de distribuição cumulativa até a semana 25, tanto no “Total” como “Saúde Física”, apresentou-se uma clara separação entre os grupos A e B em todos os níveis potenciais de mudança (Figura 11 e Figura 12).

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 (Tabela 17). Não houve mudanças notáveis no grupo sem profilaxia (braço B) nos escores “Total” ou outros domínios, em nenhum momento do estudo.

**Tabela 17 - Efeito da profilaxia com emicizumabe na qualidade de vida relacionada à hemofilia, em adultos. Mudança média da linha de base para a semana 25 nos domínios do Haem-A-QoL e escores totais.**

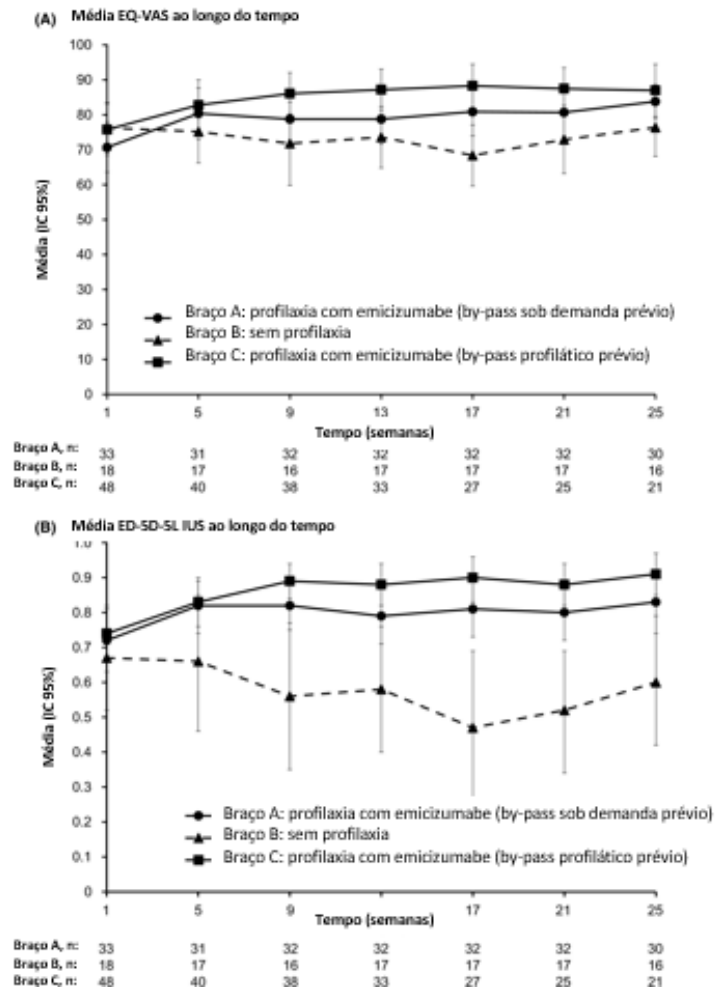
Domínio	Previamente em by-pass sob demanda		Previamente em by-pass profilático
	Braço A: Profilaxia com emicizumabe, n=25 <sup>b</sup> Média Δ (IC 95%)	Braço B: Sem profilaxia, n=14 <sup>b</sup> Média Δ (IC 95%)	Braço C: Profilaxia com emicizumabe, n=8 <sup>b</sup> Média Δ (IC 95%)
Saúde Física <sup>c</sup>	-19.8 (-28.8, -10.8)	0.4 (-9.2, 9.9)	-15.0 (-36.2, 6.2)
Sentimentos	-14.8 (-25.9, -3.6)	6.7 (-1.2, 14.6)	-14.1 (-35.1, 7.0)
Visão de si mesmo	-12.2 (-19.9, -4.6)	2.5 (-6.0, 11.0)	-6.3 (-21.0, -8.5)
Esportes & Lazer <sup>c,d</sup>	-9.8 (-21.6, 2.0)	2.1 (-5.7, 9.8)	-40.8 (-115.6, 33.9)
Trabalho & Escola <sup>d</sup>	-13.1 (-20.8, -5.3)	8.3 (-9.8, 26.5)	-21.9 (-46.3, 2.6)
Lidando com a Hemofilia	-4.0 (-11.7, 3.7)	8.3 (-2.0, 18.7)	-20.8 (-35.7, -5.9)
Tratamento	-9.3 (-16.5, -2.0)	2.2 (-4.6, 9.1)	-24.6 (-50.1, 0.9)
Futuro	-13.8 (-23.6, -4.0)	-2.5 (-15.3, 10.3)	-17.5 (-36.1, 1.1)
Planejamento familiar <sup>d</sup>	10.9 (-4.6, 26.3)	-3.1 (-16.5, 10.3)	-43.8 (NE) <sup>e</sup>
Parceria & Sexualidade	-2.3 (-12.6, 8.0)	3.6 (-5.4, 12.6)	-6.3 (-17.3, 4.8)
Escore total <sup>e</sup>	-10.7 (-16.5, -4.8)	2.5 (-2.5, 7.4)	-16.4 (-33.4, 0.6)

a. Escala varia de 0 (sem prejuízo) a 100 (alto prejuízo); valores negativos indicam uma melhoria em relação à linha de base. b. Incluí apenas aqueles participantes com resultados na linha de base (início) e na semana 25. c. Limiares de resposta definidos para “Saúde Física” (-10), “Esportes e Lazer” (-10) e pontuação “Total” (-7). d. Os participantes puderam escolher “não aplicável” para esses domínios. O número de participantes com resultados tanto na linha de base quanto na semana 25 nos braços A, B e C, respectivamente, foi de 15, 11 e 3 para “Esportes e Lazer”, 9, 8 e 1 para “Planejamento Familiar” e 15, 9 e 6 para “Trabalho e Escola”. e. Apenas 1 participante teve resultados tanto na linha de base quanto na semana 25. Adaptado de Oldenburg et al, 2018

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 braços 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 (Figura 4). No grupo sem profilaxia (braço B), os escores dos questionários ficaram próximos a linha de base ou diminuíram levemente durante o estudo.

Figura 13 - Estados de saúde mensurados pelos questionários EQ-5D-5L e EQ-VAS (utilidades).



Estados de saúde mensurados pelos questionários EQ-5D-5L e EQ-VAS (utilidades). No EQ-VAS, os escores foram de 0 (pior imaginável) a 100 (melhor imaginável). Para as utilidades, os escores foram de -0.594 (problemas extremos em todas as dimensões) a 1 (nenhum problema em todas as dimensões). A- Média EQ-VAS ao longo do tempo. B- Média ED-5D-5L IUS ao longo do tempo. Adaptado de Oldenburg et al, 2018.

Entre os participantes previamente tratados com *by-pass* sob demanda, a diferença dos escores médios ajustados entre o grupo de profilaxia com emicizumabe (braço 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 (braços A e C) do que no grupo sem profilaxia (braço B) alcançaram uma melhora excedendo os limiares.

A média (IC 95%) do número de dias hospitalizados foi de 1,9 (0,0, 5,1) para pacientes em profilaxia com emicizumabe (braço A), 4,2 (0,0, 8,9) sem profilaxia (braço B) e 0,7 (0,0, 1,5) para pacientes em profilaxia com emicizumabe, previamente tratados com *by-pass* profilático (braço C).

Essa análise do HAVEN 1 demonstra que as reduções substanciais dos sangramentos observadas na profilaxia com emicizumabe foram acompanhadas por melhorias significativas no dia a dia dos pacientes com inibidores. As melhorias nos questionários de qualidade de vida específicos para hemofilia e estado geral de saúde foram evidentes desde a primeira avaliação após o início do tratamento e mantidas durante todo o estudo. Melhorias observadas no Haem-A-QoL, nos domínios “Trabalho & Escola” e “Esportes e Lazer” e no Haemo-QoL SL, no domínio “Esportes & Escola”, assim como as baixas taxas de hospitalização e absenteísmo no trabalho ou escola, sugerem uma melhora geral do paciente na capacidade de envolvimento nas atividades do dia a dia.

