

Relatório de **recomendação**

Nº 668

M E D I C A M E N T O

Setembro / 2021

Alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor

Brasília - DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração da análise crítica

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Cid Manso de Mello Vianna - Coordenador do Núcleo de Avaliação Tecnológica

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Monitoramento do horizonte tecnológico

Pollyana Teresa Cirilo Gomes - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

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

Supervisão

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

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

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

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante..	16
Tabela 2 - Taxa anualizada de sangramento entre os diferentes regimes de profilaxia com alfadamoctocogue pegol no estudo PROTECT VIII.	20
Tabela 3 - Taxa anualizada de sangramento entre os diferentes regimes de profilaxia com alfadamoctocogue pegol na extensão do estudo PROTECT VIII.	21
Tabela 4 - Perfil de evidências sobre a eficácia da profilaxia de pacientes com hemofilia A com Alfadamoctocogue pegol comparado ao Alfaoctocogue, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Batt <i>et al.</i> , 2019.	24
Tabela 5 - Valores da tabela CMED de outubro de 2020.	28
Tabela 6 - Preço proposto pelo fabricante.	29
Tabela 7 - Posologias de tratamento para as alternativas terapêuticas	29
Tabela 8 - Distribuição de pacientes por regime posológico no caso base	30
Tabela 9 - Posologia de tratamento no caso proposto utilizando dados do estudo de Batt, 2019	30
Tabela 10 - Posologias de tratamento para os diferentes episódios hemorrágicos	31
Tabela 11 - Custo dos procedimentos cirúrgicos e posologia pré e pós operatório estimadas em Painel Delphi	31
Tabela 12 - Resultados da análise de custo-minimização nos diferentes cenários de faixa etária e utilização de dose	32
Tabela 13 - Estimativa do número de pacientes por faixa etária.	35
Tabela 14 - Estimativa de pacientes elegíveis em 5 anos.	36
Tabela 15 - Custo médio anual de tratamento por paciente e faixa etária.	36
Tabela 16 - Estimativa de pacientes elegíveis após o market share em 5 anos.	37
Tabela 17 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.	37
Tabela 18 - Parâmetros da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.	38
Tabela 20 - Resultado do impacto orçamentário utilizando os valores do cenário proposto.	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	15
Quadro 3. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante.	18
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	25
Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com hemofilia a partir de 12 anos de idade.	40

LISTA DE FIGURAS

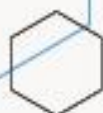
Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (reproduzido a partir do dossiê apresentado).	17
Figura 2 - Modelo esquemático de cadeia de Markov.	27
Figura 3 - Diagrama de Tornado do cenário base	32
Figura 4 - Diagrama de Tornado do cenário proposto	33
Figura 5 - Esquema representativo da seleção de pacientes elegíveis ao tratamento com a intervenção.	35
Figura 6 - Resultado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.....	39

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
	4.2 Tratamento recomendado	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
	5.1 Preço proposto para incorporação	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	16
	6.2 Evidência Clínica	22
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	22
	Desfecho 1	23
	Desfecho 2	23
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	23
	Desfecho 1	23
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	23
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	24
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	25
	7.1 Avaliação econômica	25
	7.2 Impacto orçamentário	35
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	40
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	42
12.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	43
	12.1 Contribuições técnico-científicas	43
	12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	51
	12.3 Avaliação global das contribuições	55
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL	56
14.	DECISÃO	57
15.	REFERÊNCIAS	59



Conitec



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 25/11/2020 pela empresa Bayer SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento alfadamoctocogue pegol para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfadamoctocogue pegol.

Indicação: Profilaxia secundária em pacientes com hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor.

Demandante: Bayer SA

Introdução: A hemofilia A é uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII e representa a maioria dos casos de coagulopatias hereditárias, com aproximadamente 10.123 casos no país em 2016. A manifestação clínica mais frequente da doença é a hemorragia musculoesquelética, principalmente os sangramentos intra-articulares (hemartroses) que afetam especialmente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral. Hemartroses de repetição em uma mesma articulação podem levar à degeneração articular progressiva com perda funcional e, nos casos graves, os sangramentos ocorrem frequentemente sem causa aparente. O tratamento dos pacientes com hemofilia A requer a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente (FVIII), sendo feito sob demanda (tratamento do episódio hemorrágico) ou de forma profilática para manter os seus níveis séricos adequados, prevenindo os episódios hemorrágicos. O Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde disponibiliza o FVIII recombinante com meia-vida padrão para o uso em profilaxia. A tecnologia proposta consiste em um FVIII recombinante com meia-vida estendida. Os produtos com meia-vida estendida foram desenvolvidos mais recentemente com o objetivo de disponibilizar um tempo maior de FVIII na circulação sanguínea, proporcionando um intervalo maior entre as infusões e melhor proteção contra sangramentos.

Pergunta: O uso de alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados (e sem inibidores) é mais seguro, eficaz e custo-efetivo do que o tratamento padrão no SUS?

Evidências clínicas: O único estudo comparativo apresentado, ainda que com qualidade de evidência baixa, não demonstrou diferença estatisticamente significativa no principal desfecho, taxa anualizada de sangramento, entre a tecnologia proposta e a tecnologia disponibilizada no SUS. Dentre outros potenciais benefícios relacionados a menor frequência de infusão do alfadamoctocogue pegol, apenas um estudo avaliou isoladamente a satisfação dos pacientes com a tecnologia proposta, sem comparação à tecnologia padrão. Na ausência de evidências científicas demonstrando superioridade da tecnologia proposta, o demandante realizou um painel Delphi, com especialistas na área de hemofilia A que atuam no SUS em diferentes regiões do Brasil, que sugeriu que os pacientes mais beneficiados com o uso do alfadamoctocogue pegol seriam aqueles com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária.

Avaliação econômica: Um estudo de custo-minimização foi construído baseado na premissa do estudo de Batt, 2019 de que ambas as tecnologias possuem a mesma eficácia. Foram construídos cenários para início do tratamento em diferentes faixas etárias (12 e 30 anos) e cenários para diferentes utilizações de UIs dos medicamentos (cenário base e proposto). No horizonte da vida toda, os resultados para os pacientes iniciando com 12 anos de idade foi uma economia por paciente de R\$ 1.342.233,18 e R\$ 3.625.885,71 para os cenários base e proposto respectivamente.

Análise de impacto orçamentário: Os resultados da análise de custo-efetividade foram utilizados para a construção da análise de impacto orçamentário. Dados do Perfil de Coagulopatias de 2016, do IBGE e do Painel Delphi foram utilizados para estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento. Estimou-se que de 30% a 40% dos pacientes teriam um perfil sangrador e seriam elegíveis a substituição pela formulação de liberação estendida (alfadamoctocogue pegol). Esses valores foram utilizados no *market share* proposto. Ao final de 5 anos, estimou-se uma economia de R\$323.024.411,22.

Experiências internacionais: Não foram encontradas avaliações realizadas do alfamoctocogue pegol no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no *Scottish Medicines Consortium* (SMC), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS). O INFARMED de Portugal fez uma avaliação em julho de 2020 e concluiu que o medicamento não apresentou benefício adicional em relação ao comparador alfaoctocogue mas mostrou custo de tratamento inferior.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com hemofilia a partir de 12 anos de idade. O Mim-8, um anticorpo IgG4 mimético do fator 8 de coagulação, que tem como alvos os fatores IX e X de coagulação, o fitusiran, um RNA silenciador (siRNA), direcionado ao RNA

mensageiro (RNAi) codificador de antitrombina, e os anticorpos monoclonais IgG4 concizumabe e marstacimab, inibidores do inibidor da via do fator tissular (TFPI). Além dos potenciais medicamentos descritos, com mecanismos de ação diferentes dos fatores de coagulação, estão em fase 3 clínica os fatores VIII recombinantes FRSW-107, SCT-800 e efanesoctocog alfa (BIVV001). Além desses, foram registrados, em outros países, os fatores VIII recombinantes damoctocog alfa pegol (Japão, 2019); lonoctocog alfa (EUA, 2016) e turoctocog alfa pegol (Alemanha e Suíça, 2019). O alfadamoctocog é protegido pela patente PI 0517795-2, depositada no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) em 14/11/2005, com validade até 31/03/30 (45).

Considerações finais: Não houve estudos de comparação direta que mostrasse que a intervenção é superior ou possui a mesma efetividade do comparador. Apenas um estudo de comparação indireta demonstrou não haver significância estatística entre as alternativas. A avaliação de custo-minimização e o impacto orçamentário mostraram resultados que representaram economia para o SUS com a incorporação da nova tecnologia.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 5ª reunião extraordinária, realizada no dia 12 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar de todos os membros do plenário desfavorável à incorporação do alfadamoctocog pegol para o tratamento de hemofilia A em profilaxia secundária para pacientes a partir de 12 anos de idade no SUS. Os membros do plenário concordaram que, apesar da comodidade posológica, diante da impossibilidade de desconto nos impostos, o impacto orçamentário que antes produziria uma economia, se torna um gasto próximo a 200 milhões de reais ao final de 5 anos. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 3.387 contribuições, sendo 434 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2.953 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 434 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 66 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 117 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 9 não concordaram e não discordaram e 308 discordaram. Das 117 que concordaram, 44 apresentaram algum comentário sobre essa opinião e todos eles discordavam da decisão da Conitec. Das 2.952 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 339 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 559 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 62 não concordaram e não discordaram e 2.331 discordaram. Os assuntos abordados pelos participantes que discordaram da recomendação preliminar foram majoritariamente relacionados ao acesso e a possibilidade de mais uma opção terapêutica, os ganhos em qualidade de vida e a comodidade posológica que a tecnologia traz aos pacientes.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia primeiro de setembro de 2021, recomendou, por maioria simples, a incorporação de alfadamoctocog pegol para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor no SUS, conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se como justificativa para a decisão a maior vantagem posológica e a economia demonstrada ao SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 664/2021.

Decisão: Incorporar o alfadamoctocog pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 11, publicada no Diário Oficial da União nº 31, seção 1, página 71, em 14 de fevereiro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Hemofilia é uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B)(1). A hemofilia A representa a maioria dos casos de coagulopatias hereditárias. No ano de 2016, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil era de 24.228, dos quais 10.123 (41,78%) corresponderam à hemofilia A, 1.996 (8,24%) à hemofilia B, 7.811 (32,24%) à doença de von Willebrand, 1.828 (7,54%) às coagulopatias raras e 2.470 (10,19%) a outras coagulopatias hereditárias e demais transtornos hemorrágicos (2). A hemofilia A é transmitida, majoritariamente, a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação cromossômica(1). Em 2016, 98,39% dos pacientes eram do sexo masculino e, aproximadamente, 63% com idade entre 15 e 49 anos(2).

A manifestação clínica mais frequente da doença é a hemorragia musculoesquelética, principalmente com os sangramentos intra-articulares (hemartroses) que afetam especialmente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral. Hemartroses de repetição em uma mesma articulação podem levar à degeneração articular progressiva com perda funcional, denominada artropatia hemofílica(1).

Os episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente ou após traumas e variam de acordo com a atividade residual coagulante do fator VIII (FVIII), que determina a classificação da gravidade da hemofilia A como: leve (nível de FVIII de 5% a 40% ou $> 0,05$ a $0,40$ UI/ml), moderada (nível de FVIII de 1% a 5% ou $0,01$ a $0,05$ UI/ml) e grave (nível de FVIII inferior a 1% ou $< 0,01$ UI/ml). A hemofilia A grave é caracterizada por sangramentos articulares ou musculares frequentemente sem causa aparente (espontâneos)(1). No Brasil, 39,54% dos diagnósticos de hemofilia A referem-se à forma grave, seguida de 24,58% relativos à forma leve e 22,65% relacionados à forma moderada (2).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos na hemofilia requer a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente, FVIII no caso da hemofilia A. A reposição do FVIII pode ser feita sob demanda (tratamento do episódio hemorrágico) ou de forma profilática (manutenção dos níveis de FVIII suficientemente elevados para prevenir os episódios hemorrágicos). Procedimentos cirúrgicos e outros agentes hemostáticos, como o acetato de desmopressina e os antifibrinolíticos, também podem ser utilizados no tratamento sob demanda de algumas intercorrências hemorrágicas (1).

