

Emicizumabe para tratamento de
indivíduos com hemofilia A com
inibidores do fator VIII

Setembro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Emicizumabe (Hemcibra[®]) para
tratamento de indivíduos com hemofilia
A e inibidores



2019 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde - CMATS

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

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

Revisão

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

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

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hereditariedade da hemofilia.....	9
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos.	24
Figura 3. RESULTADOS DE EVENTOS HEMORRÁGICOS ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTO. ADAPTADO DE OLDENBURG ET AL (2017).	27
Figura 4. Escore “Total” do questionário Haem-A-QoL (adultos).	31
Figura 5. Escores do domínio de “Saúde Física” no questionário Haem-Q-QoL (adultos).	32
Figura 6. Estados de saúde mensurados pelos questionários EQ-5D-5L e EQ-VAS (utilidades).	33
Figura 7. ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO DE MARKOV.	37
Figura 8. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA: COMPARADORES EM TRATAMENTO DE PROFILAXIA.	41
Figura 9. Análise de Sensibilidade Probabilística: comparadores em tratamento sob demanda.	41
Figura 10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO EMICIZUMABE NO SUS - EM R\$.	47

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	17
QUADRO 2- CARACTERÍSTICAS DO método DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	35
Quadro 3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL.	42
Quadro 4. Medicamentos potenciais para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor..	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HEMOFILIA EM RELAÇÃO AO NÍVEL PLASMÁTICO DO FATOR IX E MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS.....	10
Tabela 2 - pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico).....	18
Tabela 3. Termos utilizados na estratégia de busca.....	19
Tabela 4. ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE NO DOSSIÊ.	20
Tabela 5. ESTUDO NÃO INCLUIDO PELO DEMANDANTE NA ANÁLISE.....	20
Tabela 6 - bases de dados e estratégia de busca secretaria-executiva da conitec.	21
Tabela 7. Posologia dos medicamentos utilizados na avaliação econômica	39
Tabela 8. CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL.....	40
Tabela 9. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE EM 2019.....	43
Tabela 10. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE 2019-2023.....	44
Tabela 11. CUSTOS ANUAIS DE TRATAMENTO - EM R\$.	45
Tabela 12. Market share para cenário sem a incorporação de emicizumabe.	45
Tabela 13. MARKET SHARE PARA CENÁRIO com A INCORPORAÇÃO DE EMICIZUMABE.	46
Tabela 14. RESULTADO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO EMICIZUMABE - EM R\$.	46

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
4.2	Tratamento recomendado	11
5.	A TECNOLOGIA	16
5.1	Descrição.....	16
5.2	Ficha técnica.....	16
5.3	Preço proposto para incorporação	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	18
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
6.2	Avaliação crítica das evidências pela Secretaria Executiva da Conitec	20
6.3	Evidência Clínica	25
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	35
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	47
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	48
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	50
12.	RECOMENÇÃO PRELIMINAR.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	ANEXO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

1. CONTEXTO

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

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

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

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

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

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



2. APRESENTAÇÃO

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



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Emicizumabe (HEMCIBRA®),

Indicação: Tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores.

Demandante: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

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

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

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



25 do tratamento. Essa redução média é maior que a diferença mínima clinicamente significativa (MCID) de 10 pontos, evidenciando benefícios na qualidade de vida dos pacientes tratados com emicizumabe.

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

Avaliação de impacto orçamentário: Para adequar a população elegível ao emicizumabe, que teriam maior benefício da tecnologia e diante aos tratamentos já disponíveis, restringimos a população alvo aos subgrupos de pacientes que: já tiveram falha terapêutica com ITI e/ou que não seriam elegíveis esta modalidade de tratamento. No cenário proposto de incorporação de emicizumabe no SUS, estimou-se que para tratamento de hemofilia com inibidores haverá um gasto de aproximadamente R\$ 222 milhões no ano da incorporação, resultando em R\$ 1,3 bilhão em 5 anos. A incorporação de emicizumabe no SUS, gera redução gradativa dos gastos em saúde, quando comparado ao cenário atual de utilização de agentes *by-pass*, com economia de R\$ 22 milhões no primeiro ano, chegando aproximadamente R\$ 208 milhões após anos de incorporação.

Experiência internacional: A European Medicines Agency (EMA) recomendou, em 2019 o uso de emicizumabe no tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores e hemofilia A sem inibidores. O Serviço Nacional de Saúde na Inglaterra (NHS) também financia, com alguns critérios, o medicamento para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores

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

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, a Conitec, em sua 81ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, recomendou a incorporação no SUS do emicizumabe



para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores refratários ao tratamento de indução de imunotolerância.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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

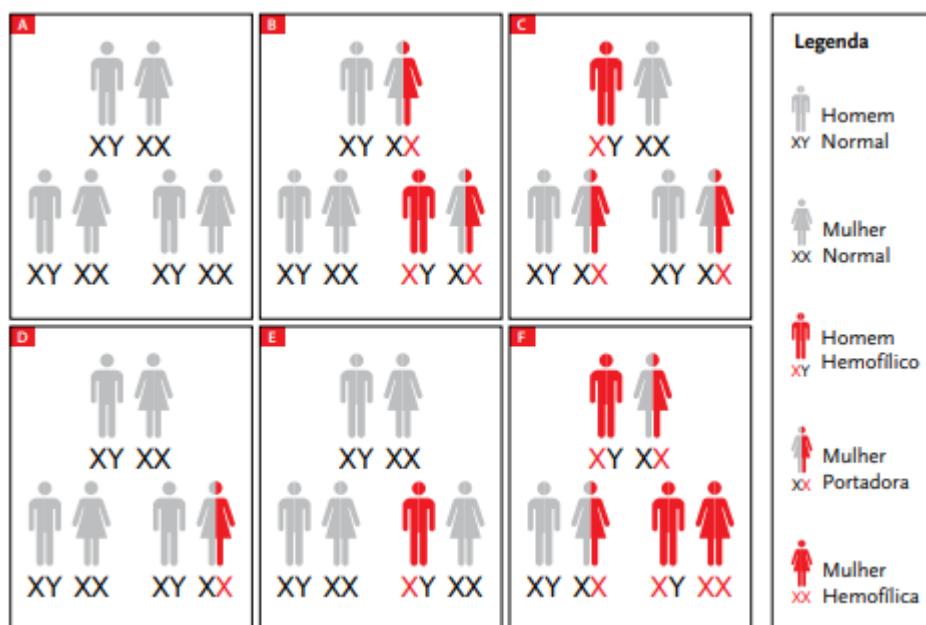


FIGURA 1 - HEREDITARIEDADE DA HEMOFILIA.

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



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

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

Fonte: White et al. (2001) e Blanchette et al. (2014).

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

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

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



4.2 Tratamento recomendado

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

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

O tratamento de profilaxia (ou seja, de caráter preventivo) consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos. A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) (1).

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

Hemofilia A:

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

Onde: Δ = %de fator a ser elevado - % de fator residual endógeno

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



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

Os inibidores se desenvolvem mais frequentemente em pacientes com hemofilia grave e após as primeiras infusões do fator deficiente, em geral dentro dos primeiros 150 dias de exposição (DE) ao concentrado de fator. A incidência cumulativa de inibidores é de cerca de 20 a 35% nas pessoas com hemofilia A grave, até 5% em pessoas com hemofilia A moderada e leve e de até 5% em pessoas com hemofilia B grave (8).