É importante ressaltar que as melhorias entre os participantes tratados anteriormente com *by-pass* profiláticos espelharam as melhorias observadas nos participantes previamente em *by-pass* sob demanda. Esses achados sugerem que a profilaxia com emicizumabe pode ajudar a atender às necessidades dos pacientes com hemofilia A com inibidores de uma profilaxia eficaz e menos onerosa.

## Análise da qualidade dos estudos selecionados

**Tabela 18- Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados**

<b>Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos</b>		<b>Oldenburg et al, 2017</b>	<b>Oldenburg et al, 2019</b>
<b>Seção I – Validade interna</b>			
<b>1.1</b>	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S
<b>1.2</b>	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S
<b>1.3</b>	Houve sigilo da alocação?	N	N
<b>1.4</b>	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	N	N
<b>1.5</b>	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S
<b>1.6</b>	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S
<b>1.7</b>	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S
<b>1.8</b>	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
<b>1.9</b>	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	N	N
<b>1.10</b>	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>			
<b>2.1</b>	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
<b>2.2</b>	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
<b>2.3</b>	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

**Tabela 19- Qualidade da evidência do estudo incluído**

<b>Classificação</b>	<b>Oldenburg et al, 2017 (13)</b>	<b>Oldenburg et al, 2018 (14)</b>
<b>Nível de evidência</b>	1B	1B
<b>Grau de recomendação</b>	A	A

**Evidências adicionais**

Nessa revisão foram apresentados apenas estudos publicados na íntegra que reportaram a eficácia e segurança do HEMCIBRA® (emicizumabe) para a profilaxia de pacientes com hemofilia e inibidores, conforme indicado na bula brasileira do produto. Entretanto, algumas atualizações recentes foram publicadas apenas em formato de resumo e estão descritas a seguir.

**Mancuso *et al.* (2017) (HAVEN 1 – atualização) (50)**

Mancuso e colaboradores realizaram uma publicação com dados atualizados do estudo HAVEN 1 a fim de avaliar a eficácia e segurança do HEMCIBRA® (emicizumabe) em pacientes com hemofilia A e inibidores em um seguimento de seis meses adicionais após a primeira análise (50).

Um total de 112 pacientes foram incluídos nessa análise de extensão. A mediana de exposição ao HEMCIBRA® (emicizumabe) foi de 40,9 (0,1-74,3) semanas. As taxas de sangramentos tratados para os grupos foram de 2,4 (grupo A), 1,0 (grupo B), 3,6 (grupo C) e 2,9 (grupo D). Os desfechos relacionados a sangramentos estão demonstrados na Tabela 20. Os resultados de qualidade de vida observados na primeira análise do HAVEN 1 mostraram-se sustentáveis nesta atualização com um tempo de acompanhamento maior dos pacientes.



Tabela 20 - Desfechos relacionados a sangramentos em ambos braços do estudo. Adaptado de Mancuso et al. (2017)

	<b>A: profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) (uso anterior de <i>by-pass</i> sob demanda) (n = 35)</b>	<b>B: profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) (após 24 semanas apenas com <i>by-pass</i> sob demanda) (n = 17)</b>	<b>C: profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) (uso anterior de <i>by-pass</i> em profilaxia) (n = 49)</b>	<b>D: profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) (uso anterior de <i>by-pass</i>) (n = 11)</b>
<b>Duração da análise de eficácia (semanas), mediana (intervalo)</b>	54,71 (0,1–74,3)	33,14 (4,3-42,3)	42,29 (24,0-70,7)	29,43 (5,1-40,3)
<b>Sangramentos tratados</b>				
<b>ABR (IC 95%)</b>	2,4 (1,34; 4,30)	1,0 (0,43; 2,50)	3,6 (1,59; 7,99)	2,9 (0,65; 12,77)
<b>Mediana da ABR (IQR)</b>	0,0 (0,00; 2,32)	0,0 (0,00; 1,51)	0,0 (0,00; 2,03)	0,0 (0,00; 1,65)
<b>% pacientes com zero sangramentos (IC 95%)</b>	57,1 (39,4; 73,7)	70,6 (44,0; 89,7)	65,3 (50,4; 78,3)	72,7 (39,0; 94,0)
<b>% de pacientes com 1-3 sangramentos (IC 95%)</b>	28,6 (14,6; 46,3)	23,5 (6,8; 49,9)	22,4 (11,8; 36,6)	9,1 (0,2; 41,3)
<b>Todos os sangramentos</b>				
<b>ABR (IC 95%)</b>	4,5 (2,83; 7,06)	2,0 (1,03; 4,00)	4,7 (2,47; 9,13)	3,5 (1,12; 10,94)
<b>Mediana da ABR (IQR)</b>	2,3 (0,00; 8,07)	0,0 (0,00; 4,30)	0,0 (0,00; 3,09)	0,0 (0,00; 4,96)
<b>% pacientes com zero sangramentos (IC 95%)</b>	34,3 (19,1; 52,2)	52,9 (27,8; 77,0)	53,1 (38,3; 67,5)	63,6 (30,8; 89,91)
<b>% de pacientes com 1-3 sangramentos (IC 95%)</b>	28,6 (14,6; 46,3)	35,3 (14,2; 61,7)	24,5 (13,3; 38,9)	18,2 (2,3; 51,8)

<b>Sangramentos espontâneos tratados</b>				
<b>ABR (IC 95%)</b>	0,9 (0,51; 1,65)	0,4 (0,16; 1,16)	2,2 (0,87; 5,74)	1,7 (0,28; 10,82)
<b>Mediana da ABR (IQR)</b>	0,0 (0,00; 1,82)	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,86)	0,0 (0,00; 0,00)
<b>% pacientes com zero sangramentos (IC 95%)</b>	65,7 (47,8; 80,9)	76,5 (50,1; 93,2)	73,5 (58,9; 85,1)	81,8 (48,2; 97,7)
<b>% de pacientes com 1-3 sangramentos (IC 95%)</b>	34,3 (19,1; 52,2)	23,5 (6,8; 49,9)	20,4 (10,2; 34,3)	9,1 (0,2; 41,3)
<b>Sangramentos articulares tratados</b>				
<b>ABR (IC 95%)</b>	0,6 (0,21; 1,89)	0,4 (0,14; 1,28)	0,5 (0,18; 5,74)	1,2 (0,21; 6,58)
<b>Mediana da ABR (IQR)</b>	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,00)
<b>% pacientes com zero sangramentos (IC 95%)</b>	82,9 (66,4; 93,4)	82,4 (56,6; 96,2)	83,7 (70,3; 92,7)	81,8 (48,2; 97,7)
<b>% de pacientes com 1-3 sangramentos (IC 95%)</b>	14,3 (4,8; 30,3)	17,6 (3,8; 43,4)	12,2 (4,6; 24,8)	9,1 (0,2; 41,3)
<b>Sangramentos nas articulações-alvo tratados</b>				
<b>ABR (IC 95%)</b>	0,1 (0,02; 0,43)	0,2 (0,05; 0,87)	0,4 (0,12; 1,08)	0,8 (0,17; 3,95)
<b>Mediana da ABR (IQR)</b>	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,00)	0,0 (0,00; 0,00)
<b>% pacientes com zero sangramentos (IC 95%)</b>	94,3 (80,8; 99,3)	88,2 (63,6; 98,5)	87,8 (75,2; 95,4)	81,8 (48,2; 97,7)
<b>% de pacientes com 1-3 sangramentos (IC 95%)</b>	2,9 (0,1; 14,9)	11,8 (1,5; 3,64)	8,2 (2,3; 19,6)	18,2 (2,3; 51,8)

IC: Intervalo de confiança; IQR: Intervalo interquartil; ABR: Taxa de sangramento anualizada

Os resultados descritos na Tabela 21 mostram que em pacientes analisados na comparação individual do grupo A, a redução da taxa anualizada de sangramentos foi de 95% (RR 0,05;  $p < 0,0001$ ). Nesse grupo, a proporção de pacientes com zero sangramentos foi de 66,7% na profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) versus 8,3% no tratamento episódico com agentes *by-pass*. Em relação à comparação individual do grupo C, a redução da taxa anualizada de sangramento foi de 87% (RR 0,13;  $p < 0,0001$ ) e a porcentagem de pacientes com zero sangramentos foi de 62,5% no tratamento profilático com HEMCIBRA® (emicizumabe) e 12,5% no tratamento profilático com agentes *by-pass*.