Segundo o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, a profilaxia com FVIII pode ser intermitente (periódica e de curta duração, em geral, de 3 a 12 meses, devido a sangramentos frequentes e complicações) ou contínua (uso regular

contínuo com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tratamento por pelo menos 45 semanas ao ano) (1). A profilaxia contínua é classificada em:

- Profilaxia primária: reposição regular contínua com início antes de evidências de alteração osteocondral e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos;
- Profilaxia secundária: reposição regular contínua com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral;
- Profilaxia terciária: reposição regular contínua com início após evidência de alteração osteocondral.

Os concentrados de FVIII são produzidos de duas maneiras: por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano) ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes). Embora os produtos derivados de plasma humano sejam considerados bastante seguros, os concentrados recombinantes são altamente purificados e menos imunogênicos (1). Os concentrados de FVIII recombinante atualmente disponíveis podem ser classificados como produtos com meia-vida padrão e produtos com meia-vida estendida. Os produtos com meia-vida estendida foram desenvolvidos mais recentemente com o objetivo de disponibilizar um tempo maior de FVIII na circulação sanguínea, proporcionando um intervalo maior entre as infusões e melhor proteção contra sangramentos (3). Assim, potenciais benefícios do FVIII recombinante com meia-vida estendida descritos pelo demandante seriam (4):

- Relacionados a menor frequência de infusão: menos visitas ao hemocentro ao iniciar a profilaxia; menor necessidade de acesso venoso central, resultando em economia de custos e redução da morbidade; permite dias e horários de infusão mais convenientes, o que pode melhorar a adesão ao tratamento; menor relevância da administração matinal do FVIII; pode permitir tratamento em dias fora do trabalho ou fora da escola; trazer pacientes que atualmente estão em tratamento sob demanda para a profilaxia - levando a uma melhor proteção contra sangramentos;
- Relacionados a um limiar de FVIII mais alto: profilaxia mais eficaz - maior nível de proteção de episódios hemorrágicos; poderia permitir estilos de vida mais ativos com praticamente nenhum risco de sangramento.

A partir de 2013, o FVIII recombinante com meia-vida padrão alfaoctocogue passou a ser desenvolvido pela Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) por meio de uma parceria de desenvolvimento produtivo e disponibilizado pelo SUS para pacientes com hemofilia A. A Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados passou a disponibilizar aos estados o FVIII recombinante, fornecido pela Hemobrás, para o abastecimento regular e progressivo do Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde. O ofício-circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS de 2013, referente à utilização do FVIII recombinante para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias

do Ministério da Saúde, estabelece que a dispensação de Fator VIII recombinante seja feita para pacientes com idade inferior a 30 anos, sendo o seu uso prioritário mesmo após completarem 30 anos (5).

Todos os pacientes devem ser cadastrados no registro nacional de coagulopatias hereditárias (Hemovida WebCoagulopatias), onde são registradas as informações de utilização dos pró-coagulantes e da participação dos pacientes nos programas de profilaxia (primária e secundária). Com relação à profilaxia secundária, em 2016, 4.118 pacientes com hemofilias A e B fizeram uso desta modalidade de tratamento, sendo aproximadamente 50% como parte do Programa de Dose Domiciliar (PDD) do Ministério da Saúde. Em comparação com 2015, em 2016, houve incremento de 5,35% do número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil e de 6,82% daqueles incluídos em profilaxia secundária (2).

Uma complicação grave na hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores que neutralizam a ação dos concentrados de FVIII. Fatores de risco para desenvolvimento de inibidores podem estar relacionados ao número de dias de exposição (DE) ao FVIII, intensidade do tratamento ou eventos como cirurgia, trauma, sangramento ou infecções concomitantes com a infusão de FVIII (6–8). Entretanto, inibidores raramente se desenvolvem após os primeiros 150 a 200 DE (9,10). Em 2016, no Brasil, 77,93% dos pacientes com hemofilia A foram testados para inibidor (teste de triagem), sendo que 6,11% apresentaram positividade do teste(2).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Jivi® tem como princípio ativo o alfadamoctocogue pegol, uma variante do fator VIII de coagulação humano recombinante (rFVIII), indicado para tratamento sob demanda e profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII), com idade ≥ 12 anos e tratados previamente. O produto foi registrado na ANVISA em 17/02/2020 sob o registro 170560123.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	alfadamoctocogue pegol
Nome comercial	Jivi®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável
Detentor do registro	BAYER S.A. – CNPJ 18.459.628/0001-15
Fabricante	Bayer Healthcare LLC

Indicação aprovada na Anvisa	Jivi® é indicado para tratamento sob demanda e profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII), com ≥ 12 anos de idade e tratados previamente. Jivi® não é indicado para o tratamento de doença de von Willebrand.
Indicação proposta	Profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidores.
Posologia e Forma de Administração	O regime por via endovenosa para profilaxia é: · 45 - 60 UI/kg a cada 5 dias. Com base nas características clínicas dos pacientes, o regime de profilaxia também pode ser: · 60 UI/kg a cada 7 dias ou · 30 - 40 UI/kg duas vezes por semana.

Fonte: ANVISA - consultas/medicamentos (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351503833201997/?nomeProduto=jivi>); bula fornecida pelo demandante.

Contraindicações(11): hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes; reações alérgicas conhecidas a proteínas de hamster ou camundongo.

- Pacientes pediátricos: Em estudos clínicos completados com 73 pacientes pediátricos tratados previamente (PTPs) < 12 anos de idade (44 PTPs < 6 anos de idade, 29 PTPs 6-<12 anos de idade), reações adversas devido a resposta imune ao PEG foram observadas em crianças com menos de 6 anos de idade. Em 23% dos pacientes no grupo de idade < 6 anos de idade, foi observada perda do efeito do medicamento devido aos anticorpos neutralizantes IgM anti-PEG durante os primeiros 4 dias de exposição (DEs). Em 7% dos pacientes, a perda de efeito do medicamento foi combinada com reações de hipersensibilidade (ver item “Advertências e precauções”). A resposta imune foi transitória. Nenhum gatilho ou preditivo da resposta imune ao PEG pôde ser identificado. Jivi® não é indicado para o uso em pacientes pediátricos < 12 anos de idade.

Cuidados e Precauções(11): Hipersensibilidade (possibilidade de reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia); Inibidores (possibilidade de formação de anticorpos neutralizantes/inibidores contra o fator VIII); Resposta imune ao PEG (resposta imune clínica associada a anticorpos anti-PEG, manifestada como sintomas de hipersensibilidade aguda e/ou perda de efeito do medicamento); Distúrbios cardiovasculares (em pacientes com fatores de risco cardiovascular existentes, toda a terapia de substituição com produtos de fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular); Infecção relacionada a cateter (se um dispositivo de acesso venoso central for necessário, o risco de complicações, incluindo infecções locais, bacteremia e trombose no local do cateter deve ser considerado); Gravidez e lactação (não foram conduzidos estudos de reprodução animal. Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, a experiência em relação ao uso do Fator VIII durante a gravidez e amamentação não está disponível); Fertilidade (nos estudos de toxicidade sistêmica de dose repetida com Jivi® em ratos e coelhos não foram observados efeitos relacionados ao tratamento nos órgãos reprodutivos masculinos).

Eventos adversos(11): as informações da bula têm como base um estudo de fase II e dois estudos de fase III, totalizando 221 pacientes. A frequência dos eventos adversos foi reportada como muito comum ($\geq 1/10$) para cefaleia, comum ($\geq$

1/100 a < 1/10) para dor abdominal, náusea, vômito, reações no local da injeção, pirexia, hipersensibilidade, tontura, insônia, tosse, eritema, erupção cutânea/rash e incomum ($\geq 1/1.000$ a <1/100) para disgeusia, prurido, rubor.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²
500 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VC TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	R\$ 0,98/UI, descontados impostos	R\$ 1,78/UI

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

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

Esse preço foi proposto representando um desconto de 36% em comparação com o PMVG 0%, resultando em um valor de **R\$0,98 por UI** de alfadamoctocogue pegol. O demandante informa que só poderá honrar com o desconto caso haja a desoneração de impostos do alfadamoctocogue pegol, semelhante ao que ocorre ao comparador atualmente disponível no SUS.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bayer SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Jivi® - alfadamoctocogue pegol (BAY 94-9027), para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com idade ≥ 12 anos diagnosticados com Hemofilia A e previamente tratados
Intervenção (tecnologia)	Alfadamoctocogue pegol
Comparador	Tratamento com FVIII (inclui alfaoctocogue, Hemo-8r/ Advate®) Placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: desfecho primário – taxa anual de sangramento; desfechos secundários – número de infusões para profilaxia, sob demanda e perioperatório, dor crônica, adesão ao tratamento e comodidade. Segurança: incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR), ensaios clínicos não-randomizados (estudos Fase II ou III), RSLs (revisões sistemáticas da literatura), estudos observacionais

Pergunta: O uso de alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados (e sem inibidores) é mais seguro e eficaz quando comparado a outros tratamentos com FVIII, incluindo o tratamento padrão no SUS?

A busca bibliográfica foi realizada em abril de 2020 nas bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE - via PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS - via BVS), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e Google Scholar (10 primeiras páginas), sendo recuperadas 100, 1, 8 e 100 referências, respectivamente. As estratégias de busca utilizadas encontram-se no Anexo 1.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram adotados para a seleção dos estudos:

Critérios de Inclusão

- Estudos que avaliaram pacientes com idade ≥ 12 anos, diagnosticados com hemofilia A e previamente tratados;
- Estudos clínicos fase II e III, ensaios clínicos randomizados (ECRs), RSLs e estudos observacionais;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Critérios de Exclusão

- Estudos que não incluíram pacientes com hemofilia A;

- Estudos que não incluíram o medicamento de intervenção;
- Estudos de revisão narrativa da literatura, resumos de congresso e opiniões de especialistas;
- Estudos observacionais incluindo menos de 10 pacientes;
- Estudos observacionais com tempo de seguimento menor que 24 semanas.

A triagem das publicações por título e resumo e, em seguida, a avaliação dos textos na íntegra quanto a sua elegibilidade, com base nos critérios de inclusão/exclusão foram realizadas por um revisor e verificados por outro. Em caso de discordância, a opinião de um terceiro revisor foi solicitada, segundo dossiê apresentado. Ao final do processo, cinco publicações foram selecionadas, conforme fluxograma abaixo.

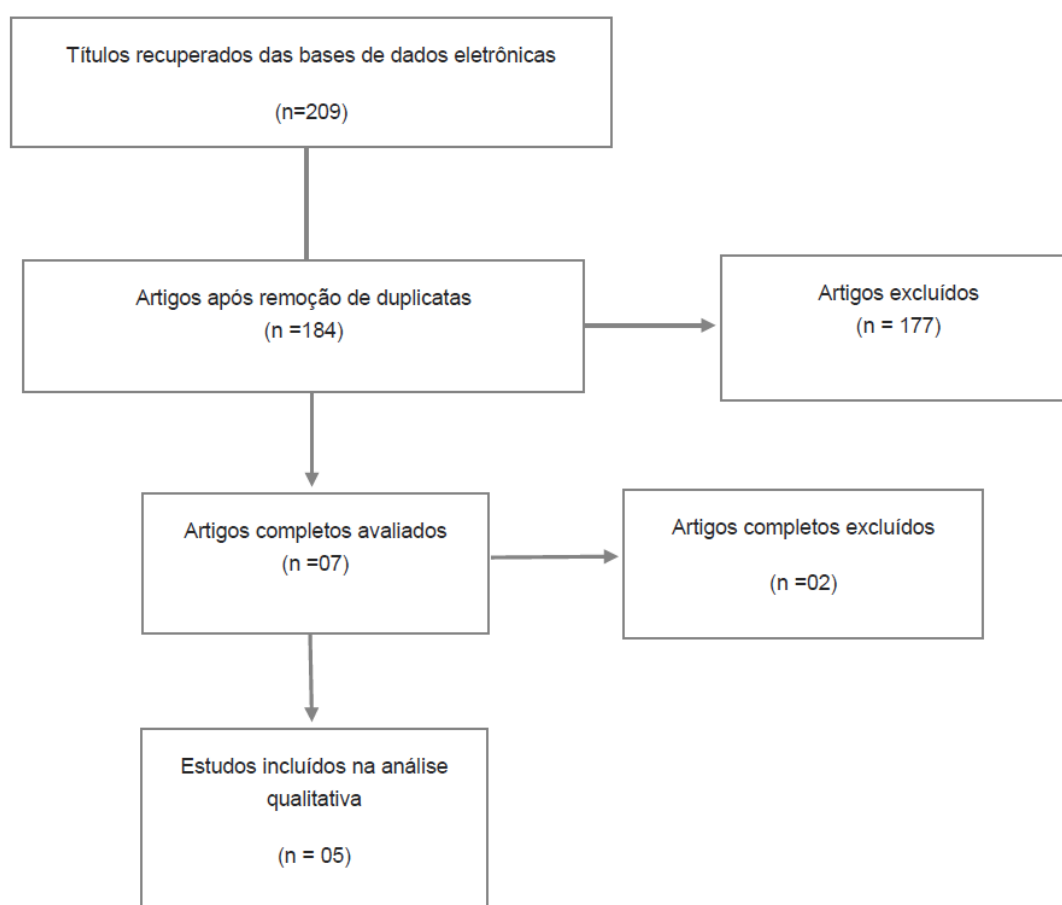


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (reproduzido a partir do dossiê apresentado).