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

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

A presença do inibidor é titulada através do método Bethesda e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do FVIII ou do FIX existente em 1 mL de plasma normal. Os inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica. De acordo com recomendação do Factor VIII and Factor IX Subcommittee da International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente < 5 UB/mL, apesar de constante estímulo com o fator



deficiente. O termo inibidor de alta resposta deve ser utilizado para aqueles casos em que a atividade inibitória seja > 5 UB/mL, em 17 qualquer momento da existência do inibidor. Isto decorre de o fato dos níveis de inibidores poderem baixar na ausência de estimulação antigênica, isto é, na ausência da exposição ao fator deficiente. Entretanto, uma vez ocorrendo nova exposição, o paciente pode responder elevando o título novamente (reação anamnética) (8).

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

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

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

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

Apesar de a ITI consistir na infusão de fator VIII, ela não trata episódios hemorrágicos se o título do inibidor estiver acima de 05 UB/mL. Assim, conforme a resposta de cada indivíduo, o episódio deve ser tratado com agente by-pass. Se este apresenta muitos episódios de



sangramentos, deve receber concomitante ao uso do fator da ITI a profilaxia com o agente de by-pass adequado ao seu caso (9).

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

O protocolo de ITI adotado no Brasil foi implantado em 2011 pelo MS, utilizando o esquema-padrão de baixas doses de concentrado de fator VIII (50 UI/kg/3x semana), por um período máximo de 33 meses. Como critério de inclusão os pacientes com hemofilia A deve apresentar inibidor persistente de pelo menos 6 meses, comprovado através de pelo menos duas dosagens consecutivas – com intervalo entre duas e quatro semanas. As dosagens devem estar acima de 0.6 UB/ML e o paciente utilizando agentes by-pass (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VII ativado recombinante) para controle de eventos hemorrágicos.

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

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



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

Após a erradicação do inibidor, o paciente pode retomar o tratamento com o concentrado de fator deficiente em profilaxia de longa duração com concentrado de fator VIII 25 UI/kg/dia 3 vezes por semana, logo após atingir os critérios de sucesso total que é mais eficaz no controle das hemorragias do que os agentes de bypass, reduzindo dessa forma a morbidade e mortalidade relacionadas à presença do inibidor (9,10).

Ambas são abordagens terapêuticas de alto custo e de eficácia subótima. No caso dos agentes de by-pass, sabe-se que são menos eficazes que a terapia de reposição de FVIII (4). Já para a ITI, aproximadamente 30% dos pacientes não atingem sucesso no tratamento, que ficam impossibilitados de serem tratados com concentrados de fatores de coagulação devido devido a presença de inibidores (9). Além disso, a difícil adesão ao tratamento é um fator limitante de sua efetividade (10), já que os tratamentos disponíveis são de curta duração com múltiplas aplicações, tornando certas populações vulneráveis a sangramentos potencialmente graves.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

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

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: AEmicizumabe

Nome comercial: Hemcibra®

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

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

Fabricante: PRODUTOS ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS S. A.

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

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

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



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

Contraindicações: Você não poderá utilizar emicizumabe se tiver alergia ao princípio ativo ou a qualquer componente do medicamento. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Eventos adversos: As reações adversas notificadas com mais frequência observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de emicizumabe foram reações no local de injeção, cefaleia e artralgia. Quatro pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com Hemcibra® foram retirados do tratamento por causa das RAMs, que foram microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da injeção.

5.3 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação do emicizumabe para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores teve como base seu preço fábrica (PF 18% ICMS), obtido da Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED). 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 CMED sem imposto atual do produto (12).

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

APRESENTAÇÃO	Preço de Fábrica (PF 18%) **	Preço máximo de venda ao consumidos (PMVG 0% ICMS)	Preço proposto para a incorporação*	Preço unitário (por mg) sem impostos
Emicizumabe (HEMCIBRA®) - 30 MG SOL INJ SC CT 1 FA VD TRANS X 1 ML	R\$ 12.457,14	R\$ 8.280,53	R\$ 4.889,70	R\$ 162,99
Emicizumabe (HEMCIBRA®) - 60 MG SOL INJ SC CT 1 FA VD TRANS X 0,4 ML	R\$ 24.914,27	R\$ 16.561,08	R\$ 9.779,40	
Emicizumabe (HEMCIBRA®) - 105 MG SOL INJ SC CT 1 FA VD TRANS X 0,7 ML	R\$ 43.599,98	R\$ 28.961,88	R\$ 17.113,95	
Emicizumabe (HEMCIBRA®) - 150 MG	R\$ 62.285,68	R\$ 51.857,06	R\$ 24.448,50	



SOL INJ SC CT 1 FA VD TRANS X 1 ML				
---------------------------------------	--	--	--	--

*Preço apresentado pelo demandante.

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

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

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



As bases de dados utilizadas pelo demandante 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 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foram inseridos critérios para população, comparadores e desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica.

TABELA 3. TERMOS UTILIZADOS NA ESTRATÉGIA DE BUSCA.

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

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

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada pelo demandante de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, utilizando os checklists elaborados pelo grupo SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Além disso, o nível de evidência foi avaliado conforme a Classificação de Nível de Evidência Oxford Centre for Evidence Based Medicine.



O demandante recuperou 170 títulos, 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 e apresentados no dossiê.

TABELA 4. ESTUDOS INCLUIDOS PELO DEMANDANTE NO DOSSIÊ.

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

TABELA 5. ESTUDO NÃO INCLUIDO PELO DEMANDANTE NA ANÁLISE.

AUTOR	TÍTULO	PUBLICAÇÃO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Shima, 2017	Long-term safety and efficacy of emicizumab in patients with hemophilia A with or without inhibitors	Blood Advances	Estudo de fase 1

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

6.2 Avaliação crítica das evidências pela Secretaria Executiva da Conitec

A Secretaria-Executiva da Conitec realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequados a pergunta PICO, os critérios de elegibilidade, as bases de dados consultadas e a avaliação do risco de viés, mas considerou-se inadequada e restrita a estratégia de busca.

Com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, foi elaborada uma revisão sistemática complementar. As estratégias de busca para recuperação de publicações em plataformas de buscas foram realizadas com base nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Tabela 3).

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, CENTRAL, MEDLINE via Pubmed,



Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 1) foram recuperados 333 publicações.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontram no Anexo 1.

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

Plataformas de buscas	Estratégias de Busca	Publicações Recuperadas
MEDLINE (PUBMED)	((("Hemophilia A"[Mesh]) OR (Hemophilia A[Text Word] OR Hemophilia As[Text Word] OR Hemophilia, Classic[Text Word] OR Hemophilia[Text Word] OR Hemophilia A, Congenital[Text Word] OR Congenital Hemophilia A[Text Word] OR Congenital Hemophilia As[Text Word] OR Hemophilia As, Congenital[Text Word] OR Classic Hemophilia[Text Word] OR Classic Hemophilias[Text Word] OR Hemophilias, Classic[Text Word] OR Haemophilia[Text Word] OR Autosomal Hemophilia A[Text Word] OR As, Autosomal Hemophilia[Text Word] OR Autosomal Hemophilia As[Text Word] OR Hemophilia A, Autosomal[Text Word] OR Hemophilia As, Autosomal[Text Word] OR Factor VIII Deficiency[Text Word] OR Factor 8 Deficiency, Congenital[Text Word] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[Text Word] OR Deficiency, Factor VIII[Text Word]))) AND (("emicizumab" [Supplementary Concept]) OR (Hemlibra[Text Word] OR Hemcibra[Text Word] OR ACE910[Text Word] OR ACE-910[Text Word] OR emicizumab-kxwh[Text Word]))	44
LILACS	("HEMOPHILIA A") or "HEMOFILIA A" [Palavras] and ("emicizumab") or "Hemlibra" [Palavras]	0