**Tabela 21 - Desfechos relacionados a sangramentos para a profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. tratamento episódico e profilático com agentes *by-pass*. Adaptado de Mancuso et al. (2017)**

Desfecho	Grupo A (n = 24)		Grupo C (n = 24)	
	Profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe)	Tratamento episódico com <i>by-pass</i>	Profilaxia com HEMCIBRA® (emicizumabe)	Profilaxia com <i>by-pass</i>
<b>Duração da análise de eficácia (semanas), mediana (intervalo)</b>	56,29 (0,1 – 74,3)	21,14 (10,6-33,9)	55,57 (24,1-70,7)	32,14 (8,1-49,3)
<b>Sangramentos tratados</b>				
<b>Taxa de sangramento anualizada (IC 95%)</b>	1,2 (0,48; 2,81)	21,4 (15,17; 30,08)	2,1 (0,87;5,13)	15,8 (11,24; 22,22)
<b>% redução (RR), p-valor</b>	95% (0,05), $p < 0,0001$		87% (0,13), $p < 0,0001$	
<b>% pacientes com 0 sangramentos (IC 95%)</b>	66,7 (44,7; 84,4)	8,3 (1,0; 27,0)	62,5 (40,6; 81,2)	12,5 (2,7; 32,4)
<b>% pacientes com 1-3 sangramentos</b>	29,2 (12,6; 51,1)	25,0 (9,8; 46,7)	25,0 (9,8; 46,7)	16,7 (4,7; 37,4)
<b>Todos os sangramentos</b>				
<b>Taxa de sangramento (IC 95%)</b>	3,3 (1,66; 6,45)	37,8 (28,57; 50,09)	3,8 (1,98; 7,16)	24,6 (18,42; 32,88)

<b>% redução (RR), p-valor</b>	91% (0,09), p < 0,0001		85% (0,15), p < 0,0001	
<b>% pacientes com 0 sangramentos (IC 95%)</b>	45,8 (25,6; 67,2)	0 (0,0; 14,2)	41,7 (22,1; 63,4)	0 (0,0; 14,2)
<b>% pacientes com 1- 3 sangramentos</b>	29,2 (12,6; 51,1)	4,2 (0,1; 21,1)	25,0 (9,8; 46,7)	16,7 (4,7; 37,4)

IC: Intervalo de confiança; IQR: Intervalo interquartil; RR: Razão de Risco

Em relação aos desfechos de segurança, os autores relataram que não houve novos eventos adversos que resultaram em descontinuação do tratamento e também não houve novos eventos trombóticos ou de microangiopatia trombótica após a orientação de se realizar o ajuste de dose de CCPa para até 100 UI/kg em 24h em caso de necessidade de tratamento de sangramento.

Os resultados desse estudo reforçam os achados da primeira análise do HAVEN 1 evidenciando que as melhoras em relação aos desfechos de sangramentos e qualidade de vida na profilaxia com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) são consistentes após aproximadamente seis meses de seguimento adicional.

### **Young et al. (2018) (HAVEN 2) (51)**

Young e colaboradores apresentaram a análise primária do estudo pediátrico de emicizumabe, incluindo análises dos regimes posológicos semanal (QW), bi-semanal (Q2W) e mensal (Q4W).

O estudo HAVEN 2 é um estudo clínico, multicêntrico, aberto de fase III que incluiu pacientes com hemofilia A com inibidores com <12 anos (ou 12-17 anos, se <40kg) previamente tratados com agentes *by-pass* sob demanda ou profilático para receber profilaxia com emicizumabe por ≥ 52 semanas. Uma dose de ataque de 3mg / kg de emicizumabe foi administrada uma vez por semana por 4 semanas seguida por uma dose de manutenção de 1,5mg / kg QW, 3mg / kg Q2W ou 6mg / kg Q4W (dose cumulativa idêntica para todos os esquemas). As análises de eficácia incluíram taxas de sangramento anualizadas (ABRs) para todos os desfechos de sangramento e uma comparação individual com ABR proveniente do uso anterior de agentes *by-pass* avaliado durante estudo prospectivo não intervencionista (NIS; NCT02476942). As avaliações de segurança incluíram registros de eventos adversos (EAs) e EAs graves (EAS).

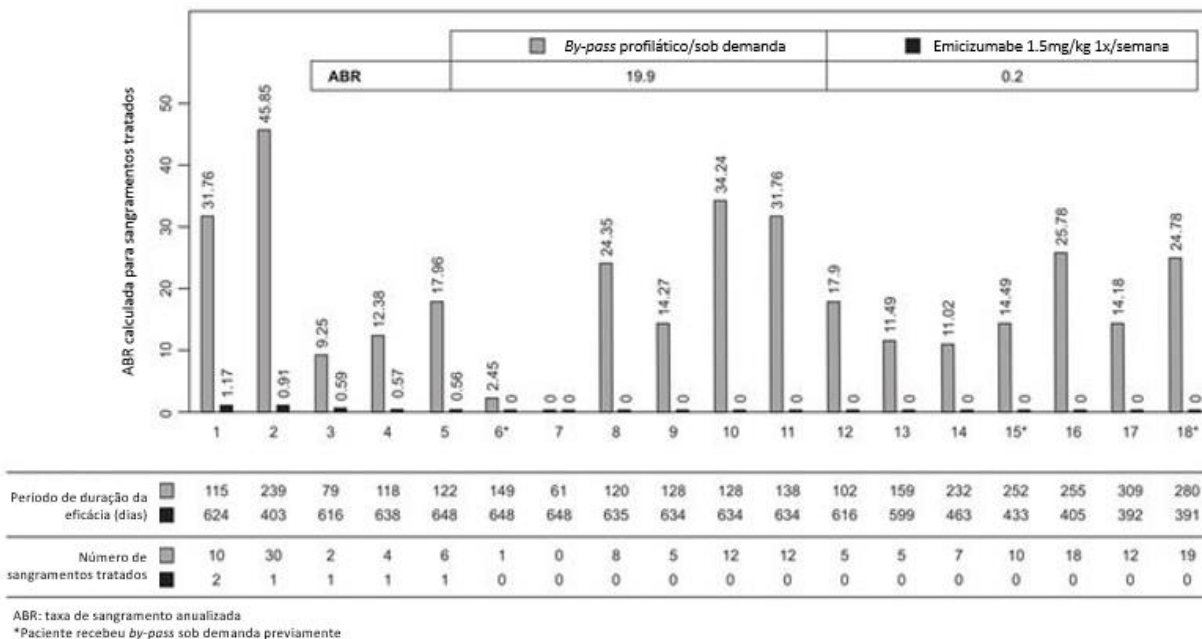
Oitenta e oito pacientes foram incluídos (n = 68 QW; n = 10 Q2W; n = 10 Q4W), dos quais 18 tinham idade ≤ 2 anos. No cut-off (30 de abril de 2018), a exposição mediana (intervalo) de emicizumabe para cada coorte foi de 57,2 (17,1-92,1), 20,1 (18,1-24,1) e 18,1 (8,1-24,1) semanas, respectivamente; 59 pacientes na coorte QW completaram 52 semanas de estudo.

A taxa anualizada de sangramentos tratados em pacientes com idade <12 anos foi de 0,3 (0,17-0,50), 0,2 (0,03-1,72) e 2,2 (0,69-6,81), respectivamente nas coortes QW, Q2W e Q4W. A proporção de pacientes que atingiu zero sangramentos tratados foi 50/65 (76,9%), 9/10 (90,0%) e 6/10 (60,0%) pacientes, respectivamente. Em todas as coortes, todos os pacientes apresentaram ≤ 3 sangramentos tratados (Tabela 22).