Os pareceristas realizaram a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e consideraram adequada a pergunta de pesquisa, assim como o acrônimo PICO, os critérios de elegibilidade adicionais e as estratégias de busca das bases de dados pesquisadas. No entanto, dentre os cinco estudos selecionados pelo demandante, dois não preenchiam os critérios do acrônimo PICO: um não teve grupo comparador com outro FVIII e a avaliação dos pacientes

foi no cenário cirúrgico(12) e o outro avaliou como desfecho a farmacocinética de uma dose dos FVIII(13). Os três estudos restantes também não preencheram o critério referente ao comparador, entretanto fazem parte do principal ensaio clínico de avaliação da eficácia e segurança da tecnologia proposta, sendo mantidos neste relatório para informação, conforme o quadro abaixo.

Quadro 3. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Reding et al., 2017 Estudo PROTECT VIII(14)	Apesar de não ter grupo controle com tratamento padrão no SUS ou outro FVIII, este é um estudo pivotal de avaliação de doses, eficácia e segurança do alfadamoctocogue pegol (comparativo apenas entre diferentes regimes de profilaxia).	
Santagostino et al., 2019 Estudo PROTECT VIII(12)		Estudo observacional, sem grupo controle que avaliou eficácia e segurança do alfadamoctocogue pegol no cenário cirúrgico, com os pacientes do estudo PROTECT VIII. Não acrescenta informações quanto ao cenário de interesse de profilaxia.
Lalezari et al., 2019 Estudo PROTECT VIII(15)	Apesar de não ter grupo controle com tratamento padrão no SUS ou outro FVIII, este estudo é uma extensão do estudo PROTECT FVIII que avalia eficácia e segurança de longo prazo do alfadamoctocogue pegol (comparativo apenas entre diferentes regimes de profilaxia).	
Wells et al., 2019 Estudo PROTECT VIII(16)	Apesar de não ter grupo controle com tratamento padrão no SUS ou outro FVIII e incluir apenas poucos pacientes do estudo PROTECT FVIII, este estudo qualitativo explora as perspectivas dos participantes sobre a frequência de infusão do alfadamoctocogue pegol.	
Shah et al., 2019 (13)		Estudo randomizado, aberto, que comparou a farmacocinética de uma única dose de dois FVIII de coagulação recombinantes (alfadamoctocogue pegol e Fc efmoctocog alfa) em um total de 18 pacientes. Não acrescenta informações quanto ao cenário de interesse de profilaxia.

Os pareceristas consideraram relevante a atualização da busca por artigos científicos, sendo realizada na base Medline (via PubMed) para o período entre 01/04/2020 e 19/03/2021 e conforme estratégia de busca elaborada pelo

demandante (Anexo 1). Cinco estudos adicionais foram localizados, porém nenhum avaliou como comparador o tratamento padrão no SUS, conforme descrição no quadro abaixo.

Quadro 4. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos recuperados na atualização da busca.

Estudos recuperados na atualização da busca	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Graf <i>et al.</i> , 2020(17)		Revisão sistemática de ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dos FVIII recombinantes de meia-vida estendida rVIII-SingleChain, rFVIII-Fc e PEG-rFVIII (BAX 855, N8-GP e BAY 94-9027 - alfadamoctocogue pegol). Sem grupo controle com tratamento padrão no SUS.
Solms <i>et al.</i> , 2020(13)		Estudo randomizado, aberto, que comparou somente a farmacocinética dos FVIII recombinantes de meia-vida estendida alfadamoctocogue pegol e ruriococog alfa pegol. Sem grupo controle com tratamento padrão no SUS.
Sympson <i>et al.</i> , 2020(18)		Estudo observacional que avaliou a eficácia dos FVIII recombinantes de meia-vida estendida rVIII-SingleChain, rFVIII-Fc e PEG-rFVIII (inclui alfadamoctocogue pegol). Sem grupo controle com tratamento padrão no SUS.
Kishimoto 2020(19)		Revisão narrativa sobre uma plataforma projetada para prevenir a formação de inibidores de produtos biológicos, incluindo os FVIII recombinantes. Estudo não pertinente.
Lalezari <i>et al.</i> , 2020(20)		Entrevistas exploratórias qualitativas com médicos e pacientes do estudo PROTECT VIII para avaliar o nível de concordância entre médicos e pacientes. Sem grupo controle com tratamento padrão no SUS.

Além disso, um estudo não selecionado pelo demandante, porém reportado como evidência adicional, preenche os critérios de elegibilidade e apresenta resultados de comparação com outros FVIII, incluindo o tratamento padrão no SUS.(21) Este estudo de Batt *et al.*, 2019 foi utilizado pelo demandante como base para a avaliação econômica, sendo descrito mais detalhadamente abaixo, após os outros estudos citados anteriormente.

Reding *et al.*, 2017 – Estudo PROTECT VIII

Estudo multicêntrico, classificado como fase II/III, parcialmente randomizado, aberto e com duração de 36 semanas. Avaliou eficácia e segurança do alfadamoctocogue pegol (BAY 94-9027) no tratamento sob demanda de sangramentos e em diferentes regimes de profilaxia em homens 12-65 anos, com Hemofilia A grave (FVIII < 1%), tratados previamente com qualquer produto FVIII por ≥ 150 DE. Para avaliação de profilaxia, 4 pacientes foram descontinuados após a primeira dose e os 110 pacientes incluídos utilizaram 25 UI/kg 2x/semana por um período de *run-in* de 10 semanas. Para pacientes que tiveram > 1 episódios de sangramento sem trauma durante esse período, a dose foi aumentada para 30-40 UI/kg 2x/semana (n=13), enquanto pacientes com bom controle de sangramentos (≤ 1 episódio) foram randomizados para receber dose entre 45-60 UI/kg a cada 5 dias (n=43) ou dose fixa de 60 UI/kg a cada 7 dias (n=43) por 26 semanas. Apesar do bom controle de sangramento, alguns pacientes (n=11) ficaram no regime de 30-40 UI/kg 2x/semana, segundo os autores, por conta dos grupos randomizados terem sido preenchidos.

Dois pacientes foram descontinuados, um em cada grupo de regime a cada 5 e 7 dias. Onze pacientes (25,6%) do regime a cada 7 dias apresentaram ≥ 1 sangramento (mediana 2,0; Q1-Q3: 1,0 – 6,0), sendo aumentada a frequência de dosagem para a cada 5 dias ($n = 8$) ou 2x/semana ($n = 3$). As medianas das taxas anualizadas de sangramento (ABR), considerando o período de 26 semanas de tratamento com as doses ajustadas (atualmente preconizadas em bula), são demonstradas na tabela a seguir.

Tabela 2. Taxa anualizada de sangramento entre os diferentes regimes de profilaxia com alfadamotocogue pegol no estudo PROTECT VIII.

Período 11-36 semanas	30-40 UI/kg 2x/sem NER ($n=13$)	30-40 UI/kg 2x/semana ENR ($n=11$)	45-60 UI/kg a cada 5 dias ER ($n=43$)	60 UI/kg a cada 7 dias ER ($n=43$)
ABR mediana (Q1-Q3)	4,1 (2,0 - 10,6)	1,9 (0 - 5,2)	1,9 (0 - 4,2)	3,9 (0 - 6,5)

NER: não elegíveis à randomização; ENR: elegíveis, porém não randomizados; ER: elegíveis e randomizados.

Entre pacientes com tratamento sob demanda e em profilaxia, a dose média para tratar os sangramentos foi de $33,7 \pm 10,4$ UI/kg por infusão, com a maior parte dos sangramentos (90,6%) tratada com ≤ 2 infusões e média de tempo entre as infusões de 2,1 dias.

Entre os pacientes tratados, 74,6% reportaram um ou mais EAs durante o tratamento, sendo os mais comuns ($\geq 5\%$): nasofaringite (17,9%), cefaleia (11,9%), artralgia (7,5%), dor nas costas (6%), tosse (6%) e epistaxe (6%). Dois pacientes descontinuaram o estudo por reportarem reações sistêmicas de hipersensibilidade após exposição ao alfadamotocogue pegol. Não foram identificados inibidores de alfadamotocogue pegol durante o estudo, ainda que os pacientes tenham acumulado uma média de DEs de 55,3 (DP 19,0).

Lalezari *et al.*, 2019 - Estudo PROTECT VIII

Extensão do estudo PROTECT VIII para avaliar eficácia e segurança do alfadamotocogue pegol (BAY 94-9027) utilizado a longo prazo (até 5 anos) para profilaxia e tratamento sob demanda de episódios de sangramento em homens com Hemofilia A grave (FVIII $< 1\%$). De um total de 121 pacientes que optaram por participar da extensão, 14 fizeram tratamento sob demanda e 107 profilaxia. Estes foram tratados continuamente 2x/semana ($n= 23$), a cada 5 dias ($n= 33$), a cada 7 dias ($n= 23$) ou mudaram os regimes durante a extensão ($n= 28$). Vinte pacientes (71%) do grupo de regime variável haviam mudado para um regime com frequência mais alta, sendo 12 casos devido ao aumento de sangramento com o regime anterior. A mediana de duração dos pacientes no estudo principal combinado com extensão foi de 3,9 anos (variação: 0,8-5,4). Um total de 7 pacientes (5,8%) descontinuaram o tratamento na extensão (evento adverso [$n = 2$], consentimento retirado [$n = 3$], falta de segmento [$n = 1$] ou outro [$n = 1$]).

A ABR mediana foi de 34,1 (Q1-Q3: 20,3 - 36,6) para pacientes em tratamento sob demanda, enquanto 1,6 (Q1-Q3: 0,3 - 4,6) para pacientes recebendo profilaxia. Os resultados por regime de profilaxia são demonstrados na tabela a seguir.

Tabela 3. Taxa anualizada de sangramento entre os diferentes regimes de profilaxia com alfadamoctocogue pegol na extensão do estudo PROTECT VIII.

	30-40 UI/kg 2x/sem (n=23)	45-60 UI/kg a cada 5 dias (n=33)	60 UI/kg a cada 7 dias (n=23)	Regime variável (n=28)
ABR mediana (Q1-Q3)	1,7	1,2	0,7 (0 - 1,6)	3,1 (1,2- 6,2)

Dos 1.850 episódios de sangramento reportados (sob demanda n = 1086; profilaxia n = 764), 94% foram controlados com até duas infusões, a maioria (84,8%) com apenas uma infusão. A resposta ao tratamento de episódios de sangramento foi semelhante entre os regimes de profilaxia.

Nove pacientes em profilaxia (7,4%) apresentaram EAs considerados potencialmente relacionados ao tratamento com alfadamoctocogue pegol: 4 leves (trombocitopenia, calor no local da injeção, aumento de alanina aminotransferase em pacientes com hepatite C, aumento de $\beta 2$ microglobulina na urina, artralgia e prurido); 4 moderados (edema de medula óssea originalmente reportado como sangramento no joelho, esteatose hepática, função hepática elevada, degeneração do menisco, osteoartrite, eritema multiforme); 1 grave (dor nas costas requerendo hospitalização). Três EAs de dois pacientes, ambos recebendo regime 2x/semana, foram considerados EA sérios: função hepática elevada em um paciente com doença hepática concomitante e um paciente com dois episódios de dor nas costas. Ambos os pacientes foram descontinuados do estudo. Com uma mediana acumulada de 223 DEs (intervalo: 23-563), nenhum paciente desenvolveu inibidores contra FVIII.

Wells et al., 2019 - Estudo PROTECT VIII

Estudo que incluiu parte dos pacientes do estudo de extensão do PROTECT FVIII com objetivo de avaliar a importância da frequência das infusões e o potencial benefício de infusões menos frequentes para pacientes em profilaxia com alfadamoctocogue pegol (BAY 94-9027). Foram realizadas entrevistas semiestruturadas com duração aproximada de 30 minutos e conduzidas por telefone por um investigador treinado e na língua local.