EMBASE	<p>#1 ('hemophilia a'/exp OR 'ahf deficiency' OR 'ahg deficiency' OR 'antihemophilic factor deficiency, congenital' OR 'antihemophilic factor deficiency, congenital' OR 'blood clotting factor 8 deficiency' OR 'blood clotting factor viii deficiency' OR 'classic haemophilia' OR 'classic hemophilia' OR 'clotting factor 8 deficiency, congenital' OR 'congenital antihemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihemophilic globulin deficiency' OR 'congenital antihemophilic factor deficiency' OR 'congenital antihemophilic globulin deficiency' OR 'congenital blood clotting factor 8 deficiency' OR 'congenital blood clotting factor viii deficiency' OR 'congenital clotting factor 8 deficiency' OR 'factor viii deficiency' OR 'haemophilia a' OR 'haemophilia vera' OR 'hemophilia a' OR 'hemophilia plasma' OR 'hemophilia vera' OR 'hemophyilia type a' OR 'mckusick 30670' OR 'true haemophilia' OR 'true hemophilia') #2 ('emicizumab'/exp OR 'ace 910' OR 'ace910' OR 'emicizumab' OR 'hemlibra' OR 'rg 6013' OR 'rg6013' OR 'ro 5534262' OR 'ro5534262') #3 #1 AND #2</p>	254
---------------	--	-----

CENTRAL	<p>#1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees #2 (Hemophilia A) (Word variations have been searched) #3 (Haemophilia) Word variations have been searched) #4 (Hemophilia A, Congenital) (Word variations have been searched) #5 (Congenital Hemophilia As) (Word variations have been searched) #6 (Classic Hemophilias) (Word variations have been searched) #7 (Hemophilia) (Word variations have been searched) #8 (Hemophilia As) (Word variations have been searched) #9 (Hemophilia, Classic) (Word variations have been searched) #10 (Classic Hemophilia) (Word variations have been searched) #11 (Hemophilia As, Congenital) (Word variations have been searched) #12 (Congenital Hemophilia A) (Word variations have been searched) #13 (Deficiency, Factor VIII) (Word variations have been searched) #14 (Factor VIII Deficiency, Congenital) (Word variations have been searched) #15 (Factor 8 Deficiency, Congenital) (Word variations have been searched) #16 (Autosomal Hemophilia As) (Word variations have been searched) #17 (Hemophilia As, Autosomal) (Word variations have been searched) #18 (Hemophilia A, Autosomal) (Word variations have been searched) #19 (As, Autosomal Hemophilia) (Word variations have been searched) #20 (Autosomal Hemophilia A) (Word</p>	35
----------------	---	----



variations have been searched) #21 {or #1-#20} #22 (emicizumab) (Word variations have been searched) #23 (emicizumab-kxwh) (Word variations have been searched) #24 (Hemlibra) (Word variations have been searched) #25 {or #22-#24} #26 #21 and #25	
TOTAL	333

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

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

Foram incluídas 2 publicações, um ECR que avaliou eficácia e segurança e um estudo que relata desfechos de qualidade de vida.

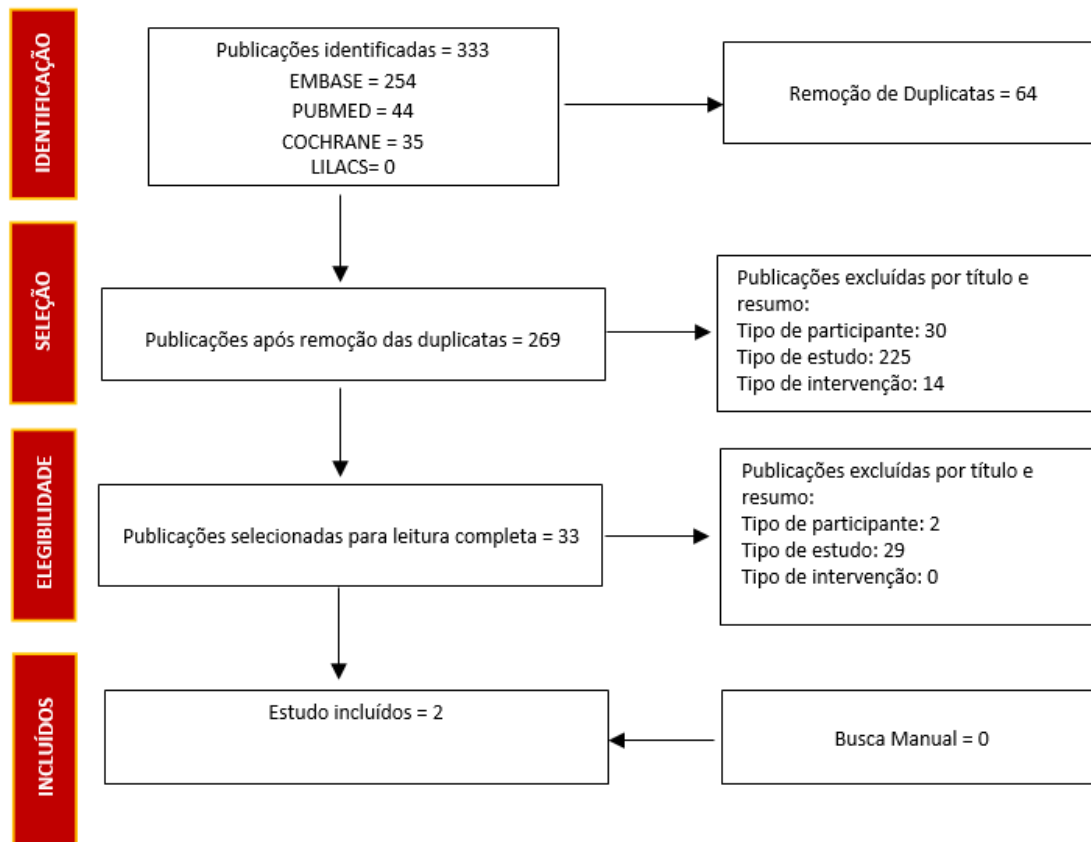


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.



6.3 Evidência Clínica

Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors (Oldenburg et al., 2017) (14)

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

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

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

O estudo foi conduzido em 43 centros de 14 países. 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 (≥ 5 UB/ml) e que foram tratados com agentes by-pass na modalidade episódica ou em profilaxia. Os critérios de inclusão de indivíduos no estudo são discutidos no suplemento do artigo e incluem: peso corporal ≥ 40 kg no tempo de triagem; documentação do tratamento prévio episódico ou profilático (BPAs) por ≥ 24 semanas antes da entrada no estudo; ≥ 6 (episódios de eventos hemorrágicos) ou ≥ 2 (eventos hemorrágicos se em profilaxia) nas últimas 24 semanas; função hematológica adequada e outros.

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

- 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).

O estudo incluiu 109 participantes do sexo masculino em uma mediana de idade de 28 anos. A porcentagem de participantes que já haviam sido submetidos a indução de tolerância imunológica foi a seguinte: 40% no grupo A, 39% no grupo B, 67% no grupo C e 43% no grupo D. A maioria dos participantes (70%) tinha articulações alvo; 49% tinham mais de uma articulação alvo. A mediana de exposição ao tratamento com emicizumab foi de 24,0 semanas (intervalo: 3,0 a 47,9) no geral e 29,5 semanas (intervalo: 3,3 a 47,9) no grupo A.