**Tabela 22 - Análise de eficácia em pacientes < 12 anos**

	Emicizumabe		
	1.5 mg/kg 1x/sem N=65	3 mg/kg a cada 2 semanas N=10	6mg/kg a cada 4 semanas N=10
<b>Sangramentos tratados</b>			
ABR, baseada no modelo (IC 95%)	0.3 (0.17–0.50)	0.2 (0.03–1.72)	2.2 (0.69–6.81)
ABR mediana, calculada (IQR)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–3.26)
Zero sangramentos, n (%)	50 (76.9)	9 (90.0)	6 (60.0)
[IC 95%]	[64.8–86.5]	[55.5–99.7]	[26.2–87.8]
0-3 sangramentos, n (%)	65 (100)	10 (100)	10 (100)
[IC 95%]	[94.5–100]	[69.2–100]	[69.2–100]
<b>Todos os sangramentos</b>			
ABR, baseada no modelo (IC 95%)	3.2 (1.94–5.22)	1.5 (0.62–3.40)	3.8 (1.42–10.11)
ABR mediana, calculada (IQR)	0.6 (0.00–2.92)	0.0 (0.00–2.81)	1.6 (0.00–4.84)
Zero sangramentos, n (%)	32 (49.2)	6 (60.0)	5 (50.0)
[IC 95%]	[36.6–61.9]	[26.2–87.8]	[18.7–81.3]
0-3 sangramentos, n (%)	47 (72.3)	10 (100)	9 (90.0)
[IC 95%]	[59.8–82.7]	[69.2–100]	[55.5–99.7]
<b>Sangramentos espontâneos tratados</b>			
ABR, baseada no modelo (IC 95%)	0.0 (0.01–0.10)	Não estimável	0.8 (0.05–12.00)
ABR mediana, calculada (IQR)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–0.00)
Zero sangramentos, n (%)	63 (96.9)	10 (100)	9 (90.0)
[IC 95%]	[89.3–99.6]	[69.2–100]	[55.5–99.7]
0-3 sangramentos, n (%)	65 (100)	10 (100)	10 (100)
[IC 95%]	[94.5–100]	[69.2–100]	[69.2–100]
<b>Sangramentos articulares tratados</b>			
ABR, baseada no modelo (IC 95%)	0.2 (0.08–0.29)	0.2 (0.03–1.72)	1.7 (0.60–4.89)
ABR mediana, calculada (IQR)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–3.26)
Zero sangramentos, n (%)	55 (84.6)	9 (90.0)	6 (60.0)
[IC 95%]	[73.5–92.4]	[55.5–99.7]	[26.2–87.4]
0-3 sangramentos, n (%)	65 (100)	10 (100)	10 (100)
[IC 95%]	[94.5–100]	[69.2–100]	[69.2–100]
<b>Sangramentos nas articulações alvo tratados</b>			
ABR, baseada no modelo (IC 95%)	Não estimável	0.2 (0.03–1.72)	0.5 (0.05–5.88)
ABR mediana, calculada (IQR)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–0.00)	0.0 (0.00–0.00)
Zero sangramentos, n (%)	62 (95.4)	9 (90.0)	9 (90.0)
[IC 95%]	[87.1–99.0]	[55.5–99.7]	[55.5–99.7]
0-3 sangramentos, n (%)	65 (100)	10 (100)	10 (100)
[IC 95%]	[94.5–100]	[69.2–100]	[69.2–100]

**Figura 14 - Comparação individual de ABR (taxa anualizada de sangramentos tratados) com emicizumabe em profilaxia versus tratamento prévio com by-pass em pacientes < 12 anos**



ABR: taxa anualizada de sangramentos, IC: intervalo de confiança, QW: dose semanal, Q2W: dose bi-semanal; Q4W: dose mensal. \*Uma dose de ataque de 3 mg/kg foi administrada uma vez por semana nas primeiras 4 semanas seguida pelas doses de manutenção listadas. Adaptado de Oldenburg et al. 2018

Uma comparação individual de 18 pacientes com idade <12 anos na coorte QW que haviam participado do estudo prospectivo não intervencionista (n = 15 – *by-pass* em profilaxia e n = 3 - *by-pass* sob demanda) mostrou um risco reduzido de 99% (95% CI: 97,7-99,4) na taxa anualizada de sangramentos tratados com emicizumabe em comparação ao uso anterior de *by-pass* (Figura 14).

O emicizumabe foi seguro e bem tolerado. Não ocorreram eventos ou mortes por microangiopatia tromboembólica ou trombótica. Os EAs mais comuns foram nasofaringite (37,5%), reação no local da aplicação (29,5%), piréxia (23,9%), infecção do trato respiratório superior (23,9%), e tosse (23,9%). 17 pacientes experimentaram 21 EAS. Quatro pacientes testaram positivos para anticorpos antidrogas (ADA).

O HAVEN 2 é o maior estudo prospectivo em pacientes pediátricos com hemofilia A com inibidores até o momento e demonstra que a profilaxia com emicizumabe é bem tolerada e pode prevenir ou reduzir substancialmente o sangramento nessa população. A eficácia significativa e a farmacocinética foram mantidas com doses menos frequentes, sem novos sinais de segurança, sugerindo o potencial de redução da carga de tratamento na população pediátrica. Além disso, os resultados sugerem que a profilaxia com emicizumabe pode oferecer um novo e efetivo tratamento

para a hemofilia que também é mais conveniente e menos invasivo e pode oferecer o potencial para regimes de tratamento flexíveis com base nas necessidades do paciente.

## RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Em 2018, HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o registro de número 1.0100.0667 para o tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores. (52).

Em 2017, o *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no tratamento de adultos e crianças com hemofilia A e inibidores (63). Em 2018, estendeu a indicação para incluir adultos e crianças com hemofilia A sem inibidores do FVIII.

Em 2018, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores (64). Em 2019, estendeu a indicação para incluir pacientes com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII.

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de regulação e de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que recomendassem o uso de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) nas seguintes bases:

- *Therapeutic Goods Administration* (TGA) (65): HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é indicado para a profilaxia de rotina, para prevenir ou reduzir a frequência de sangramentos, em adultos e crianças com hemofilia A (deficiência congênita do FVIII) com ou sem inibidores do FVIII.
- *National Health Service England* (NHS England) (66): HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é financiado para prevenir ou reduzir a frequência de sangramentos em pacientes com hemofilia A com inibidores do FVIII. A política de financiamento de emicizumabe foi preparada para o NHS England pelo departamento de Serviços Especializados do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).



## **AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **Objetivo**

Realizar uma análise de custo-utilidade de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no tratamento da hemofilia A em pacientes com inibidores. A opção por uma análise de custo-utilidade se baseia na superioridade de eficácia do emicizumabe demonstrada no estudo HAVEN 1.

### **População alvo**

A população de interesse deste estudo é caracterizada por pacientes com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) com inibidores do fator VIII. 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 (3). Este estudo de avaliação econômica considerou para análise 100% da população como sendo do sexo masculino.

### **Intervenção**

Tratamento profilático com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe).

### **Comparadores**

Conforme o racional proposto na seção de Descrição das Tecnologias Alternativas, os comparadores usados neste modelo de custo-utilidade são os tratamentos indicados para a prevenção e/ou controle de sangramentos, ou seja, agentes *by-pass*, como CCPa e rFVIIa, em uso sob demanda ou profilático.

- Agentes *by-pass* em tratamento sob demanda.
- Agentes *by-pass* em tratamento profilático.

### **Perspectiva, horizonte de análise e taxa de desconto**

Esta avaliação econômica adotou a perspectiva do SUS, e assim considerou os custos médicos diretos com tratamento, eventos adversos e hospitalizações relacionadas à doença. O estudo considera o período de 75 anos (*lifetime*) como horizonte temporal de análise com idade inicial média de 2 anos. Uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e desfechos foi aplicada no modelo, como preconizado pelo Ministério da Saúde (53).

## **Desfechos considerados**

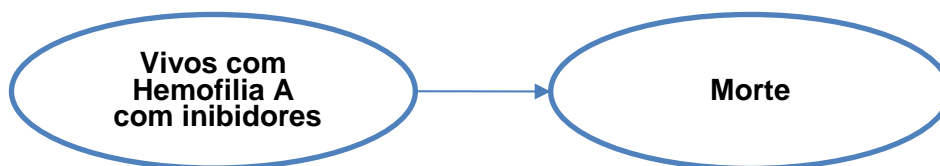
Os desfechos de saúde considerados foram:

- QALY – anos de vida ajustados pela qualidade
- Número de sangramentos

## **Estrutura do modelo**

Devido à cronicidade da doença, um modelo probabilístico de Markov foi desenvolvido no Microsoft Excel®, com transição entre dois estados de saúde e considera 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) e Knight *et al.* (2003), em que os pacientes transitam entre os estados de saúde: 1. Vivo com hemofilia A com inibidores; e 2. Morte (54,55). A Figura 15 apresenta o modelo de Markov.