Um total de 16 pacientes foi incluído, sendo 2 pacientes em regime 2x/semana, 11 pacientes em regime a cada 5 dias e 3 pacientes em regime a cada 7 dias. Eficácia e frequência das infusões foram mais comumente relatadas (n= 15) como os atributos que mais influenciam a satisfação com a terapia. Outros atributos reportados foram segurança (n=6), modo de administração (n=6), conveniência no preparo (n=4) e quantidade necessária do produto (n=2). Na percepção dos pacientes, para 15 deles, a necessidade de infusões foi menor em comparação com outros tratamentos por conta da meia-vida mais longa do alfadamoctocogue pegol e, para 14 deles, os episódios de sangramento foram menos frequentes com o uso do alfadamoctocogue pegol em relação a outros tratamentos. Os benefícios da redução da frequência de infusão e da duração mais longa dos efeitos do FVIII reportados pelos pacientes incluíram maior capacidade de participar em atividades físicas (n=9), melhor saúde venosa (n=12), menos tempo dedicado a preparação e administração do medicamento (n=9), menor impacto sobre atividades profissionais (n=6) e melhora da saúde emocional (n=4). Seis

pacientes reportaram razões para não adesão a outras terapias: esquecimento (n=2), não ter quantidade suficiente de FVIII (n=1), querer evitar infusões (n=2) e falta de tempo durante o dia para infusão (n=1).

Batt et al., 2019(21)

Este estudo realizou uma comparação indireta ajustada por correspondência dos desfechos de eficácia e utilização semanal de UI entre tratamentos de profilaxia com os seguintes FVIII: BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol), FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa), BAX 855 (rurioctocog alfa pegol) e rAHF-PFM (alfaotocogue). As informações do BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foram obtidas a partir do estudo PROTECT VIII (único ECR pivotal), enquanto as informações dos comparadores foram obtidas a partir de uma revisão sistemática da literatura para ensaios pivotais de FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa), BAX 855 (rurioctocog alfa pegol) e rAHF-PFM (alfaotocogue) em adultos e adolescentes com hemofilia A grave. A metodologia de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC, do inglês *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) foi utilizada. Os dados de pacientes individuais do PROTECT VIII foram ponderados às características basais médias relatadas para cada tratamento comparador nos estudos, de forma garantir a comparabilidade entre as populações dos diferentes tratamentos.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias de ABR entre o tratamento com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) e os outros tratamentos: 3,77 vs 3,90 (rFVIII Fc - efmoroctocog alfa), 4,25 vs 2,91 (rFVIII Fc - efmoroctocog alfa), 3,95 vs 3,70 (BAX 855 - rurioctocog alfa pegol), 4,28 vs 6,30 (rAHF-PFM – alfaotocogue, estudo 2004) e 1,87 vs 1,80 (rAHF-PFM - alfaotocogue, estudo 2012). Não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de pacientes sem sangramentos entre o tratamento com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) e os outros tratamentos: 34,1% vs 40,7% (rFVIII Fc - efmoroctocog alfa), 35,2% vs 45,3% (rFVIII Fc - efmoroctocog alfa), 38,9% vs 39,6% (BAX 855 - rurioctocog alfa pegol), 41,5% vs 29,9% (rAHF-PFM – alfaotocogue, estudo 2004), and 40,0% vs 33,3% (rAHF-PFM - alfaotocogue, estudo 2012). A média da taxa de utilização semanal de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) foi significativamente mais baixa em comparação com FVIIIr Fc (efmoroctocog alfa) (66,4 vs 85,4 IU/kg/semana); $P < 0,001$). A mediana da taxa de utilização semanal de BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol - EHL) foi mais baixa que BAX 855 (alfarurioctocogue) (64,3 vs 87,4 IU/kg/semana) e rAHF-PFM (alfaotocogue) (estudo de 2004 - 64 vs 107,5 IU/kg/semana e estudo de 2012 - 63,6 vs 109,9 IU/kg/semana).

6.2 Evidência Clínica

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Conforme descrito anteriormente, os potenciais benefícios clínicos da tecnologia estariam relacionados, principalmente, a um limiar de FVIII mais alto (profilaxia mais eficaz para episódios de sangramento) e a menor frequência de infusão (maior satisfação com o tratamento, maior adesão ao tratamento, melhor qualidade de vida, maior

preferência/comodidade, menor morbidade relacionada às infusões, menor perda de produtividade). Considerando as evidências clínicas apresentadas pelo demandante, os desfechos avaliados foram a eficácia (representada pela taxa anualizada de sangramento - ABR) e a satisfação com uma terapia com menor frequência de infusão. Não foram apresentadas evidências para os outros desfechos.

Desfecho 1

A avaliação de eficácia teve como desfecho primário a taxa anualizada de sangramento em pacientes em uso de profilaxia. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a tecnologia proposta e os outros FVIII recombinantes, incluindo o tratamento padrão no SUS no único estudo comparativo apresentado (revisão sistemática de ensaios clínicos pivotais com comparação indireta ajustada por correspondência).

Desfecho 2

Na avaliação dos pacientes, frequência das infusões foi um dos principais atributos para maior satisfação, com os seguintes benefícios citados por mais da metade deles: maior capacidade de participar em atividades físicas, melhor saúde venosa, menos tempo dedicado para preparação e administração do medicamento. Este foi um estudo qualitativo, sem questionário padronizado, com uma pequena subamostra da população do estudo PROTECT VIII (n=16). Apesar dos pacientes terem descrito menor necessidade de infusões de demanda e episódios de sangramento menos frequentes em comparação a outros tratamentos anteriores, tais tratamentos não foram especificados e a diferença nos sangramentos não foi quantificada.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1

Os autores do estudo PROTECT VIII consideraram a profilaxia com BAY 94-9027 (alfadamoctocogue pegol) bem tolerada, com relato de descontinuação da terapia em dois casos de reações sistêmicas de hipersensibilidade após exposição e por evento adverso sério em um paciente com função hepática elevada (doença hepática concomitante) e um paciente com dois episódios de dor nas costas. Não houve comparação das taxas de eventos adversos com outros produtos de FVIII recombinante.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade do corpo de evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)². A avaliação foi realizada pelos pareceristas considerando os resultados da revisão de Batt *et al.*, 2019, único estudo apresentado que comparou a tecnologia proposta (alfadamoctocogue pegol) com a

² Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

tecnologia atualmente disponível no SUS (alfaotocogue) (21). Como os grupos controles nos ensaios clínicos individuais não corresponderam às tecnologias de interesse, os autores realizaram uma comparação indireta ajustada por correspondência para o desfecho de eficácia, a partir das características dos pacientes em uso de alfadamotocogue pegol (BAY 94-9027) em um ensaio clínico e dos pacientes em uso de alfaotocogue (rAHF-PFM) em dois ensaios clínicos(14,22,23). A avaliação do risco de viés da revisão de Batt *et al.*, 2019 foi realizada por meio da ferramenta ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*), seguindo o manual do Ministério da Saúde, sendo descrita no Anexo 2.

De acordo com a metodologia GRADE, a qualidade do corpo de evidências foi afetada por risco de viés, inconsistência e imprecisão dos resultados, sendo considerada baixa, conforme detalhamento na tabela abaixo.

Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia da profilaxia de pacientes com hemofilia A com alfadamotocogue pegol comparado ao alfaotocogue, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Batt *et al.*, 2019.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado: taxa anualizada de sangramento (IC95%)	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfadamotocogue pegol (BAY 94-9027)	Alfaotocogue (rAHF-PFM)			
3	Ensaio clínico	Grave ^a	Grave ^b	Não grave	Grave ^c		104 (2016)	107 (2004) 66 (2012)	-2,02 (-4,35; 0,30) 0,07 (-0,32; 0,46)	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO

Taxa de sangramento anualizada (seguimento alfadamotocogue: 26 semanas; seguimento alfaotocogue: pelo menos 75 dias de exposição (2004); 12 semanas (2012))

^a Conforme avaliação do risco de viés por meio da ferramenta ROBIS (Anexo 2).

^b Apesar dos intervalos de confiança das duas comparações se sobreporem, existe uma inconsistência entre as estimativas pontuais.

^c O tamanho efetivo da amostra do BAY 94-9027 após a correspondência foi de 25,32 com o estudo de 2004 (intervalo de confiança extenso) e 55,33 com o estudo de 2012.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação ao principal desfecho de eficácia, o único estudo comparativo apresentado (21), ainda que com qualidade de evidência baixa, não demonstrou diferença estatisticamente significativa na taxa anualizada de sangramento entre a tecnologia proposta e a tecnologia disponibilizada no SUS.

Outros potenciais benefícios da tecnologia proposta seriam relacionados a menor frequência de infusão, isto é, maior satisfação e adesão ao tratamento, menor morbidade relacionada às infusões com melhora na qualidade de vida e redução da perda de produtividade. Entretanto, apenas um estudo incluído pelo demandante avaliou isoladamente a satisfação dos pacientes com a tecnologia proposta e sem comparação à tecnologia padrão.

Na ausência de evidências científicas que comprovem os outros potenciais benefícios, o demandante realizou um painel Delphi para avaliar parâmetros relacionados ao tratamento da hemofilia A na perspectiva do SUS, como:

necessidades não atendidas, posologia e dose do tratamento atual, além do fator VIII recombinante de longa duração e como este poderia endereçar as necessidades não atendidas identificadas. Foram selecionadas sete médicas especialistas na área de hemofilia A que atuam no SUS em diferentes estados e cidades do país como São Paulo, Espírito Santo, Pará e Paraná. Segundo relato do demandante, as especialistas apontaram que 30% a 40% da população com hemofilia A acima de 12 anos atendida no Brasil poderia se beneficiar com o uso de fator VIII recombinante de longa duração. Na opinião das especialistas, os pacientes que mais se beneficiariam seriam aqueles com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 4 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: alfadamoctocogue peguillado	Adequado.
	Comparador: alfaoctocogue	
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com hemofilia A com idade ≥ 12 anos, em profilaxia secundária, sem presença de inibidores e previamente tratados	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Diferença de custo de tratamento profilático	Adequado.
Horizonte temporal	Até o final da vida	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Taxa de sangramento anual Utilização anual de UI Mortalidade	Através de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC – <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>) do estudo de Batt et al. 2019, não foi encontrada significância estatística entre a intervenção e o comparador para os desfechos analisados. O estudo concluiu que a eficácia dos medicamentos é similar e comparável.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Aquisição da droga (tratamento profilático e manejo de	Não foram utilizados custos de eventos adversos. As porcentagens de utilização e de frequência de uso

	intercorrências hemorrágicas durante tratamento profilático), monitoramento do paciente, cirurgias e recursos hospitalares.	dos medicamentos utilizados no tratamento, os custos de tratamento de eventos hemorrágicos e a frequência dos seus diferentes tipos foi determinada por painel de especialistas. A frequência e idade dos pacientes para realização de cirurgias ao longo da vida, também foram estipuladas por painel Delphi. Custo do medicamento com desconto de 36% caso haja desoneração de impostos.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de decisão com dois estados de transição. Vivo com Hemofilia e Morte.	Não havia necessidade de dois estados de transição para o modelo já que o risco de morte foi considerado o mesmo para ambas as alternativas. Um cálculo baseado na diferença de custos já seria o suficiente.
Pressupostos do modelo	Horizonte temporal da vida toda, perspectiva do SUS com taxa de desconto de 5%. Vários cenários propostos com diferentes taxas de utilização do medicamento e faixa etária de início do tratamento.	Não há estudo de comparação direta com alta qualidade que mostra que ambas as tecnologias (intervenção e comparador) possuem a mesma eficácia. Apenas um estudo de comparação indireta(21) embasou a decisão pelo desenho de custo-minimização.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística. Diagrama de Tornado. Criação de cenários base e proposto cuja única diferença era a utilização de UI de ambas as alternativas baseado em referências diferentes. Foi testada também diferentes idades (12 e 33 anos) de entrada no modelo.	Adequado.

Baseado numa análise de comparação indireta via MAIC (*Matching- Adjusted Indirect Comparison*) de Batt (2019) foi estimado que a efetividade medida em taxa anualizada de sangramento foi similar, onde as diferenças não apresentaram significância estatística. O método MAIC vem sendo usado onde estudos de comparações diretas (*head-to-head*) são de difícil execução como acontece em doenças raras como a hemofilia. Desde 2017, esse método tem sido reconhecido pelo NICE como uma alternativa válida de abordagem de ajuste populacional indireto para fazer comparações entre tecnologias.