O emicizumabe foi administrado na forma subcutânea, na dose de 3 mg/kg por 4 semanas seguido por manutenção com 1,5 mg/kg nas demais semanas. O desfecho primário 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 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 emicizumabe em profilaxia ($p < 0,001$) vs. agentes de by-pass sob demanda. Além disso, em todos os outros desfechos de sangramento o emicizumabe apresentou reduções significativas quando comparado ao tratamento sob demanda com agentes by-pass.

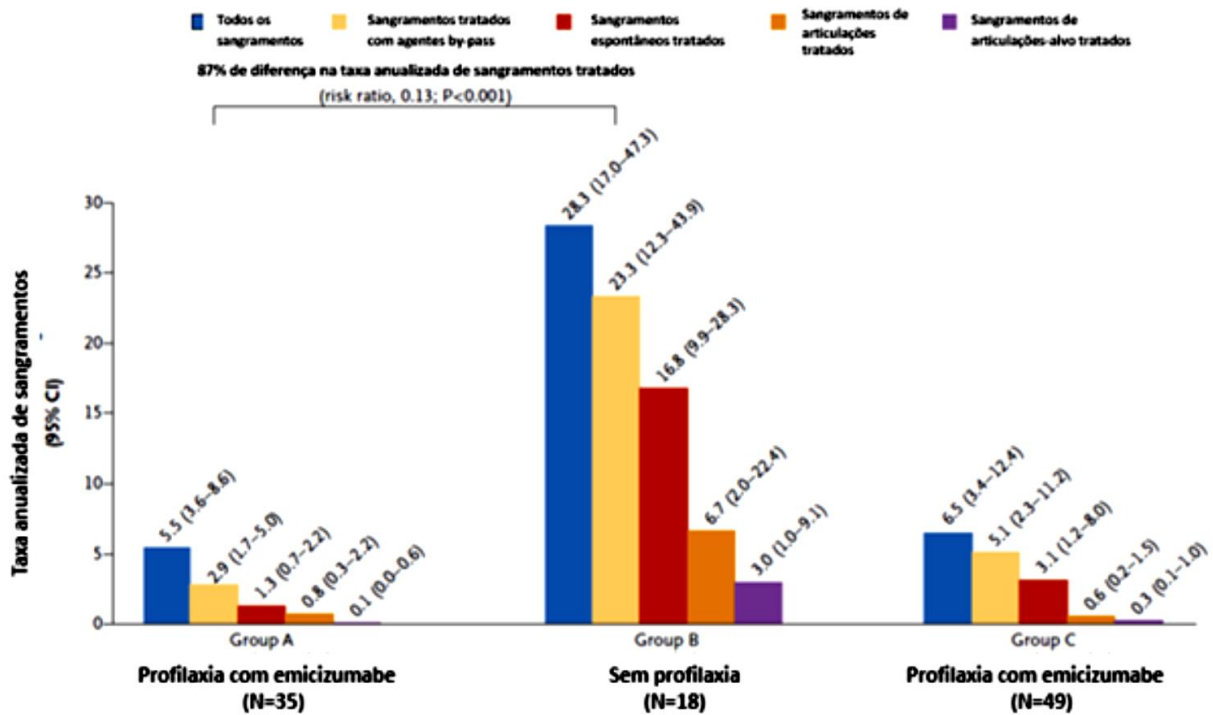


FIGURA 3. RESULTADOS DE EVENTOS HEMORRÁGICOS ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTO. ADAPTADO DE OLDENBURG ET AL (2017).

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

Entre 24 participantes do grupo C que participaram do estudo não-intervencional, a comparação individual apresentou uma taxa de sangramento significativamente menor com profilaxia usando emicizumabe do que com a profilaxia anterior com agente by-pass (taxa de sangramento anualizada, 3,3 eventos [95% CI, 1,3 a 8,1] vs. 15,7 eventos [IC 95%, 11,1 a 22,3]), representando uma diferença de 79% (P <0,001). Uma redução 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).



Ao avaliar o desfecho de segurança, 198 eventos adversos foram relatados em 103 pacientes que receberam emicizumabe, sendo os mais comuns as reações relacionadas à aplicação. Todas essas reações foram de intensidade leve e solucionadas, com exceção de uma com intensidade moderada relacionada a um hematoma no local de aplicação. Além disso, houve 12 eventos adversos graves relatados em nove pacientes (9%), dentre esses, microangiopatia trombótica, trombose do seio cavernoso e tromboflebite superficial. Os eventos de microangiopatia trombótica foram resolvidos após a retirada do CCPa e nenhum deles requereu terapia anticoagulante. Após o ponto de corte dos dados para a análise primária, um evento adicional de microangiopatia trombótica foi relatado em um participante do estudo. Estes eventos ocorreram em pacientes que receberam infusões múltiplas de CCPa em dose maior que 100 UI/kg por mais de 24 horas, concomitantemente à profilaxia com emicizumabe e após o ajuste para doses menores de CCPa não houve ocorrência de novos eventos deste tipo.

Em relação aos desfechos de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS), os escores apresentados com a profilaxia de emicizumabe mostram diferenças clinicamente significativas quando comparados com a literatura: componente físico do Haem-A-QoL 21,6 pontos (IC 95%, 7,9 a 35,2; $P = 0,003$) e 10 pontos; escore total do Haem-A-QoL 14,0 pontos (95% CI, 5,6 a 22,4; $P = 0,002$) e 7 pontos; escala visual analógica do EQ-5D-5L -9.7 pontos (IC 95%, -17,6 a -1,8; $P = 0,02$) e 7 pontos; e índice de utilidade do EQ-5D-5L -0,16 pontos (95% CI, -0,25 a -0,07; $P = 0,001$) e 0,07 pontos. As diferenças observadas entre os dois grupos indicam que a profilaxia com emicizumab teve benefícios significativos em relação à QVRS e ao estado de saúde.

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

As limitações do estudo incluem seu desenho aberto, que pode ter afetado os resultados dos desfechos em relação à qualidade de vida relacionada à saúde e ao estado de saúde, no entanto, como todos os desfechos primários e secundários foram positivos, esses resultados provavelmente refletem diferenças verdadeiras entre os grupos atribuídos aleatoriamente. O viés de seleção para os grupos C e D também deve ser considerado. No momento da inscrição, os participantes tiveram pelo menos seis e dois eventos hemorrágicos durante as 24 semanas anteriores de tratamento profilático e episódico com agentes de by-pass,



respectivamente. Assim, esses participantes poderiam potencialmente mostrar uma redução mais substancial nos eventos de sangramento ao longo do julgamento do que os participantes com menores taxas de sangramento pré-julgamento, se tivessem sido elegíveis. 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 emicizumabe propicia aos pacientes uma taxa de sangramento significativamente menor do que a observada em pacientes que não estavam em profilaxia (tratamento sob demanda com agentes by-pass) ou em profilaxia prévia com agentes by-pass. Por fim, o tratamento mostrou ter um perfil de segurança aceitável. 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 emicizumabe.

The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study (Oldenburg et al., 2019)(15)

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

Foi utilizado o Haem-A-QoL, que é um instrumento validado e específico para a hemofilia, para avaliar a QVRS em pessoas com idade ≥ 18 anos. Esta medida de 46 itens é composta por 10 domínios cada um marcado separadamente e combinado para criar uma pontuação. Para avaliação da qualidade de vida de crianças e adolescentes com hemofilia foi utilizado o instrumento Haemo-QoL SF específico e validado em dois grupos etários (I: 4-7 anos; II: 8-17 anos).