**Figura 15 – Estados de saúde do modelo de Markov**



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 (54-56)

## **Tempo de duração do tratamento**

O tratamento hemostático é administrado durante todo o horizonte temporal. O modelo assume que não há interrupção ou troca do tratamento, sendo uma premissa conservadora e forma de se evitar que os custos diretos com medicamentos sejam subestimados na análise.

### **Parâmetros clínicos e qualidade de vida**

Os parâmetros clínicos utilizados para a construção do modelo para análise de custo-utilidade são provenientes dos estudos clínicos HAVEN 1 e HAVEN 2, baseados na população com intenção de tratar (13-14, 51).

No estudo HAVEN 1 em pacientes > 12 anos, o desfecho primário foi a taxa anualizada de sangramentos tratados. A profilaxia com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) resultou em uma redução de 87% na taxa anualizada de sangramentos tratados, estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), sendo 2,9 para HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) vs. 23,3 para agentes *by-pass* sob demanda. Na comparação individual, HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) demonstrou 79% de redução na taxa anualizada de sangramentos, com 3,3 no braço C vs. 15,7 para agentes *by-pass* utilizados em profilaxia. (13) No estudo HAVEN 2, em pacientes < 12 anos o desfecho primário foi a taxa anualizada de sangramentos tratados, sendo 0,3 para profilaxia com emicizumabe (51).

### **Mortalidade**

A abordagem para modelar a mortalidade por todas as causas baseia-se nos achados de Darby *et al.* (2007), que identificaram uma diferença de mortalidade entre pacientes graves e pacientes leves/moderados. Darby *et al.* (2007) 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. Com isso, assume-se que a gravidade da hemofilia, considerando a taxa de sangramento, é fator relacionado à taxa de mortalidade (57).

Seguindo a mesma abordagem de Farrugia *et al.* (2013), este modelo de custo-utilidade aplica a taxa de mortalidade padronizada de 2,69 aos pacientes em tratamento sob demanda, pois supõe-se que eles tenham uma característica de taxa de sangramento de pacientes graves. Por outro lado, o modelo assume a taxa de mortalidade padronizada de 1,19 aos pacientes em tratamento com profilaxia, pois supõe-se que eles tenham uma característica de taxa de sangramento de pacientes leve/moderada. (54).

### **Artroplastia e hospitalização**

O risco de artroplastia ou cirurgia ortopédica é considerado no modelo conforme apresentado por outros modelos econômicos em hemofilia publicados anteriormente (54,55) Neste estudo, assumiu-se que os pacientes tratados com terapia sob demanda são submetidos a duas artroplastias, em média, durante o período de vida. Enquanto para os pacientes com um regime de profilaxia 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.

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. A Tabela 23 apresenta o número de hospitalização por ano.

**Tabela 23 - Número de dias em hospitalizações**

<b>Tratamento</b>	<b>Dias de hospitalização (anual)</b>	<b>Intervalo de Confiança 95%</b>
HEMCIBRA <sup>®</sup> (emicizumabe)	4,1	0,0 - 11,1
Agentes de <i>by-pass</i> em tratamento profilático	9,8	2,6 – 16,9
Agentes de <i>by-pass</i> em tratamento sob demanda	9,1	0,0 – 19,3

#### **Qualidade de vida relacionada a saúde**

Os resultados de qualidade de vida são provenientes dos scores de EQ-5D-5L do estudo clínico HAVEN 1. 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 HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) apresentaram maiores índices de utilidade versus o *baseline*, atingindo 0,81 (13). Para estimativa do índice de utilidade de pacientes que recebiam tratamento de agente *by-pass* profilático, se recorreu ao índice reportado pelos 24 pacientes do estudo não intervencionista (incluídos no braço C do estudo HAVEN 1) no momento logo antes do início da profilaxia com HEMCIBRA<sup>®</sup> (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 (57).

## Uso de recursos em saúde e Custos

### Custo de tratamento

O modelo admite que todos os pacientes iniciam o tratamento medicamentoso no ciclo 0 e permaneceram em tratamento até a morte. Assim, os tratamentos são administrados durante todo o horizonte temporal, e não são consideradas interrupções, trocas ou descontinuação do tratamento.

A dose para cada tratamento foi obtida do "Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos – Hemofilia Congênita e Inibidor" (58) e do estudo HAVEN 1 (13). A proporção de pacientes em cada agente *by-pass* foi calculada com base nos dados de consumo destes medicamentos segundo o Perfil de coagulopatias 2016 (3). A Tabela 24 descreve as doses para HEMCIBRA® (emicizumabe), concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa).

**Tabela 24 - 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 <i>by-pass</i>- 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 <i>by-pass</i> – profilático</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	Semanal
Dose de manutenção semanal (mg/Kg)	-	1.5	Semanal
<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

CCPa: complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIa: concentrado de fator VII ativado recombinante

Os dados de dosagem dos medicamentos foram baseados em bula (12) e nos manuais disponibilizados pelo Ministério da Saúde (4,58), conforme Tabela 25.

**Tabela 25 – 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)
HEMCIBRA® (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 (HEMCIBRA®) foi definido como R\$162,99 por miligrama (mg) sem impostos. Tal preço é proposto para oferecer ao Ministério da Saúde paridade de preço na aquisição de HEMCIBRA® (emicizumabe) versus agentes *by-pass*, baseado no custo médio anual do manejo de um paciente com hemofilia A e inibidores, considerando-se a conduta clínica atual (uso de agente de *by-pass* e IT).

Já os preços para aquisição de agentes de *by-pass*, sendo rFVIIa e aPCC, foram obtidos por meio dos valores de negociação mais recente entre o governo federal e fabricantes, publicados no Diário Oficial da União. Assim, para os preços do comparador foram utilizados os valores pagos nas últimas licitações de 2018 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). A Tabela 26 resume os preços por unidade para cada medicamento.

**Tabela 26 - Preço por unidade**

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

Fonte: Diário Oficial da União

Para o cálculo do custo por tratamento é necessário conhecer o peso médio (kg) por idade para a população alvo. O modelo considera o peso corporal por idade segundo dados do IBGE. A Tabela 27, mostra a mediana de peso por idade para população masculina brasileira para o ano de 2009.

**Tabela 27 - Mediana de peso (kg) por idade para o sexo masculino**

<b>Idade</b>	<b>Mediana de peso (Quilogramas)</b>	<b>Proporção de pacientes nesta faixa etária</b>
Menos de 1 ano	8,10	0,28%
1 ano	11,50	1,30%
2 anos	13,90	1,30%
3 anos	16,00	1,30%
4 anos	18,00	1,30%
5 anos	19,90	1,73%
6 anos	22,20	1,73%
7 anos	25,10	1,73%
8 anos	27,70	1,73%
9 anos	31,60	1,73%
10 anos	33,40	1,89%
11 anos	36,80	1,89%
12 anos	42,00	1,89%
13 anos	47,40	1,89%
14 anos	52,30	1,89%
15 anos	57,00	2,19%
16 anos	60,10	2,19%
17 anos	63,10	2,19%
18 anos	65,30	2,19%
19 anos	65,90	2,19%
20 a 24 anos	69,40	11,10%
25 a 29 anos	72,70	11,10%
30 a 34 anos	74,20	9,17%
35 a 44 anos	74,60	14,95%
45 a 54 anos	74,60	9,33%
55 a 64 anos	73,10	5,37%
65 a 74 anos	70,30	2,54%
75 anos ou mais	66,80	1,94%
Total	61,50	100,0%

Fonte: IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares (59); Perfil de Coagulopatias 2016 (3)

### **Custos de administração dos medicamentos**

Como os medicamentos são auto administrados com aplicação em domicílio, não foram considerados custos de administração.