Seguindo a premissa de similaridade de resultados entre as tecnologias, o demandante propôs um desenho de custo-minimização para a análise econômica. O estudo comparou o alfadamoctocogúe pegol (EHL), com o fator VIII de coagulação recombinante, alfaoctocogúe (SHL), que hoje é desenvolvido pela Hemobrás. Foi adotado a perspectiva do SUS e um horizonte temporal que considerou a vida toda do paciente em ciclos anuais. O Ministério da Saúde preconiza o início do tratamento com o Fator VIII apenas para pacientes com idade inferior a 30 anos (5). Já que inibidores raramente

se desenvolvem após os primeiros 150 a 200 dias de exposição, o estudo considerou pacientes sem inibidores em dois cenários: pacientes entrando na simulação a partir de 33 anos (idade média do estudo PROTECT VIII) ou 12 anos de idade (preconizado na bula e pelo Ministério da Saúde).

Apesar do risco de morte ao longo da vida para ambas as tecnologias ser considerado o mesmo (risco da população geral), foi desenvolvido um modelo com dois estados de transição (vivo e morto) esquematizado na figura 2. O risco de morte foi ponderado pela porcentagem de pacientes masculinos e femininos uma vez que a mortalidade apresentada no Perfil de Coagulopatias (2) não apresenta discriminação por faixa etária e não foram reportadas mortes relacionadas ao alfadamoctogue pegol nos estudos clínicos (15).

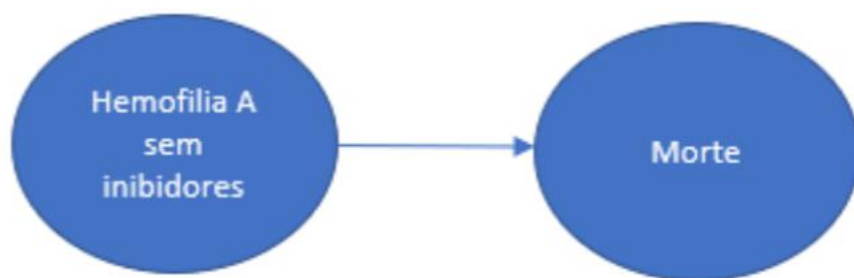


Figura 2. Modelo esquemático de cadeia de Markov.

No estudo Batt, 2019 a taxa anual de sangramento não apresenta diferença estatisticamente significativa entre as alternativas, porém no modelo econômico, de forma conservadora, decidiu-se seguir com os dados oriundos da comparação com o estudo Valentino *et al.* (2012), que demonstra uma ligeira vantagem para o comparador quanto a utilização de recursos no tratamento de intercorrências hemorrágicas.

No cenário base foi utilizado os dados do estudo de extensão(15) e da bula alfadamoctogue pegol para estipular a frequência de infusões e utilização de UIs. Para o alfaoctocogue, além da bula os dados foram ajustados por um painel de especialistas (Painel Delphi) considerando a prática clínica e a realidade brasileira. Embora a posologia de bula do alfaoctocogue reporte doses usuais de 20 a 40 UI/kg para profilaxia de longo prazo(11,24), de forma conservadora, no cenário base considerou-se o limite inferior apresentado pelos especialistas no Painel Delphi, que reportaram que a posologia mais utilizada para alfaoctocogue é de 25-29 UIs/kg. Não foi encontrada informação na literatura sobre a taxa de adesão entre as alternativas. Foi considerado que 100% das infusões seriam realizadas.

Um outro cenário proposto, com uma diferença na utilização de UIs foi construído. Além de apresentar similaridade entre as alternativas no desfecho de taxa de sangramento anual, a utilização de UIs também foi avaliada no

estudo pelo método MAIC que mostrou o alfadamoctocogue pegol apresentando menor utilização de UI que o comparador (64 e 107,5UIs respectivamente). Esta foi a única diferença entre o cenário base e o cenário proposto.

Custos

A análise incluiu custos diretos médicos, como custos referentes ao tratamento profilático de pacientes com hemofilia A sem inibidor, custo do uso sob demanda de fator VIII somente em caso de sangramento episódico em pacientes em tratamento de profilaxia, custos com cirurgias, e custos de monitoramento. Os recursos considerados foram: aquisição da droga, exames laboratoriais e de imagem, hospitalizações, cirurgias, consultas (monitoramento) e procedimentos para manejo e cuidado do paciente com hemofilia A sem inibidores no tratamento profilático e intercorrências hemorrágicas durante a profilaxia.

Apesar de relatados eventos adversos (EAs) nos estudos, os EAs relatados foram considerados, em sua maioria, como representativos de eventos que ocorrem na população geral de hemofilia e quando reportados EAs graves não foram descritas as frequências em que ocorreram. No estudo do demandante os custos com manejo de EAs foram desconsiderados na análise de custo-minimização para ambos os braços (12,14,15,23,25).

Os recursos necessários para o tratamento da hemofilia A no âmbito do SUS foram retirados do Manual de Hemofilia (1) e do Perfil das Coagulopatias Hereditárias, ambos do Ministério da Saúde (2), com algumas porcentagens de utilização ou frequência de uso dos recursos validadas por meio de um Painel Delphi com sete especialistas no tratamento da hemofilia A no SUS. O custeio dos recursos foi realizado através de fontes como: DATASUS, Banco de Preços em Saúde, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) ou a lista de preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos(26–28).

Preço proposto

Na tabela da CMED de outubro de 2020, o preço médio por UI do alfadamoctocogue pegol considerando o Preço fábrica (PF) é de R\$ 1,92 e de R\$ 1,53, considerando o Preço máximo de venda ao governo (PMVG) sem imposto.

Tabela 5. Valores da tabela CMED de outubro de 2020.

Medicamento	Apresentação	PF sem imposto (R\$)	PMVG sem imposto (R\$)
Alfadamoctocogue pegol	500 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	930,35	743,44
Alfadamoctocogue pegol	1000 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	1.888,92	1.509,44
Alfadamoctocogue pegol	2000 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	3.920,68	3.133,02
Alfadamoctocogue pegol	3000 UI PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS PREENC DIL X 2,5 ML + EQP + ADAPTADOR	5.881,01	4.699,52

O fabricante propôs um desconto de 36% em comparação com o PMVG 0%, resultando em um preço proposto de **R\$0,98 por UI** de alfadamoctocogue pegol. O demandante informa que só poderá honrar com o desconto caso haja a desoneração de impostos do alfadamoctocogue pegol, semelhante ao que ocorre ao comparador atualmente disponível no SUS.

Para alfaoctocogue, considerou-se o valor de R\$ 1,086 por UI (preço sem impostos) (29,30), com base no último contrato de fornecimento entre Hemobrás e o Ministério da Saúde encontrado por meio do site do Portal da Transparência da Controladoria – Geral da União, termo de contrato No. 205/2019(31).

Tabela 6. Preço proposto pelo fabricante.

Medicamentos	Preço Proposto (R\$)
Alfadamoctocogue pegol (alfadamactocogue pegol)	0,98/UI*
alfaoctocogue (alfaoctocogue)	1,086/UI

Posologias e frequência de tratamento

Como mencionado, as posologias das alternativas (Tabela 7) foram extraídas de estudo clínico, da bula (EHL) e de painel de especialistas (SHL) que também constatou que não existe desperdício no cálculo de consumo de medicamento. A dose média foi calculada para cada faixa etária com base no peso médio da população fornecido pelo IBGE (32), ponderado pela porcentagem de pacientes do sexo masculino (98,39%) e feminino (1,61%), com base nos dados do Perfil de Coagulopatias(2). A distribuição de pacientes por regime posológico de tratamento foi extraída do estudo de Lalezari et al. 2019 para o EHL e do painel Delphi para o SHL. Esses dados estão resumidos na tabela 8 para o caso base e na tabela 9 para o caso proposto que utilizou as posologias encontradas no estudo Batt et al. 2019(21).

Tabela 7. Posologias de tratamento para as alternativas terapêuticas

Regime	alfadamoctocogue pegol (UI/ kg)	alfaoctocogue (UI/ kg)	Referência
A cada 7 dias	60	-	Bula do Profissional Alfadamoctocogue pegol ⁽⁴²⁾
A cada 5 dias	50	-	
2 vezes por semana	35	-	
3 vezes por semana	-	25	Painel Delphi, 2020
Dias alternados	-	25	

Tabela 8. Distribuição de pacientes por regime posológico no caso base

Regime	Distribuição de % de uso com alfadamoctocogue pegol ⁽⁴²⁾	Distribuição de % de uso com alfaoctocogue (Painel Delphi)	Nº de administrações no ano (calculado)
A cada 7 dias	26	-	52
A cada 5 dias	42	-	73
2 vezes por semana	32	-	104
3 vezes por semana	-	60	156
Dias alternados	-	40	183

Tabela 9. Posologia de tratamento no caso proposto utilizando dados do estudo de Batt, 2019

Medicamento	UI/ kg/ semana
alfadamoctocogue pegol	64,0
alfaoctocogue	107,5

Os diferentes tipos de sangramento que podem ocorrer ao longo da vida do paciente foram adaptados do Manual de Hemofilia (3) e suas frequências foram validadas durante o Painel Delphi. Foram considerados os seguintes tipos de sangramentos: hemartrose em cerca de 75% dos casos de sangramento, 15% hemorragia intramuscular (hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica), 5% hemorragia gastrointestinal e 5% hemorragia intracraniana confirmada.

A posologia para o tratamento desses episódios hemorrágicos também foi extraída do Manual (ref.), que foi desenhado considerando somente a disponibilidade do medicamento com meia-vida padrão (SHL). Há indicações na diretriz para manejo de EHL(33) que no caso desse medicamento, são necessários apenas uma ou duas infusões para determinadas atividade de reposição de fator VIII, demonstrando um menor número de infusões quando comparado ao apresentado no Manual de Hemofilia. No entanto, o demandante assumiu de forma conservadora a mesma posologia para as duas tecnologias comparadas (tabela 10).

Tabela 10. Posologias de tratamento para os diferentes episódios hemorrágicos

Tipo de sangramento	Posologia
Hemartrose	25 UI/Kg por 3 dias
Hemorragia intramuscular (hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica)	40 UI/kg por 2 dias + manutenção de 30 UI/kg por 5 dias
Hemorragia gastrointestinal	50 UI/Kg por 7 dias + manutenção de 25 UI/Kg por 14 dias
Hemorragia intracraniana confirmada	50 UI/Kg por 7 dias + manutenção de 25 UI/Kg por 21 dias

UI: Unidade internacional; Kg: Quilograma.
Fonte: Adaptado de Manual de Hemofilia ⁽³⁾.

Os recursos hospitalares necessários para o tratamento eventos hemorrágicos: hemartrose, hemorragia intramuscular (hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica), hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana confirmada foram calculados de acordo com opinião de especialistas, utilizando bases públicas para preço e custo de procedimento (26–28).

Custo de cirurgias

A análise pressupõe que pacientes com hemofilia A estão sujeitos a cirurgias ao longo da vida, cujas idades e frequência de ocorrências foram baseadas na opinião de médico hematologista e Painel Delphi. A posologia e o consumo de UI pré e pós operatório foi ajustado para porte de cada cirurgia e também de forma conservadora foi calculado conforme Manual da Hemofilia para ambos os braços do estudo. Adicionalmente, com base em opinião de especialistas da área, foi considerado que artroplastia e sinovectomia são cirurgias de grande porte e as videoartroscopias são cirurgias de médio porte. A tabela 11 resume esses parâmetros.

Tabela 11. Custo dos procedimentos cirúrgicos e posologia pré e pós-operatório estimadas em Painel Delphi

Tipo de cirurgia	Idade	Custo do procedimento (R\$) ⁽¹²¹⁾	UI total Posologia - Pré operatório ⁽³⁾	UI total Posologia - Pós operatório ⁽³⁾
Artroplastia de quadril (não convencional)	60	1.635,27	3649	43785
Artroplastia total de joelho - revisão / reconstrução	50	1.541,34	3722	44668
Artroplastia de joelho (não convencional)	35	1.602,18	3721	44656
Videoartroscopia	30	300,00	3700	26271
Videoartroscopia	40	300,00	3721	26421
Exploração articular c/ ou s/ sinovectomia de médias / grandes articulações	30	283,66	3700	44402

O demandante apresentou os resultados da análise como a idade de entrada no modelo (12 ou 33 anos), utilização de UI (cenário base e proposto), taxa de sangramento e outros 11 parâmetros analisados em gráficos de Tornado. Os resultados encontrados representaram economia dos custos por paciente para todos os cenários.

Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização nos diferentes cenários de faixa etária e utilização de dose

Idade/Cenário	Cenário Base	Cenário proposto
12 anos	- R\$ 1.342.233,18	-R\$ 3.625.885,71
33 anos	- R\$ 1.284.938,79	-R\$3.571.729,00

Os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$ para ambas as idades de entrada e ambos os cenários propostos. Como o Ministério da Saúde não recomenda a inclusão de pacientes com idade superior a 30 anos, os resultados relativos à entrada no modelo com 12 anos de idade serão priorizados.

Para essa faixa etária no cenário base, os custos dos medicamentos mostraram-se as variáveis com mais impacto no resultado, porém a variação proposta ($\pm 20\%$) não reverteu o cenário de economia na incorporação. O Diagrama de Tornado abaixo mostra esse resultado.

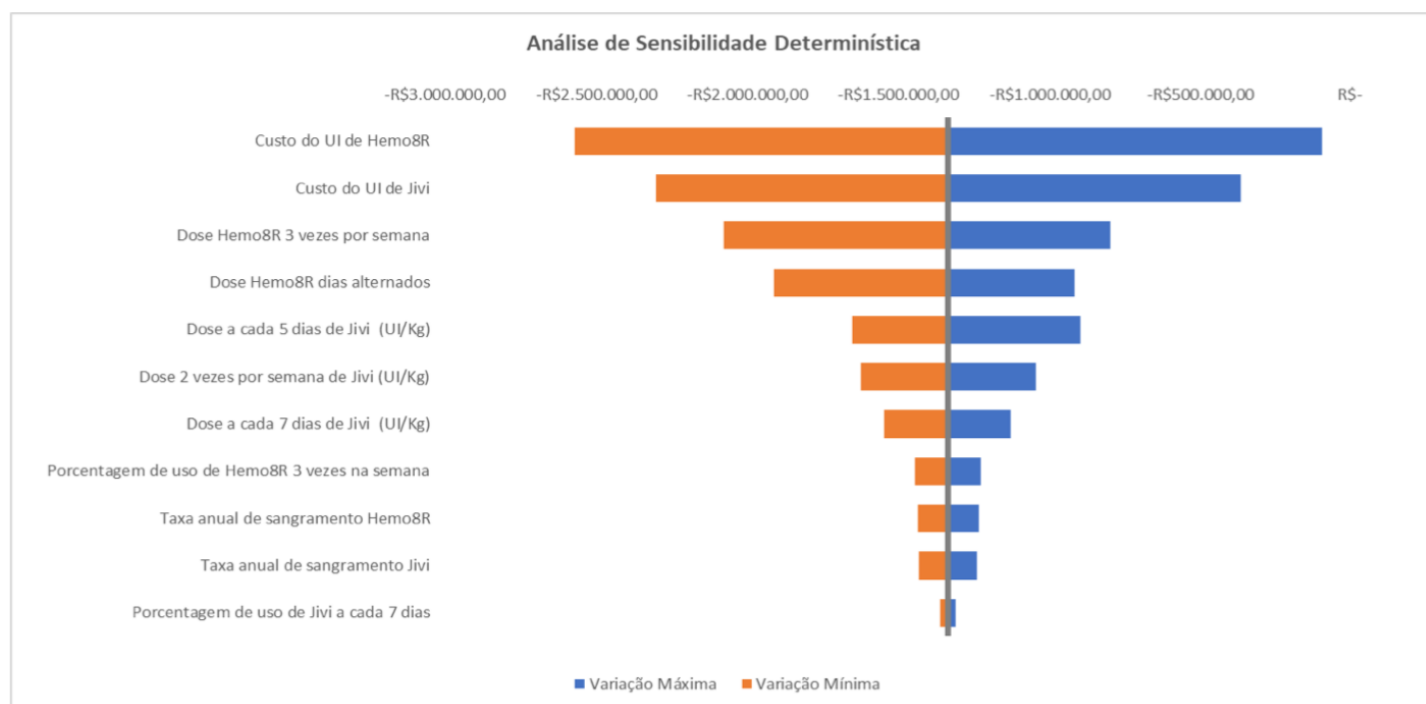


Figura 3. Diagrama de Tornado do cenário base

O cenário proposto utilizou os dados do estudo Batt (2019)(21) para a utilização em UI dos medicamentos, considerando 64,0 UI/kg/semana para alfadamoctocogue pegol e 107,5 UI/kg/semana para alfaoctocogue. O Diagrama de Tornado variou menos parâmetros, e o cenário de economia por paciente na incorporação também não foi revertido.

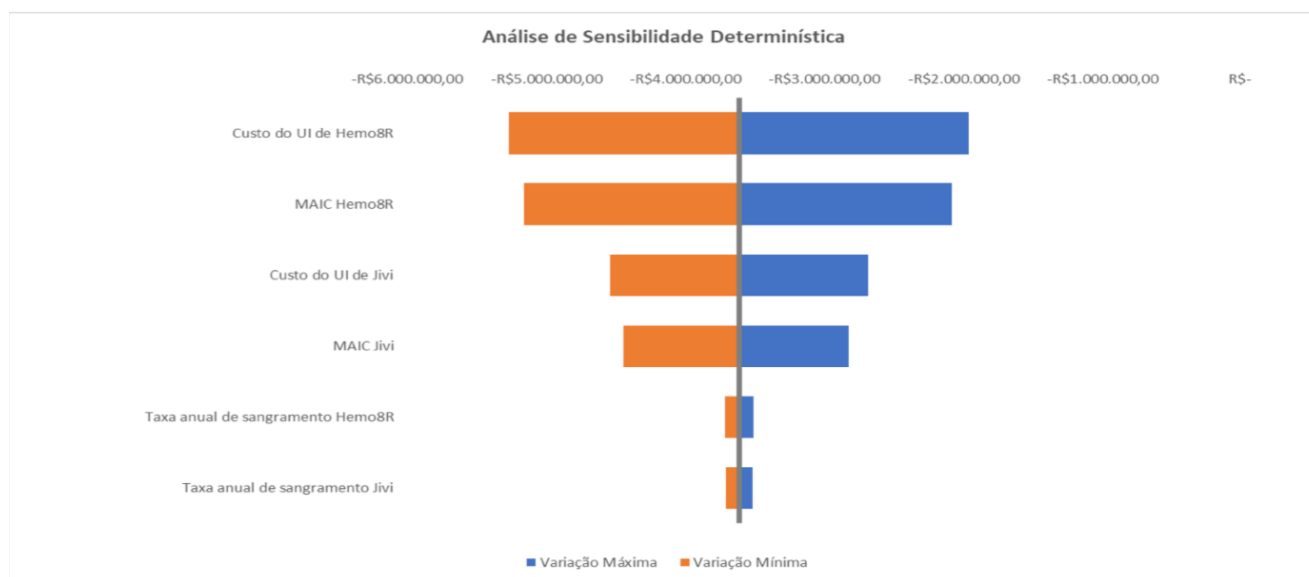


Figura 4. Diagrama de Tornado do cenário proposto

Premissas e limitações

Os estudos de ambas as tecnologias não relataram mortes relacionadas ao uso dos medicamentos. O modelo apresentado não considerou haver mortes relacionadas a Hemofilia A e para ambas as alternativas comparadas, considerou apenas a mortalidade geral da população por idade, e ponderado pela proporção de pacientes femininos e masculinos. Custos relacionados a morte foram desconsiderados.

Os EAs relatados nos estudos analisados, foram considerados como sendo eventos que ocorrem na população geral de hemofilia. Os eventos graves reportados, não tiveram suas frequências descritas, inviabilizando a inclusão na avaliação econômica. Os custos relacionados a eventos adversos foram desconsiderados.

Não foram considerados pacientes que desenvolvem inibidores na análise. No estudo de longo prazo do medicamento intervenção nenhum paciente desenvolveu inibidores com mais de 150 dias de exposição, e nos estudos do comparador apenas um paciente apresentou o evento.

A similaridade na eficácia das duas alternativas que embasou o desenho do estudo para custo-minimização não foi realizada através de um estudo de comparação direta. Foi utilizado uma comparação indireta por correspondência dos desfechos de eficácia e utilização semanal de UI entre os estudos do medicamento intervenção e do comparador. O desfecho principal foi a taxa anual de sangramento e a taxa de utilização de UI também foi comparada. Para a taxa de

sangramento, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, foi utilizado os valores relatados pelo estudo que dão leve vantagem ao comparador. Se os valores do desfecho principal foram diferentes (1,87 para a intervenção e 1,8 para o comparador) uma análise de custo-efetividade medindo o custo por sangramento evitado poderia ter sido realizada. A análise de sensibilidade com esse parâmetro foi realizada e mostrou não haver diferença significativa nos resultados apresentados.

Boa parte dos parâmetros do modelo, por falta de dados na literatura foram estimados via painel de especialistas. As idades e as frequências das cirurgias realizadas, bem como as suas classificações (médio e grande porte) foram estimadas por Painel Delphi. O mesmo ocorreu com os recursos hospitalares para tratamento de eventos hemorrágicos, a distribuição de pacientes por regime de tratamento para o comparador, e a dose média da profilaxia do alfaoctocogue.

O preço do medicamento considerado no modelo partiu da premissa que haveria uma isenção de imposto do mesmo (PMVG 0%) porém essa premissa hoje não é verdadeira e o produto não faz parte da lista de medicamentos com esse benefício. Ao recalcular o valor da avaliação econômica sem a isenção de imposto e, portanto, sem o desconto de 36% que o fabricante condicionou a isenção o valor sai de uma economia de R\$ 1.342.233,18 para um custo adicional de R\$2.605.325,25.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do alfacetocogol para pacientes com Hemofilia A previamente tratados com fator VIII de coagulação, com idade de 12 a 30 anos e sem inibidores, o demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO). Os dados sobre essa população foram obtidos do Perfil de Coagulopatias de 2016 (2).

A análise desse documento e da série histórica da prevalência de Hemofilia A tratados no SUS considerou que: os pacientes que teriam ≥ 12 anos de idade em 2021 são aqueles ≥ 7 anos em 2016 e os pacientes que teriam até 30 anos em 2021 são aqueles com até 25 anos em 2016. Para cálculo da representatividade de cada idade dentro das faixas etárias, utilizou-se a distribuição de idades segundo IBGE (34). A figura 5 descreve a seleção de pacientes e a tabela descreve essas estimativas por faixa etária.

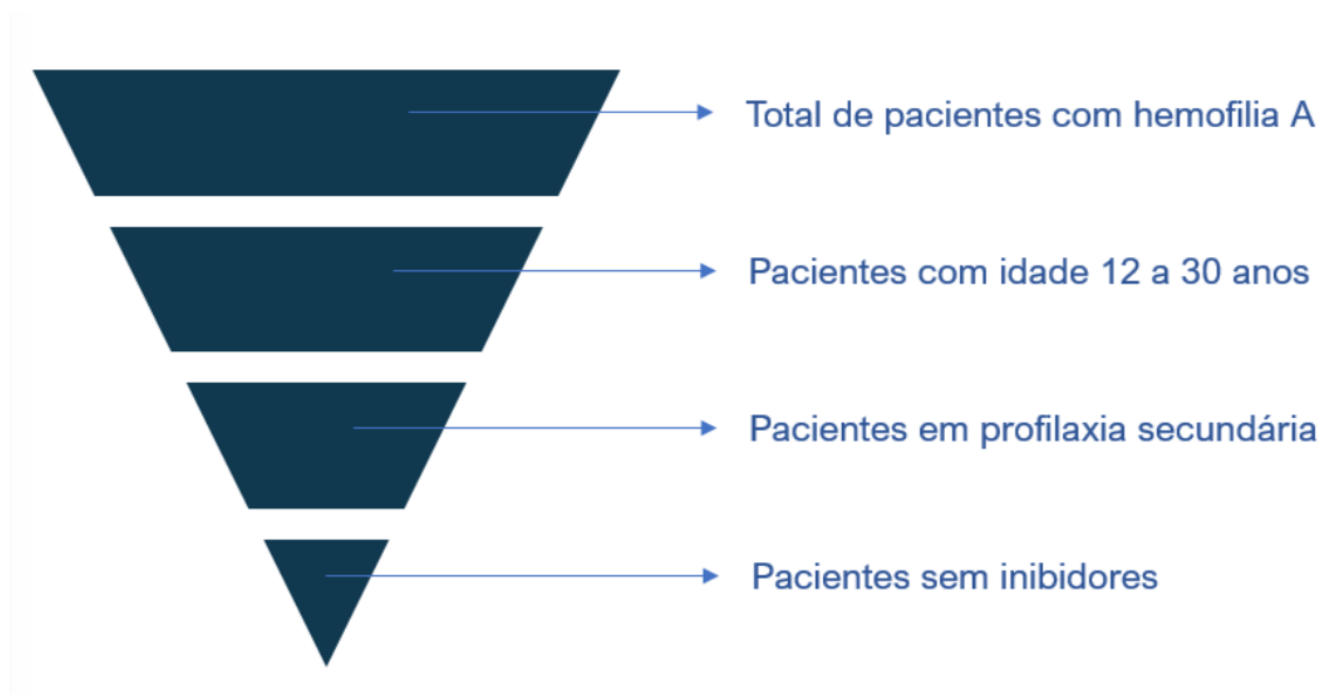


Figura 5. Esquema representativo da seleção de pacientes elegíveis ao tratamento com a intervenção.