O estado de saúde foi avaliado utilizando o questionário Europeu de Qualidade de Vida 5-Dimensões 5-levels (EQ-5D-5L) e escala visual analógica (EQ-VAS). Tanto para o EQ - 5D - 5L quanto para o EQ - VAS, os participantes foram solicitados a relatar a gravidade experimentada no dia em que o questionário foi completado. 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.

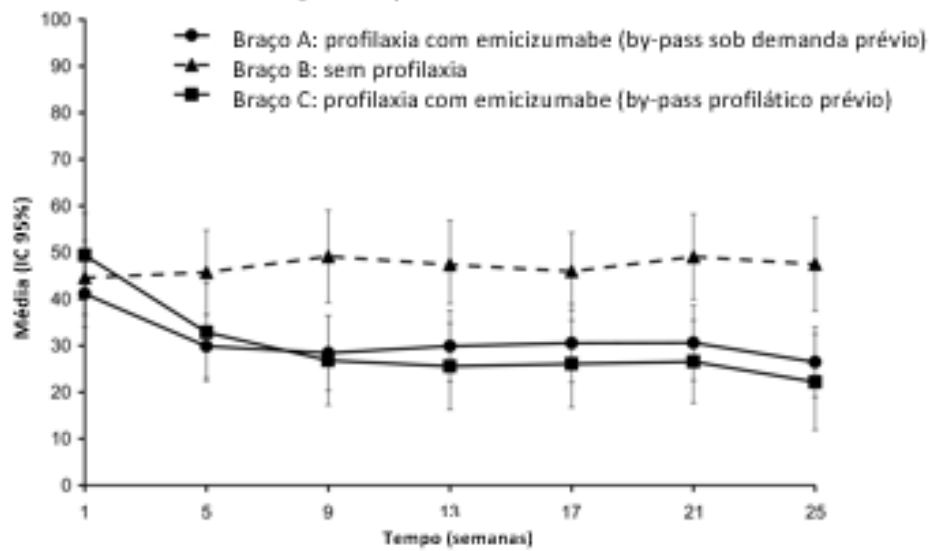
As melhorias nos domínios do questionário Haem-A-QoL e no escore total no grupo de profilaxia com emicizumabe foram observadas já na semana 5 e mantidas até a semana 25, e foram similares independentemente do regime de tratamento anterior – by-pass sob demanda ou profilático. Entre os participantes tratados 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 3) como para o domínio “Saúde Física” ($\Delta = 21.55$; 95% CI: 7.89, 35.22; $P = 0.0029$) (Figura 4).

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 3 e Figura 4).

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



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



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

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

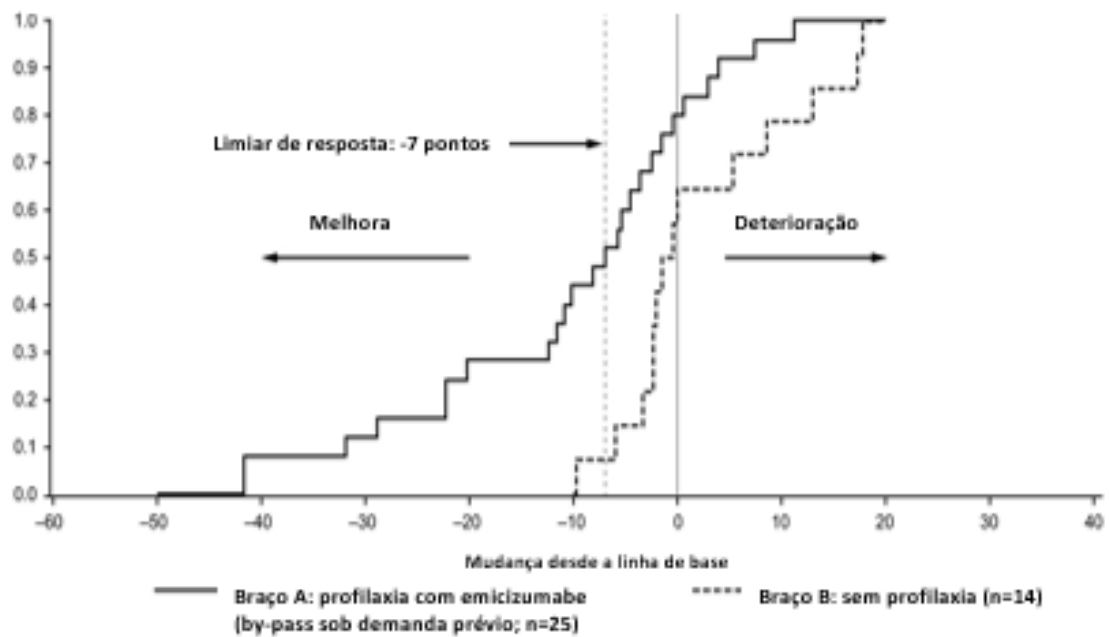
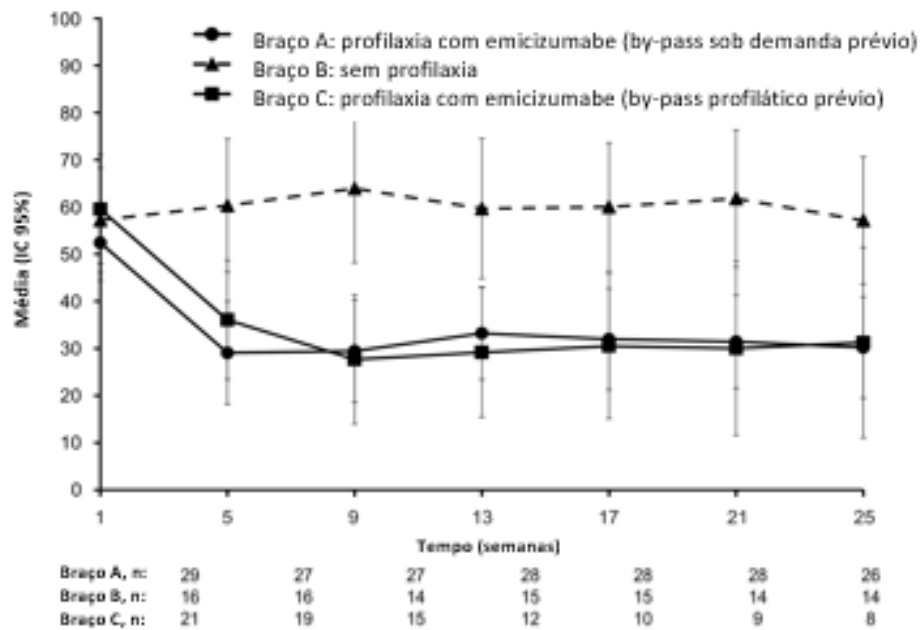


FIGURA 4. ESCORE "TOTAL" DO QUESTIONÁRIO HAEM-A-QOL (ADULTOS).

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.