### **Custos para tratamentos de eventos adversos**

As taxas anuais de eventos adversos foram derivadas do HAVEN 1 e do NIS (profilaxia de agentes de *by-pass*). Todos os EAs grau 3 e 4 estão incluídos no modelo. As taxas são consideradas constantes enquanto o paciente está recebendo tratamento, ou seja, ao longo de todo o horizonte de tempo do modelo. Os custos consideram o valor médio de AIH por procedimento para o ano de 2018. A Tabela 28 mostra os valores para de cada evento adversos considerados.

**Tabela 28 – Valores de eventos adversos.**

<b>Evento adverso</b>	<b>Descrição do procedimento utilizado</b>	<b>Valor médio AIH (R\$)</b>
Apendicite	0407020039 APENDICECTOMIA	604,00
Síndrome compartimental	0406020167 FASCIOTOMIA P/ DESCOMPRESSAO - Abertura cirúrgica da fascia muscular de membros superiores ou inferiores para alívio de síndrome compartimental.	1.604,42
Infecções relacionadas a cateter de acesso venoso	0303080094 TRATAMENTO DE OUTRAS AFECÇÕES DA PELE E DO TECIDO SUBCUTANEO	394,27
Sepse	0303010037 TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS BACTERIANAS	2.891,81
Anemia por deficiência de ferro	0303020059 TRATAMENTO DE ANEMIAS NUTRICIONAIS Anemia por deficiência de ferro secundária à perda de sangue (crônica)	403,68
Pneumonia	0303140151 TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)	1.026,96
Necrose de pele	0415040035 DEBRIDAMENTO DE ULCERA / DE TECIDOS DESVITALIZADOS	1.154,68
Hemorragia subdural	0403010306 TRATAMENTO CIRURGICO DE HEMATOMA SUBDURAL AGUDO	4.939,77
Microangiopatia trombolítica	0303060247 TRATAMENTO DE OUTRAS VASCULOPATIAS	572,05
Infecção do trato urinário	0303150050 TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DO APARELHO URINARIO	380,63

Fonte: DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, considerando valores médios de AIH de Janeiro de 2018 até Dezembro de 2018 (60).



### **Custos de artroplastia e hospitalizações**

Os custos com artroplastias e hospitalizações foram coletas do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e da tabela SIGTAP. O custo de artroplastia considerou o valor médio para AIH para o procedimento 04.08.05.006-3 - Artroplastia total primaria do joelho, com valor de R\$ 4.322,22. Para o valor de hospitalização foi considerado a tabela SIGTAP para procedimento 03.03.02.007-5 - Tratamento de Hemofilias, com valor de R\$ 2.269,10.

### **Análise de sensibilidade probabilística**

Para avaliar a influência da variabilidade e incerteza dos parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística com mil simulações, conforme recomendações de Briggs, Claxton, & Sculpher (2008) (61). As seguintes distribuições aplicadas às variáveis do modelo:

- 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.

Nenhuma distribuição foi aplicada ao custo dos medicamentos do estudo, uma vez que estes são parâmetros determinados.

### **Resultados**

O tratamento profilático com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) apresentou redução de 272,6 episódios de sangramento comparado ao uso de agentes de *by-pass* em profilaxia e redução de 404,7 episódios comparado ao uso de *by-pass* sob demanda. Além disso, o uso de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) também foi associado a um ganho de 3,7 QALYs comparado a ambos usos dos agentes *by-pass* (Tabela 29).

**Tabela 29 – Resultados de anos de vida, qualidade de vida e total de sangramentos tratados por opção de tratamento**

<b>Parâmetro</b>	<b>HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe)</b>	<b>Agentes <i>by-pass</i> em profilaxia</b>	<b>Agentes <i>by-pass</i> sob demanda</b>	<b>Hemcibra<sup>®</sup> (emicizumabe) vs. <i>by-pass</i> em profilaxia</b>	<b>HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) vs. Agentes <i>by-pass</i> sob demanda</b>
Total de anos de vida	19,7	19,7	18,9	<b>0,0</b>	<b>0,8</b>
Total de QALYs	16,0	12,2	12,3	<b>3,7</b>	<b>3,7</b>
Total de sangramentos tratados	37,0	309,6	441,7	<b>-272,6</b>	<b>-404,7</b>

QALYs: anos de vida ajustados à qualidade

O custo total para o período de vida analisado foi de R\$ 14.166.614,64 para tratamento profilático com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe), R\$22.026.157,15 para a agentes *by-pass* em tratamento profilático e R\$12.207.613,31 para agentes *by-pass* sob demanda. Portanto, o uso de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) representou uma redução de aproximadamente R\$ 7,8 milhões e custo incremental de R\$ 1,9 milhão comparado aos agentes de *by-pass* em profilaxia e sob demanda, respectivamente (Tabela 30).

Tabela 30 - Resultados de custo e custo incremental por tratamento

Resultados de custos	HEMCIBRA® (emicizumabe)	Agentes <i>by-pass</i> em profilaxia	Agentes <i>by-pass</i> sob demanda	HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. <i>by-pass</i> em profilaxia	HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. <i>by-pass</i> sob demanda
HEMCIBRA® (emicizumabe)	R\$ 13.185.358,51	-	-	R\$ 13.185.358,51	R\$ 13.185.358,51
Profilaxia	-	R\$ 13.161.007,37	-	-R\$ 13.161.007,37	-
Sob demanda	-	-	-	-	-R\$ 11.804.016,60
Custo de sangramento	R\$ 862.334,32	R\$ 8.424.995,10	R\$ 11.804.016,60	-R\$ 7.562.660,77	-R\$ 10.941.682,28
Custo de hospitalização	R\$ 116.321,53	R\$ 436.205,73	R\$ 391.404,20	-R\$ 319.884,20	-R\$ 275.082,67
Manejo de Eventos adversos	R\$ 2.600,28	R\$ 3.948,96	R\$ 10.099,04	-R\$ 1.348,68	-R\$ 7.498,76
Custo de Artroplastia	-	-	R\$ 2.093,47	-	-R\$ 2.093,47
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 14.166.614,64</b>	<b>R\$ 22.026.157,15</b>	<b>R\$ 12.207.613,31</b>	<b>-R\$ 7.859.542,51</b>	<b>R\$ 1.959.001,33</b>

Em termos de QALY, o HEMCIBRA® (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 *by-pass* em profilaxia. Em relação ao 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 31).

Em termos de sangramentos evitados, o HEMCIBRA® (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 31).

**Tabela 31 - Custo efetividade incremental**

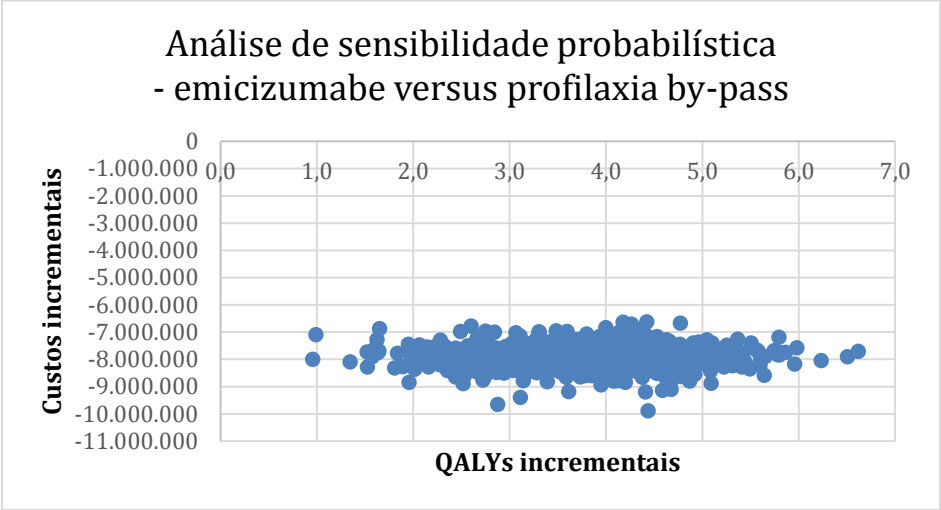
<b>Resultados de custos</b>	<b>HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. <i>by-pass</i> em profilaxia</b>	<b>HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. Agentes <i>by-pass</i> sob demanda</b>
<b>Custo por QALY ganho</b>	Dominante	R\$ 532.948,00
<b>Economia por sangramento evitado</b>	Dominante	R\$ 4.841,00

QALY: anos de vida ajustados à qualidade.