Tabela 13. Estimativa do número de pacientes por faixa etária.

Faixa etária	Número de pacientes	Fonte
5 - 9 anos	874	Perfil de Coagulopatias, 2016 ⁽⁶⁾
7 - 9 anos	532	Calculado, distribuição segundo IBGE ⁽¹²⁵⁾ .
10 - 14 anos	958	Perfil de Coagulopatias, 2016 ⁽⁶⁾
15 - 19 anos	1.108	Perfil de Coagulopatias, 2016 ⁽⁶⁾
20 - 29 anos	2.247	Perfil de Coagulopatias, 2016 ⁽⁶⁾
20 - 25 anos	1.347	Calculado, distribuição segundo IBGE ⁽¹²⁵⁾ .
Total de pacientes 12 a 30 anos	3.945	Calculado

Para obtenção do número de pacientes sem inibidores, considerou-se a prevalência de inibidor segundo teste de triagem em pacientes com hemofilia A, de 6,11%. Também de acordo com o Perfil de Coagulopatias de 2016, considera-se que 55,85% dos pacientes estão em profilaxia secundária.

Além disso, para o número de novos pacientes a cada ano, de 2022 a 2025, considera-se apenas o envelhecimento da população de pacientes em 2016, ou seja, pacientes fazendo 12 anos de idade a cada ano. Desta forma, o número de novos pacientes em 2022 corresponde aos pacientes com idade de 6 anos em 2016, os pacientes novos em 2023 correspondem ao número de indivíduos com 5 anos em 2016, e assim sucessivamente. Aplicando essas proporções, obteve-se uma estimativa da população elegível ao tratamento descrita na tabela 13.

Tabela 14. Estimativa de pacientes elegíveis em 5 anos.

Ano de tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
1º ano de tratamento	2.055	172	169	134	132
2º ano de tratamento		2.051	172	169	134
3º ano de tratamento			2.047	172	169
4º ano de tratamento				2.043	172
5º ano de tratamento					2.039
Total	2.055	2.223	2.388	2.518	2.646

Para o cálculo dos custos, foi utilizado o custo médio anual de tratamento por paciente obtido da análise de custo-minimização ponderado pelas faixas etárias. A figura 14, mostra o resultado dessa ponderação.

Tabela 15. Custo médio anual de tratamento por paciente e faixa etária.

Faixa Etária	Representatividade de cada faixa etária (%) ⁽⁶⁾	Alfaoctocogue		Alfadamoctocogue pegol	
		Custo médio anual na na faixa etária (R\$)	Custo médio anual ponderado (R\$)	Custo médio anual na na faixa etária (R\$)	Custo médio anual ponderado (R\$)
12 - 14 anos	5,75%	R\$ 231.176,28	R\$ 13.298,92	R\$ 181.198,74	R\$ 10.423,85
15 - 19 anos	10,95%	R\$ 314.641,62	R\$ 34.438,70	R\$ 242.157,97	R\$ 26.505,09
20 - 29 anos	22,20%	R\$ 344.707,47	R\$ 76.514,64	R\$ 269.666,39	R\$ 59.857,79
30 anos	1,89%	R\$ 388.435,47	R\$ 7.324,28	R\$ 312.512,85	R\$ 5.892,69
Total	40,78%	-	R\$ 322.644,50	-	R\$ 251.784,66

A participação no mercado foi estimada baseada na informação extraída do Painel Delphi da proporção de pacientes com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária.

Considerando esses perfis, os especialistas estimaram entre 30% a 40% dos pacientes com hemofilia A acima de 12 anos. Foi considerado uma participação de mercado de 40% para o alfacalcogol pegol (EHL), em todos os anos após a incorporação. A população elegível aplicando a participação do mercado está descrita na tabela 16.

Tabela 16. Estimativa de pacientes elegíveis após o market share em 5 anos.

Ano de tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
1º ano de tratamento	822	69	68	54	53
2º ano de tratamento		820	69	68	54
3º ano de tratamento			819	69	68
4º ano de tratamento				817	69
5º ano de tratamento					816
Total	822	889	955	1.007	1.058

O resultado do impacto orçamentário incremental aplicando os custos a essa população já descontado o *market share* está descrito na tabela 16.

Tabela 17. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com comparador(R\$) (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ² (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção(R\$)
2021	822	40%	663.034.454,31	604.787.662,35	-58.246.791,95
2022	899	40%	696.015.246,73	635.159.853,40	-60.855.393,33
2023	955	40%	736.496.365,01	671.446.080,77	-65.050.284,24
2024	1.007	40%	770.139.095,35	702.594.405,92	-67.544.689,43
2025	1.058	40%	809.788.452,07	738.461.199,81	-71.327.252,26
Total em 5 anos			3.675.473.613,47	3.352.449.202,25	-323.024.411,22

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 663.034.454,31;

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 604.787.662,35.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada variando os parâmetros em mais $\pm$ 20%. Os parâmetros variados e os respectivos valores estão dispostos na tabela 18.

Tabela 18. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Variação
Custo por UI de alfadamoctocogue pegol	R\$0,78	R\$0,98	1,176	20%
Custo por UI de alfaoctocogue	R\$0,87	R\$1,086	1,3032	20%
Taxa anual de sangramento alfadamoctocogue pegol	1,496	1,87	2,244	20%
Taxa anual de sangramento alfaoctocogue	1,44	1,8	2,16	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 1	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 2	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 3	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 4	32%	40%	48%	20%
Participação de Mercado de alfadamoctocogue pegol ano 5	32%	40%	100%	20%
Porcentagem de uso de alfadamoctocogue pegol a cada 7 dias	21%	26%	31%	20%
Porcentagem de uso de alfaoctocogue 3x/semana	40%	60%	100%	Delphi, 2020
Dose a cada 7 dias de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	48	60	72	20%
Dose a cada 5 dias de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	40	50	60	20%
Dose 2 vezes por semana de alfadamoctocogue pegol (UI/Kg)	28	35	42	20%
Dose alfaoctocogue 3 vezes por semana	20	25	30	20%
Dose alfaoctocogue dias alternados	20	25	30	20%

Um Diagrama de Tornado foi construído mostrando uma economia de recursos em todas as variações realizadas (Figura 6). A econômica com a incorporação varia de valores entre R\$50milhões e R\$600 milhões aproximadamente.

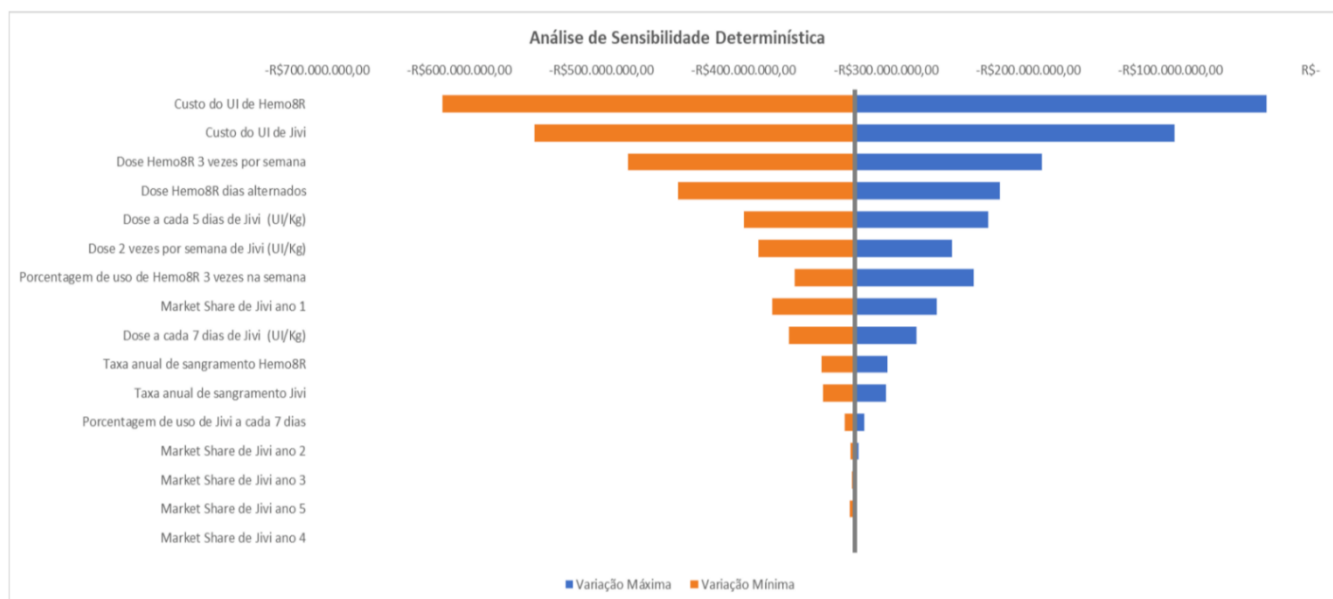


Figura 6 - Resultado da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

Diferentes taxas de sangramento foram testadas baseadas em valores da literatura (Batt et al, 2019)(21). A tabela 20 mostra o impacto das variações.

Tabela 19. Resultado do impacto orçamentário utilizando os valores do cenário proposto.

Taxa anual de sangramento		Impacto orçamentário acumulado em 5 anos	
alfadamoctocogue pegol (EHL)	alfaotocogue (SHL)		
1,87	1,80	- R\$	323.024.411,22
1,87	1,87	- R\$	327.567.439,32
1,80	1,80	- R\$	327.192.975,68
4,28	6,30	- R\$	471.558.498,12
4,28	4,28	- R\$	340.459.687,38
6,30	6,30	- R\$	351.265.638,03

O preço do medicamento considerado no modelo partiu da premissa que haveria uma isenção de imposto do mesmo (PMVG 0%) porém essa premissa hoje não é verdadeira e o produto não faz parte da lista de medicamentos com esse benefício. Ao recalculer o valor do impacto orçamentário incremental em 5 anos sem a isenção de imposto e sem o desconto de 36% que o fabricante condicionou a isenção, o valor sai de uma economia de R\$ 323.024.411,22 para um custo adicional de R\$ 596.910.282,88.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações realizadas do alfaoctocogú pegol no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no *Scottish Medicines Consortium* (SMC), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).

O INFARMED de Portugal(35) fez uma avaliação em julho de 2020 e concluiu que o medicamento não apresentou benefício adicional em relação ao comparador alfaoctocogú mas mostrou custo de tratamento inferior.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos de idade com hemofilia A.

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os medicamentos potenciais detectados para a indicação terapêutica em questão encontram-se listados no Quadro

5

Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com hemofilia a partir de 12 anos de idade.

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

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em:** 24/03/2021.

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

^aRecrutando; ^bAtivo, não recrutando; ^cRecrutando

O Mim-8 é um anticorpo IgG4 mimético do fator 8 de coagulação, que tem como alvos os fatores IX e X de coagulação. A eficácia e a segurança desse medicamento para o tratamento profilático em adolescentes e adultos com hemofilia A (com e sem inibidores) estão sendo avaliadas em estudo de fase 3 (36,37).

O fitusiran é um RNA silenciador (siRNA), direcionado ao RNA mensageiro (RNA_m) codificador de antitrombina. O medicamento está em fase 3 clínica para o tratamento de pacientes adultos e a partir de 12 anos de idade com hemofilias A e B, com ou sem anticorpos inibidores, inclusive para hemofilia grave. Está em investigação a eficácia de uma dose mensal do medicamento por via subcutânea (38-41).