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



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

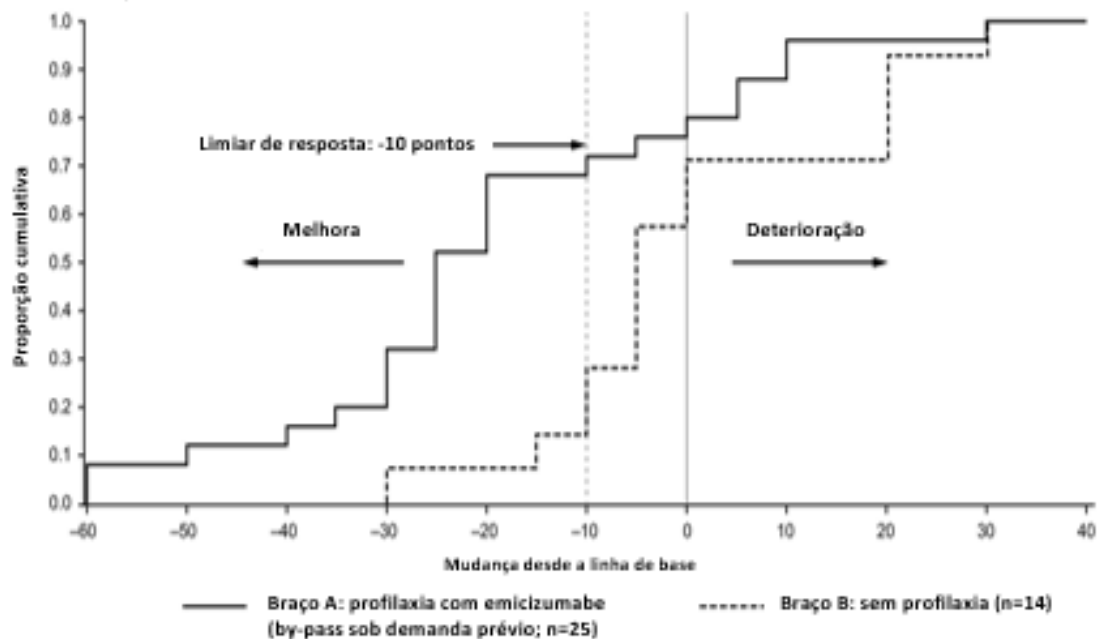


FIGURA 5. ESCORES DO DOMÍNIO DE "SAÚDE FÍSICA" NO QUESTIONÁRIO HAEM-Q-QOL (ADULTOS).

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.

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



profilaxia com emicizumabe foram observadas na maioria dos domínios do Haemo - QoL SF e no escore "Total".

No 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.

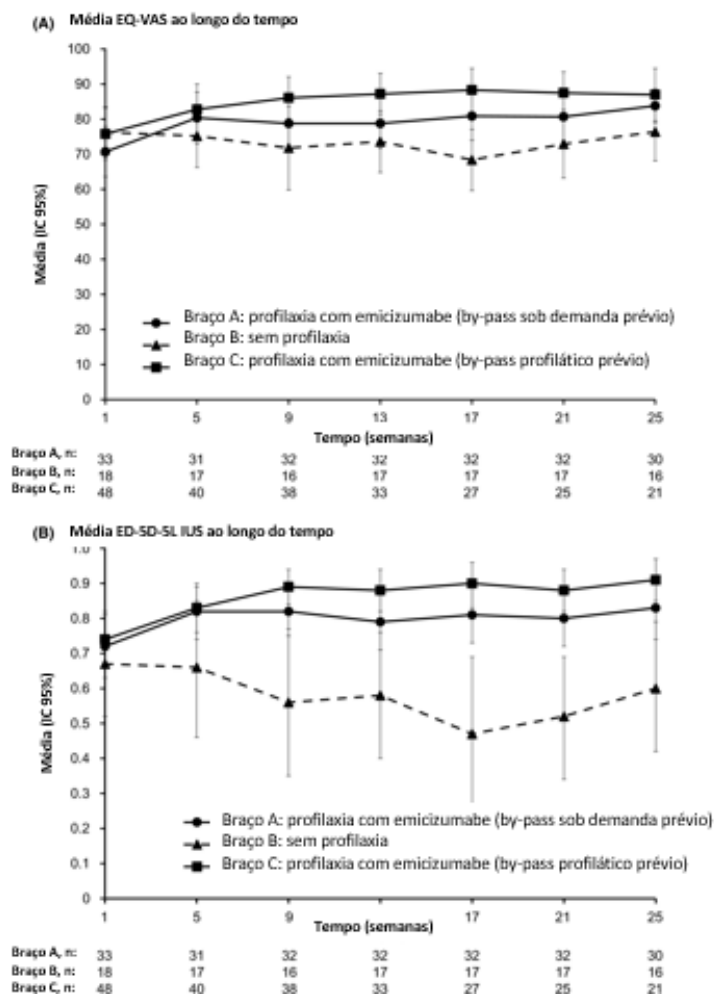


FIGURA 6. ESTADOS DE SAÚDE MENSURADOS PELOS QUESTIONÁRIOS EQ-5D-5L E EQ-VAS (UTILIDADES).

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.

Esta análise do HAVEN 1 demonstra que as reduções substanciais dos sangramentos observados na profilaxia com emicizumabe foram acompanhadas por melhorias substanciais e significativas na vida diária de pacientes com hemofilia A e inibidores. As melhorias na qualidade de vida específica da hemofilia e no estado geral de saúde foram evidentes desde a primeira avaliação após o início do tratamento e mantidas durante todo o estudo. É importante ressaltar que as melhorias entre os participantes tratados anteriormente com by-pass profiláticas espelharam as melhorias observadas nos participantes anteriormente em by-pass episódicos. Esses achados sugerem que a profilaxia com emicizumabe pode ajudar a atender às necessidades de pacientes com hemofilia A com inibidores para profilaxia eficaz e menos onerosa.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade do emicizumabe no tratamento da hemofilia A em pacientes com inibidores. A opção por uma análise de custo-utilidade segundo o demandante, se baseou na superioridade de eficácia de emicizumabe demonstrada no estudo HAVEN 1(14, 15).

A população de interesse da análise foi 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 (5). A avaliação econômica então considerou para análise 100% da população como sendo do sexo masculino.

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

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

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



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



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

A Figura 7 apresenta o modelo de Markov.

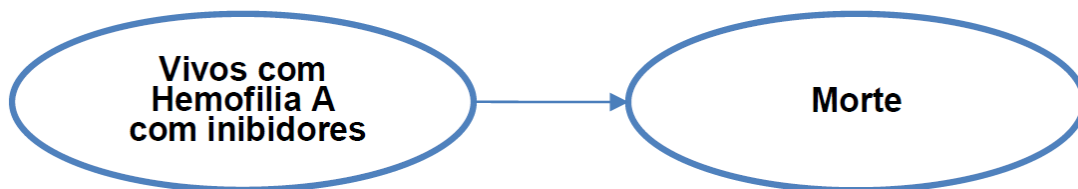


FIGURA 7. ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO DE MARKOV.

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.

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, 17).

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



O demandante assumiu que os pacientes tratados 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.

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® (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 emicizumabe, sendo ele 0,62. Além dos resultados de utilidade, foi considerado que pacientes que realizaram procedimentos de artroplastia tiveram perda de utilidade. Foi assumido que a perda de utilidade para dada cirurgia ortopédica é de um mês com índice de utilidade igual a zero (18).

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



TABELA 7. POSOLOGIA DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Medicamento	Posologia	Proporção de pacientes
CCPa - profilaxia	5 U/kg/dia, 3 vezes por semana (por no máximo 6 meses ao ano)	64%
rFVIIa - profilaxia	90 mcg/kg/dia (por no máximo 6 meses ao ano)	36%
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)	64%
rFVIIa – sob demanda	90 mcg/kg, a cada 2h, 4h ou 6h (em média, 6 vezes ao dia)	36%
emicizumabe	A dose recomendada é de 3 mg/kg, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas, seguida por 1,5 mg/kg, uma vez por semana, administrada por injeção subcutânea	-

O preço proposto para incorporação de emicizumabe foi definido como R\$162,99 por miligrama (mg) sem impostos. 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). Como os medicamentos são auto administrados com aplicação em domicílio, não foram considerados custos de administração.