**Análise de sensibilidade probabilística**

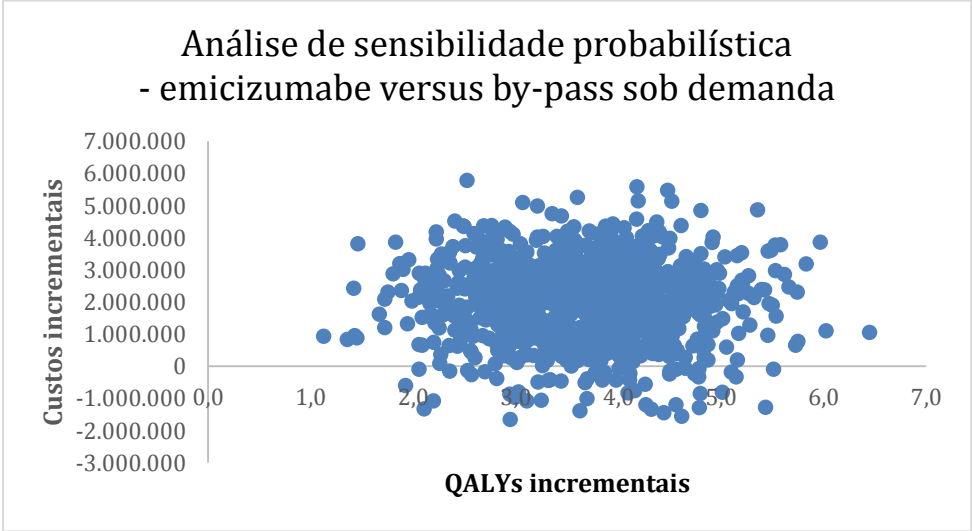
O HEMCIBRA® (emicizumabe) foi dominante (maior efetividade (QALY) e menor custo), comparado à profilaxia com agentes de *by-pass* em todas as 1.000 simulações realizadas (Figura 16).

**Figura 16 – Análise de Sensibilidade Probabilística: HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. agentes *by-pass* em profilaxia**



Já para o cenário com os agentes de *by-pass* sob demanda, o HEMCIBRA® (emicizumabe) foi dominante em 5,3% das simulações. Em todas as demais, HEMCIBRA® (emicizumabe) apresentou maior efetividade (QALYs) e maior custo (Figura 17).

**Figura 17 - Análise de Sensibilidade Probabilística: HEMCIBRA® (emicizumabe) vs. agentes *by-pass* sob demanda**



## IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Métodos

#### População Elegível

Para a análise de impacto orçamentário foi considerada a população elegível a ser tratada pelo SUS, com base nos dados disponíveis no Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2016, publicado em 2018 (3) e projeção desta população de 2019 a 2023. O perfil de coagulopatias publica o dado de prevalência da população de pacientes com inibidor do FVIII, excluindo desta análise aqueles pacientes que estão em IT. Logo, para cálculo da população elegível ao tratamento com emicizumabe, consideramos a soma do dado de prevalência de inibidores e do número de pacientes que está em IT (3).

O impacto orçamentário foi calculado em um horizonte temporal de cinco anos, 2019 a 2023, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliações Econômicas de Tecnologia em Saúde (62). Para o ajuste de crescimento anual da população diagnosticada com hemofilia A, foram utilizadas projeções do IBGE para a população do Brasil e unidades da federação por sexo e idade: 2010-2060.

A Tabela 32 resume os parâmetros utilizados para a construção do modelo de impacto orçamentário.

**Tabela 32 - Parâmetros epidemiológicos adotados para a análise de impacto orçamentário do tratamento da Hemofilia A com inibidores no SUS.**

<b>População elegível</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
População brasileira sexo masculino	103.881.681	104.546.709	105.183.853	105.792.687	106.373.562
Número de pacientes com hemofilia A	10.338	10.404	10.467	10.528	10.585
Prevalência de pacientes com inibidores	462	417	371	325	278
Pacientes em imunotolerância	274	275	277	279	280
Número total de pacientes com inibidores (população elegível)	<b>736</b>	<b>692</b>	<b>648</b>	<b>604</b>	<b>558</b>

Consideramos plausível a diminuição da população elegível ao longo do horizonte da análise, devido ao fato da expansão do tratamento de IT nos últimos anos, cuja efetividade em tolerizar os pacientes acaba por erradicar o título de inibidor em mais pacientes ano após ano.

### **Custo de tratamento**

Para a análise, utilizou-se o preço proposto pelo demandante para a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) no valor de R\$ 162,99 por mg (sem impostos) Já para os preços do comparador foram utilizados os valores pagos nas últimas licitações, conforme citado na seção “Custo de tratamento”, tendo rFVIIa com valor de R\$ 1,96 por unidade (mcg) e o CCPa com valor de R\$ 2,09 por unidade (UI). Para o cálculo do custo anual de tratamento, utilizou-se a mediana de peso dos pacientes com hemofilia A no Brasil, conforme Tabela 27.

### **Market Share**

Para a construção dos cenários, cenário base (sem incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) e cenário com incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe), foram utilizadas as distribuições de mercado por tratamento (*market share*) baseadas em projeção do mercado, como mostram as Tabelas 33 e 34

**Tabela 33 – Market share para cenário sem a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe)**

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

**Tabela 34 - Market share para cenário com a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe)**

Tratamentos	2019	2020	2021	2022	2023
Profilaxia com emicizumabe	6%	19%	52%	64%	66%
Profilaxia com <i>by-pass</i>	33%	30%	25%	22%	20%
Sob demanda com <i>by-pass</i>	61%	51%	23%	14%	14%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## Resultados

Considerando os custos para aquisição dos medicamentos, e as distribuições de mercado ao longo de cinco anos, o resultado da análise do impacto orçamentário para cenário atual, com tratamento profilático e sob demanda com fator VII ativado e CCPa, sem a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe), mostra que o gasto para tratamento de hemofilia A com inibidores será de aproximadamente R\$ 735 milhões no ano de 2019 e R\$ 3,2 bilhões em 5 anos. A Tabela 35 apresenta os resultados para o cenário sem a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe).

**Tabela 35 – Cenário sem a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) – em R\$**

<b>Categoria de tratamento</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Total</b>
Profilaxia com <i>by-pass</i>	354.496.688	333.675.076	312.476.860	290.919.345	269.022.176	1.560.590.144
Sob demanda com <i>by-pass</i>	381.338.977	358.940.764	336.137.431	312.947.593	289.392.384	1.678.757.149
<b>Total</b>	<b>735.835.665</b>	<b>692.615.840</b>	<b>648.614.291</b>	<b>603.866.938</b>	<b>558.414.560</b>	<b>3.239.347.293</b>

Para o cenário proposto com a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) no SUS, estima-se que para o tratamento de hemofilia A com inibidores haverá um gasto de aproximadamente R\$ 732 milhões em 2019, resultando em R\$ 3,1 bilhões em 5 anos. A Tabela 36 apresenta os resultados para o cenário com a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe).

**Tabela 36 - Cenário com a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) – em R\$**

<b>Categoria de tratamento</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Total</b>
Emicizumabe	40.189.244	112.559.999	288.617.903	330.888.182	315.737.925	1.087.993.253
Profilaxia ( <i>by-pass</i> )	334.239.734	286.007.208	223.197.757	182.863.588	153.726.958	1.180.035.245
Sob demanda ( <i>by-pass</i> )	357.871.963	281.630.446	118.940.937	67.404.097	62.330.667	888.178.110
<b>Total</b>	<b>732.300.942</b>	<b>680.197.652</b>	<b>630.756.597</b>	<b>581.155.867</b>	<b>531.795.551</b>	<b>3.156.206.608</b>

Assim, a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) no SUS, gera redução gradativa dos gastos em saúde, com economia de R\$ 3,5 milhões no primeiro ano, chegando a aproximadamente R\$ 83,1 milhões após 5 anos de incorporação (Tabela 37).



**Tabela 37 – Resultado de impacto orçamentário devido a incorporação de HEMCIBRA® (emicizumabe) – em R\$**

<b>Cenário</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Total</b>
Atual	735.835.665	692.615.840	648.614.291	603.866.938	558.414.560	3.239.347.293
Após incorporação	732.300.942	680.197.652	630.756.597	581.155.867	531.795.551	3.156.206.608
<b>Total</b>	-3.534.724	-12.418.188	-17.857.694	-22.711.071	-26.619.009	-83.140.685

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nesse dossiê demonstram que o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores. O estudo HAVEN 1 mostrou que o tratamento profilático com HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) permite que os pacientes tenham uma menor taxa de sangramento em relação ao tratamento sob demanda ou profilaxia com agentes *by-pass*. Além disso, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) demonstrou ter um bom perfil de segurança nesta população. Na população pediátrica o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) também apresentou resultados satisfatórios em relação à eficácia e segurança, como apontado no estudo HAVEN 2

Outro desfecho importante para a população com hemofilia A é a qualidade de vida, que geralmente é impactada pelos constantes sangramentos que esses pacientes sofrem e que fica ainda mais prejudicada com a ocorrência de inibidores. Os resultados do HAVEN 1 apontam que a qualidade de vida desses pacientes é maior em uso profilático de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) comparado à agentes *by-pass*.

Os resultados da avaliação econômica mostram na análise determinística que HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) é uma tecnologia dominante (mais efetivo e com menor custo) quando comparado ao uso de agentes *by-pass* em profilaxia. Já na comparação com agentes *by-pass* sob demanda, HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) apresentou RCEI de R\$ 532.948/QALY ganho e de R\$ 4.841/sangramento evitado.

Na análise de sensibilidade probabilística, o HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) continuou com maior efetividade (QALY) e menor custo quando comparado aos tratamentos com agentes *by-pass* em uso profilático em todas as simulações e foi dominante em 5,3% das simulações quando comparado com o tratamento sob demanda. Todas as outras simulações resultaram em maior efetividade e maior custo.

A análise de impacto orçamentário, por sua vez, mostra que a incorporação de HEMCIBRA<sup>®</sup> (emicizumabe) no SUS, pode gerar redução gradativa dos gastos em saúde, com economia de R\$ 3,5 milhões no ano 2019, totalizando uma economia acumulada de R\$ 83,1 milhões de reais após 5 anos de incorporação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catelli DH. Características dos pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul. Dissertação do Programa de Pós-Graduação de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2017.
2. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2017. 2018;(October):80.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das Coagulopatias Hereditárias: 2016. Brasília; Ministério da Saúde, 2018. 57 p.: il..
4. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. 2a edição. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2015.
5. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10040):187–97.
6. Morado M, Jimenez-yuste V, Villar A, et al. Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2001;7(6):551-6
7. Collins PW, Khair KS, Liesner R, Hann IM. Complications experienced with central venous catheters in children with congenital bleeding disorders. *Br J Haematol*. 1997;99(1):206-8.
8. Berntorp, E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2009; 15: 3-10
9. Prezotti, ANL. Indução de imunotolerância em pacientes adultos com hemofilia A e inibidor. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. 2016.
10. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*, 2017
11. Chaugule SS, Hay JW and Young G. Understanding patient preferences and willingness to pay for hemophilia therapies. *Patient Prefer Adherence* 2015 .
12. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula do profissional - HemcibraMD (emicizumabe), 2018. 20p.
13. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(9):809–18.
14. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44
15. Ferreira AA. Qualidade de vida relacionada à saúde em portadores de hemofilia. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora. 2012.
16. Roosendaal G, Lafeber FPJG. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):37–42
17. Qasim Z, Naseem L, Asif N, Hassan K. Haemophilia; Pattern of Clinical Presentation and Disease Severity. 2013;11(2):58–63.
18. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207.
19. Wilson DA, Prince JR. MR imaging of hemophilic pseudotumors. *Am J Roentgenol*. 1987;
20. Colleti Junior J, Koga W, Carvalho B. Hemorragia intracraniana espontânea em pediatria : relato de paciente hemofílico que sobreviveu devido a cisto cerebral. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;10–3

21. Rocha MCP, Abreu LPT, Nahime M. Sangramento intracraniano em paciente hemofílico. Rev da Fac Ciências Médicas Sorocaba. 2016;18.
22. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. Haemophilia. 2018.
23. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, D'oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A Key points. Blood. 2014;124(23):3398–409.
24. White GC. Hemophilia: An Amazing 35-Year Journey from the Depths of HIV to the Threshold of Cure. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2010;121:61–75.
25. Colombo TR, Zanusso Júnior G. Hemofilias : Fisiopatologia , Diagnóstico e Tratamento. Infarma. 2013;25(3):155–62.
26. MedicPlus. Overview do sistema de coagulação. 2018.
27. Pinto IS de S. Identificação de portadoras de mutações do gene da hemofilia a na população paraense. Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas. Universidade Federal do Pará. 2016.
28. World Federation of Hemophilia. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition. 2012
29. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018 - Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218p.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. 2014.
31. Sousa C. Tratamento e Profilaxia da Hemofilia na criança. Mestrado Integrado em Medicina Universidade do Porto. 2010.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor.
33. Chai-adisaksopha C, Sj N, MI S, Janbain M, Ba K, Nevitt SJ, et al. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors ( Review ). Cochrane Database Syst Rev Bypassing. 2017;(9):2–5.
34. Zhou Z-Y, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. J Med Econ. 2015 Jun;18(6):457–65.
35. VON Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. Haemophilia. 2007 Sep;13 Suppl 2:38–43.
36. Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia. Haematologica. 2001 Jul;86(7):722–8.
37. Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1549–60.
38. Cassis FRMY, Querol F, Forsyth A, Iorio A, Buzzi A, Cassis F, et al. Psychosocial aspects of haemophilia: A systematic review of methodologies and findings. Haemophilia. 2012;18(3):1–14.
39. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia. 2013 Sep;19(5):736–43.
40. Forsyth A, Gregory M, Iorio A. Demographic Characteristics of Adult Patient Respondents in the HERO Study. 2012;18(Suppl 3):2012.

41. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51..
42. Goudemand J. Treatment of patients with inhibitors: Cost issues. In: *Haemophilia*. 1999.
43. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, Solem CT, Pickard AS, Gut RZ, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: Observations from the dosing observational study in hemophilia (DOSE). *Value Heal*. 2014;
44. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014 Jan;20(1):44–51.
45. Rocha P, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res*. 2015 Oct;15:484.
46. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;
47. Antunes S V., Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2013;
48. Institute for Clinical and Economic Review. Final Evidence Report: Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors. 2018;
49. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços máximos - atualizada em 12/03/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
50. Mancuso ME, Callaghan MU, Kruse-Jarres R, Kempton CL, Xu J, Catalani O, et al. Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
51. Young G, Liesner R, Sidonio Jr RF, Oldenburg J, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J et al. Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia A with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. *Blood*. 2018 Dec;132(Suppl 1):632–632.
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE N° 1.841, de 12 de julho de 2018. *Diário Oficial da União (Suplemento)* N° 135, 16 de julho de 2018, pág 9.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014. p. 132.
54. Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, Bansal M, Fischer K, Auserswald G et al. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2013;19(4):228–38.
55. Knight C, Paisley S, Wight J JM. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2003;9(4):521–40.
56. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr*. 1996;129(3):424-31.
57. Darby SC, Sau WK, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;

58. 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.
59. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2018.
60. Ministério da Saúde. Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação. 2018.
61. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press; 2006. 237 p.
62. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
63. U.S. Food and Drug Administration (FDA). HEMLIBRA®. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf#page=21](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf#page=21)
64. European Medicines Agency (EMA). Hemlibra. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-hemlibra-ii-02\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-hemlibra-ii-02_en.pdf)
65. Therapeutic Goods Administration Australian Government. HEMLIBRA. Disponível em: [https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=2EECE99ACAE0391FCA2583C2003CB03F&agid=\(PrintDetailsPublic\)&actionid=1](https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=2EECE99ACAE0391FCA2583C2003CB03F&agid=(PrintDetailsPublic)&actionid=1)
66. NHS England. Clinical Commissioning Policy: emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages). Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>.