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



Resultados

Em termos de QALY, o emicizumabe foi dominante, ou seja, apresentou melhor efetividade (3,7 QALYs adicionais) e menor custo (- R\$ 7,8 milhões), do que uso de agentes de bypass em profilaxia. 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 8).

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

TABELA 8. CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL.

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

QALY: anos de vida ajustados à qualidade.

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. Nenhuma distribuição foi aplicada ao custo dos medicamentos do estudo, uma vez que estes são parâmetros determinados. O emicizumabe foi dominante (maior efetividade [QALY] e menor custo), comparado à profilaxia com agentes de by-pass em todas as 1.000 simulações realizadas (Figura 8).

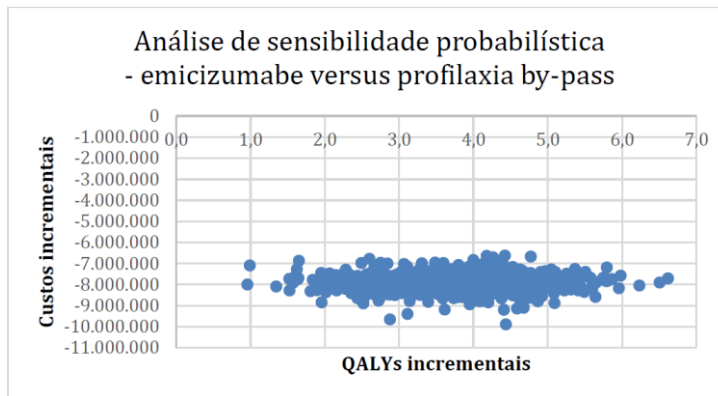


FIGURA 8. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA: COMPARADORES EM TRATAMENTO DE PROFILAXIA.

Já para o cenário com os agentes de by-pass sob demanda, o emicizumabe foi dominante em 5,3% das simulações. Em todas as demais, emicizumabe apresentou maior efetividade (QALYs) e maior custo (Figura 9).

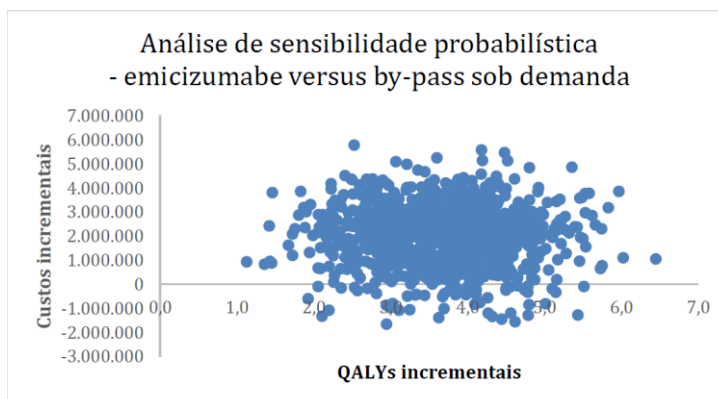


FIGURA 9. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA: COMPARADORES EM TRATAMENTO SOB DEMANDA.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

População Elegível

Para análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, foi considerada população elegível ser tratada pelo SUS, com base nos dados disponíveis no Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2016, publicado em 2018. Esta população, projetada para 2019, totalizou 503 pacientes com inibidores (Quadro 4). Consideraram plausível a diminuição da população elegível ao longo do período projetado, devido ao fato da expansão do tratamento de ITI nos últimos anos, cuja efetividade em dessensibilizar os pacientes acaba por erradicar título de inibidor em mais pacientes ano após ano (3).

QUADRO 3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL.

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

2016: Perfil de Coagulopatias; 2017-2019: projeção

Para adequar população elegível ao emicizumabe, partindo do total de pacientes com inibidores, restringimos a população alvo aos subgrupos de pacientes que: já tiveram falha terapêutica com ITI e/ou que não seriam elegíveis esta modalidade de tratamento.

A restrição da população baseia-se na proposta de garantir acesso aos subgrupos de pacientes que mais se beneficiariam do tratamento com a tecnologia, já que não podem fazer ou falharam no tratamento de imunotolerância.

Segundo os dados obtidos da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) via Lei de Acesso Informação, atualmente há 160 pacientes com inibidores em tratamento de IT, dos quais, pela literatura, 30% apresentará falha terapêutica (3), ou seja, 48 pacientes apresentarão falha. Além disso, CGSH afirma que há 66 pacientes com inibidores que já apresentaram falha terapêutica ao protocolo de ITI, totalizando 114 pacientes com falha ITI.



Para estimativa de pacientes inelegíveis ao uso de IT, o demandante considerou premissas obtidas em pesquisa com especialistas de 23 hemocentros. Nessa pesquisa, foram feitas as seguintes perguntas:

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

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

Os resultados da pesquisa com especialistas mostram que do total de pacientes com inibidores, em média:

(a) 55% dos pacientes com inibidores nunca realizou ITI,

(b) dos quais 47% não são elegíveis ao protocolo de ITI, segundo os especialistas, por não atender ao menos um dos critérios do protocolo de uso de ITI do Ministério da Saúde (3).

- $503 \text{ pacientes com inibidores} \times 55\% \times 47\% = \mathbf{130 \text{ pacientes inelegíveis IT}}$

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

O impacto orçamentário foi calculado em um horizonte temporal de cinco anos, 2019 - 2023, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Avaliações de Impacto Orçamentário (5).

TABELA 9. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE EM 2019. (COLOCAR UMA LINHA COM 160 EM USO DE INIBIDOR) – ACIMA DE PÓS ITI

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



Pacientes elegíveis ao emicizumabe	244
------------------------------------	-----

TABELA 10. ESTIMATIVA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO EMICIZUMABE 2019-2023.

	2019	2020	2021	2022	2023
População elegível	244	244	244	244	244
		32	32	32	32
			32	32	32
				32	32
					32
Total	244	276	308	340	372

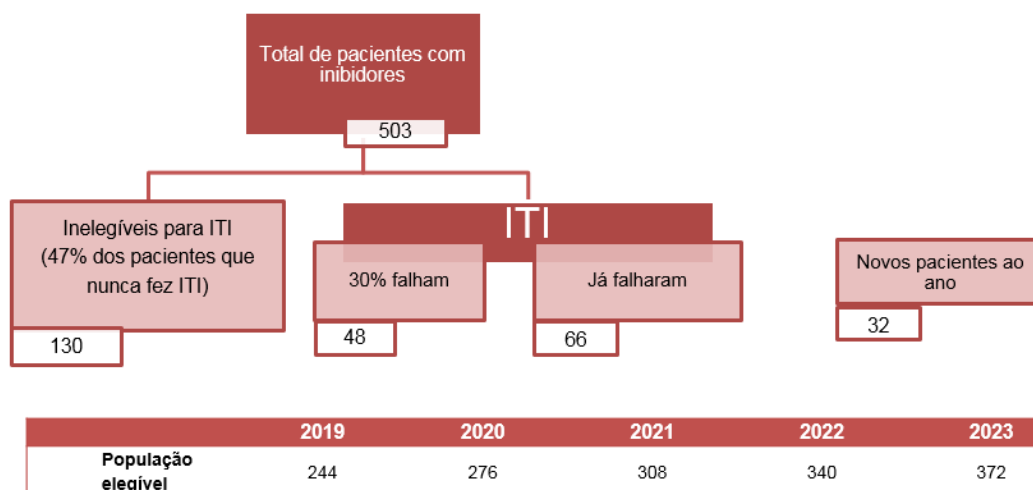


FIGURA 10. RACIONAL DA ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL.

Custo de tratamento

Para análise, utilizou-se preço proposto pelo demandante para incorporação de emicizumabe no valor de R\$ 162,99 por mg (sem impostos) ou 47% de desconto em relação ao preço lista. Segundo o demandante, o racional do desconto proposto considerou custo médio ponderado anual entre as modalidades sob demanda profilaxia com agente de by-pass, de forma se oferecer ao SUS um tratamento profilático mais efetivo mais barato em relação profilaxia atualmente dispensada aos pacientes com inibidores (6).



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

TABELA 11. CUSTOS ANUAIS DE TRATAMENTO - EM R\$.

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

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

Market Share

Para construção dos cenários, cenário atual (sem incorporação de emicizumabe) cenário proposto (com incorporação de emicizumabe), o demandante utilizou as distribuições de mercado por tratamento (*market share*) baseadas em projeção do mercado, como mostram as Tabelas 12 e 13. O cenário com incorporação de emicizumabe foi adequado em relação análise original para considerar uso de emicizumabe em 100% da população elegível (Pós-ITI e inelegível a ITI) desde o primeiro ano de incorporação.

TABELA 12. MARKET SHARE PARA CENÁRIO SEM A INCORPORAÇÃO DE EMICIZUMABE.

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Profilaxia com emicizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Profilaxia com by-pass	35%	35%	35%	35%	35%
Sob demanda com by-pass	65%	65%	65%	65%	65%



Total	100%	100%	100%	100%	100%
--------------	------	------	------	------	------

TABELA 13. MARKET SHARE PARA CENÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DE EMICIZUMABE.

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

Resultados

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

Para o cenário proposto, com incorporação de emicizumabe no SUS, estimou-se que para tratamento da população elegível haverá um gasto de aproximadamente R\$ 222 milhões no ano da incorporação, resultando em RS 1,3 bilhão em anos (Tabela 14). Assim, incorporação do emicizumabe no SUS, gera redução gradativa dos gastos em saúde, com economia de R\$ 22 milhões no primeiro ano, chegando aproximadamente R\$ 208 milhões após anos de incorporação.

TABELA 14. RESULTADO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO EMICIZUMABE - EM R\$.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	244.271.400	276.282.068	308.292.735	340.303.402	372.314.069	1.541.463.674
– sem						



incorporação do emicizumabe						
Cenário proposto – com incorporação de emicizumabe	222.356.779	236.809.239	264.023.507	291.237.778	318.452.045	1.332.879.346
Impacto orçamentário	-21.914.622	-39.472.829	-44.269.227	-49.065.628	-53.862.024	-208.584.328

Segundo o demandante, a economia estimada (de 9 - 14%) é resultante da conversão de 100% dos pacientes elegíveis desde o Ano 1 da incorporação para profilaxia com emicizumabe (Figura 11). A economia no primeiro ano é menor versus demais anos, pois considera custo da dose de ataque do emicizumabe de mg/kg nas quatro primeiras semanas do tratamento já que são todos novos pacientes deste medicamento.

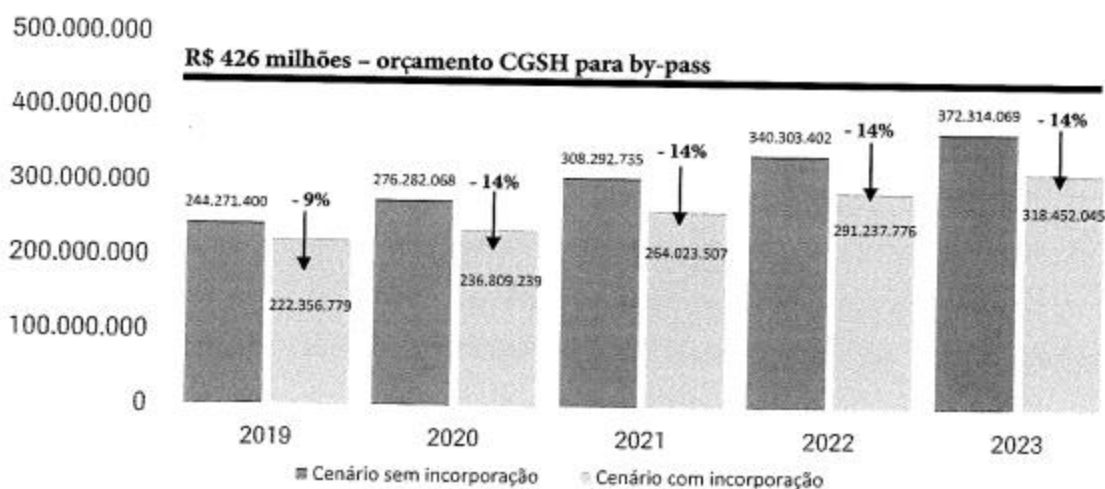


FIGURA 11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO EMICIZUMABE NO SUS - EM R\$.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações do rFIXFc para o tratamento de hemofilia B nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC



(Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália).

A European Medicines Agency (EMA) recomendou, em 2018 o uso de emicizumabe no tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores. Em 2019, estendeu a recomendação para incluir pacientes com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII.

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

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

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

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o emicizumabe, tecnologia objeto de análise deste relatório. Também fator VIII de



coagulação derivado de plasma humano pois está disponível no SUS para tratamento da hemofilia A.

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

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas duas tecnologias para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor (Quadro 4).

QUADRO 4. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES HEMOFILIA A COM INIBIDOR.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para profilaxia e tratamento de pacientes portadores hemofilia A com inibidor.
Oligonucleotídeo sintético siRNA de cadeia dupla dirigido contra o mRNA da antitrombina e com ligação covalente a um ligante contendo três resíduos de Nacetilgalactosamina (Fitusiran®)	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2014) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2013)
Vetor viral adeno-associado associado ao serótipo 5 contendo uma variante deletada do domínio B do gene do fator VIII da coagulação humana (valoctocogene roxaparvovec)	Estimulador do gene F8	Intravenosa	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2016)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 22/7/2019.

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

^a Estudo em andamento, recrutando pacientes.



11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

Para pessoas que já haviam recebido tratamento profilático com um agente by-pass a taxa de sangramento tratado anualizada foi de 5,1 eventos (IC 95% 2,3 a 11,2). Como o estudo não foi projetado para comparar o grupo C com o grupo sem profilaxia (somente tratamento episódico) as análises estatísticas não dessa comparação não foram relatadas.

Também foram observadas reduções estatisticamente significativas nas taxas de sangramento anualizadas do emicizumabe (grupo A) em comparação com a não profilaxia (grupo B) para os resultados secundários relacionados ao sangramento: todos os sangramentos



(RR 0,20), sangramentos espontâneos (RR 0,08) e sangramentos nas articulações (RR 0,11, todos $p < 0,01$).

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

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

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

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



12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Pelo exposto, a Conitec, em sua 81ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, recomendou a incorporação no SUS do emicizumabe para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores refratários ao tratamento de indução de imunotolerância. Considerou-se que esse subgrupo seria o mais beneficiado pelo uso da tecnologia, já que não possuem nenhuma alternativa de tratamento tão eficaz para profilaxia e prevenção de sangramentos após não obter sucesso no tratamento de ITI.



REFERÊNCIAS

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



19. Brasil. Ministério da Saúde. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 56 p.
20. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2017. 2018;(October):80.