Os anticorpos monoclonais IgG4 concizumabe e marstacimab são inibidores do inibidor da via do fator tissular (TFPI). A eficácia desses agentes para o tratamento da hemofilia A está em avaliação em estudos clínicos de fase 3, em pacientes adultos e a partir de 12 anos de idade com ou sem anticorpos inibidores (42-44). A companhia farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do marstacimab tem a expectativa de lançá-lo no ano de 2024 (37).

Além dos potenciais medicamentos acima descritos, com mecanismos de ação diferentes dos fatores de coagulação, estão em fase 3 clínica os fatores VIII recombinantes FRSW-107, SCT-800 e efanesoctocog alfa (BIVV001). Além desses, foram registrados, em outros países, os fatores VIII recombinantes damoctocog alfa pegol (Japão, 2019); lonoctocog alfa (EUA, 2016) e turoctocog alfa pegol (Alemanha e Suíça, 2019) (37).

O alfadamoctocogue é protegido pela patente PI 0517795-2, depositada no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) em 14/11/2005, com validade até 31/03/30 (45).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para avaliação da evidência clínica, foram consideradas três publicações do ensaio clínico PROTECT VIII, que avaliou diferentes regimes de profilaxia com alfadamoctocogue pegol, e uma revisão sistemática com comparação indireta ajustada por correspondência entre as profilaxias com alfadamoctocogue pegol (tecnologia proposta), efmoroctocog alfa, ruriocotocog alfa pegol e alfaoctocogue (tecnologia padrão no SUS). Apesar do PROTECT VIII não ter tido como grupo controle o tratamento padrão no SUS ou outro FVIII, foi o único ensaio clínico apresentado que avaliou eficácia, segurança e perspectivas dos participantes quanto a frequência de infusão da tecnologia proposta.

O único estudo comparativo apresentado foi uma revisão sistemática que utilizou uma análise de comparação indireta ajustada por correspondência entre as profilaxias de interesse. Ainda que a revisão tenha sido classificada com qualidade de evidência baixa, conforme as próprias características de uma avaliação com dados secundários, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa entre a tecnologia proposta e a tecnologia padrão no SUS quanto ao principal desfecho, a taxa anualizada de sangramento. Dentre outros potenciais benefícios relacionados a menor frequência de infusão do alfadamoctocogue pegol, apenas um estudo avaliou isoladamente a satisfação dos

pacientes com a tecnologia proposta, sem comparação à tecnologia padrão, não sendo possível uma conclusão de superioridade da tecnologia proposta pelo estudo.

Neste cenário, o demandante realizou um painel Delphi, com especialistas na área de hemofilia A que atuam no SUS em diferentes regiões do Brasil. Na opinião destes especialistas, os pacientes mais beneficiados com o uso do alfadamocogogue pegol seriam aqueles com perfil sangrador, farmacocinética desfavorável, baixa adesão ao tratamento e com alta atividade diária.

A avaliação econômica foi construída no desenho de análise de custo-minimização, baseada na comparação indireta que foi classificada como de baixa qualidade. Foram assumidos pressupostos conservadores como uma taxa de sangramento ligeiramente superior para o comparador e ainda sim o medicamento resultou em uma economia para o sistema de saúde ao final da análise. Cenários relativos a diferentes idades de início de tratamento e padrão de utilização da tecnologia foram adotados e resultaram em economias para o SUS que variaram de R\$ 1.284.938,79 a 3.625.885,71 de acordo com o cenário proposto. A análise de sensibilidade determinística confirmou o resultado de economia para o SUS diante da variação de todos os parâmetros.

A avaliação de impacto orçamentário foi realizada com os resultados do modelo de custo-efetividade. Dados do Perfil de Coagulopatias de 2016, do IBGE e do Painel Delphi foram utilizados para estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento e o *market share* proposto foi baseado na estimativa que 30% a 40% dos pacientes teriam o perfil sangrador. Baseado no preço proposto com desconto de 36%, o resultado foi uma economia de R\$58.246.791,95 no primeiro ano e R\$ 323.024.411,22 ao final de 5 anos.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 5ª reunião extraordinária, realizada no dia 12 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar de todos os membros do plenário desfavorável à incorporação do alfadamocogogue pegol para o tratamento de hemofilia A em profilaxia secundária para pacientes a partir de 12 anos de idade no SUS. Os membros do plenário concordaram que, apesar da comodidade posológica, diante da impossibilidade de desconto nos impostos, o impacto orçamentário que antes produziria uma economia, se torna um gasto próximo a 200 milhões de reais ao final de 5 anos. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 41 foi realizada entre os dias 25/05/2021 e 16/06/2021. Foram recebidas 3.387 contribuições, sendo 434 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 2.953 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

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

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

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

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 434 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 66 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 117 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 9 não concordaram e não discordaram e 308 discordaram. Das 117 que concordaram, 44 apresentaram algum comentário sobre essa opinião e todos eles discordavam da decisão da Conitec.

Perfil dos participantes

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

Tabela 20. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 41, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	427 (100)
Paciente	50(11,7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	100(23,4)
Profissional de saúde	161 (37,7)
Interessado no tema	116 (27,1)
Pessoa jurídica	7 (100)
Empresa	3(0,42)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,142)
Sociedade médica	1 (0,142)
Outra	2 (0,285)

Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 41, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	235 (55)
Masculino	192 (45)
Cor ou Etnia	
Amarelo	21 (5)
Branco	287 (67)
Indígena	2 (0,004)
Pardo	96 (22)
Preto	21 (5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	5 (1)
18 a 24 anos	26 (6)
25 a 39 anos	145 (36)
40 a 59 anos	175 (43)
60 anos ou mais	56 (14)

Regiões brasileiras

Norte	18 (4)
Nordeste	44 (10)
Sul	48 (11)
Sudeste	296 (68)
Centro-oeste	27 (6)

Evidências clínicas

Das 434 contribuições de técnico científicas apenas 27 apresentavam anexos dos quais nenhum preencheu aos critérios PICO desse relatório. Não foram apresentadas evidências novas que comparem diretamente o alfaoctocogre feito no SUS com sua alternativa peguilada de meia vida estendida. Todos os ensaios clínicos apresentados na consulta pública foram incluídos e analisados no presente relatório com exceção da atualização do ensaio clínico PROTECT VIII que apresenta resultados para um *follow up* maior de 4 anos. O estudo confirma o resultado dos estudos anteriores e mostra uma taxa anualizada de sangramento até um pouco menor do que a do estudo anterior aqui analisado no valor de R\$1,49.

O ponto de discussão que mais apareceu nas contribuições foi sobre a farmacocinética do alfadamoctocogre pegol que ao necessitar de menos infusões traz benefícios que não foram captados pelo desfecho de taxa anualizada de sangramento. Foi relatado que o aumento da adesão provocado pela meia-vida estendida do medicamento, traz benefícios de qualidade de vida e efeitos subclínicos que o desfecho estudado não é capaz de captar. O estudo de Wells et al. que foi mencionado na consulta pública e foi descrito no presente relatório, traz alguns desses resultados do impacto na qualidade de vida dos pacientes. Essas contribuições são representadas pelos trechos a seguir:

“Os guidelines internacionais WFH, MASAC e o grupo de UK mostram a importância da profilaxia individualizada guiada pela farmacocinética, prevenindo risco de sangramento e sendo considerada pelos principais tratadores mundiais como um gold standard para o tratamento de pacientes com hemofilia.”

“Estudo realizado no Brasil mostrou que mais da metade dos pacientes não aderem ao tratamento profilático prescrito (Guedes VG. Tese de mestrado). A possibilidade de reduzir em pelo menos 30% o número de infusões, garantindo a eficácia hemostática e a segurança do produto (evidenciados nos estudos já mencionados no relatório) impacta positivamente na adesão e, consequentemente, no melhor resultado terapêutico.”

“Apenas 8 dos 26 pacientes analisados quanto à adesão mensurada de forma objetiva apresentavam uma proporção de unidades não aplicadas de FAH inferior a 15%, a ponto de poderem ser classificados como aderentes. Outros 4 pacientes foram classificados

nessa medida como aderentes subotimos e os 14 pacientes restantes foram classificados como não aderentes. (Guedes, VG)“

“Todavia, este desfecho possui limitações intrínsecas (...taxa anual de sangramento...), sendo a subjetividade de pacientes e profissionais de saúde para detectar um sangramento. No texto do contribuinte parece que a posologia é mais frequente ou mais evidente. Também se mostra limitado frente as novas terapias. Sendo um relato dos pacientes sobre a frequência dos sangramentos clínicos, ficam excluídos da mensuração os efeitos dos sangramentos subclínicos, estes últimos correlacionados à piora da saúde articular ao longo da vida do paciente. “

Contribuições do demandante

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

“Adicionalmente, devido à ausência de estudos de comparação direta para avaliação de desfecho primário (no caso da hemofilia, ABR – Taxa Anual de Sangramento), a Bayer ressalta a importância de considerar outros parâmetros secundários na avaliação de eficácia de um medicamento, uma vez que podem corroborar com a melhoria do tratamento, tornando-o satisfatório e eficaz. Dentre eles, a frequência de infusão vem sendo amplamente discutida a nível mundial, onde o impacto positivo demonstrado pelo maior espaçamento entre as infusões se tornou presente nas diretrizes internacionais (WFH e MASAC).”(...)

“Em resumo, estudos de farmacocinética, apesar de não estarem dentro dos critérios de elegibilidade da PICO e não representarem o mesmo valor que estudos de fase III para algumas doenças, no âmbito da patologia hemofílica, estes estudos são de extrema valia para auxiliar na tomada de decisão médico-paciente.”

“Portanto, a Bayer corrobora este trecho pontuado pela CONITEC e entende que na ausência de dados de comparação direta que avaliem eficácia e segurança em pacientes, que é o cenário em hemofilia A, a metodologia MAIC pode ser utilizada, por se mostrar uma maneira de avaliar os benefícios indiretos de tecnologias e reconhecida pelo NICE e INFARMED, e, portanto, uma abordagem técnica válida neste contexto.”

Avaliação econômica

As contribuições técnico científicas sobre a avaliação econômica versaram sobre a possível economia gerada pelo menor número de infusões e sobre o aumento da eficiência do investimento (ICER) ao considerar questões relacionadas a qualidade de vida dos pacientes nos desfechos. Foi sugerido considerar o valor de R\$ 0,98/ UI como o valor correto para fazer a análise. Algumas contribuições trataram de impacto orçamentário no item de avaliação econômica, e foram consideradas na outra seção.

Não foram encontrados estudos que descrevam a perda de utilidade dos pacientes ao fazerem um número maior de infusões, o que possibilitaria uma inclusão da perda de qualidade de vida na análise. O esclarecimento sobre o preço do medicamento e a incidência dos impostos é feito abaixo na contribuição da empresa sobre o assunto.

“O estudo de qualidade de vida enfatiza o impacto dos tratamentos existentes para hemofilia A, considerando aspectos psicossociais, oportunidade de emprego e adesão aos regimes de tratamento. Considero necessário incluir essas dificuldades na avaliação do custo do tratamento, pois as limitações na vida social, escolar e profissional com a possibilidade de desenvolvimento de sequelas, que podem torná-los ainda mais limitados nessas atividades, significará um custo sócio econômico importante”

Contribuição da empresa demandante

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

“O custo por unidade internacional (UI) de alfadamoctocogue pegol proposto para incorporação é de R\$ 0,98 (sem impostos). Atualmente, alfadamoctocogue pegol não possui isenção de impostos, porém ressalta-se que, sendo incorporado ao SUS, faz-se necessária a desoneração dos impostos do alfadamoctocogue pegol, semelhante a atual tecnologia disponível, bem como os demais fatores de coagulação adquiridos pelo Ministério da Saúde através de licitação ou contratos de exclusividade internacional, ou incidir os impostos sobre o preço ora proposto para incorporação, uma vez que toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos de R\$ 0,98 por UI. “

Desse parágrafo extraiu-se o entendimento de que o desconto oferecido só seria válido diante da isenção de impostos. Na consulta pública, a contribuição da empresa esclarece que o preço oferecido seria R\$0,98/UI independente da isenção de impostos. Como consta em carta enviada durante a Consulta Pública:

“...a Bayer esclarece que este entendimento está incorreto e reforça que, o preço proposto de R\$ 0,98/UI será mantido, sendo este o valor final a ser pago pelo Ministério da Saúde na incorporação de alfadamoctocogue pegol.” (...) **“...caso houvesse a necessidade de inclusão do ICMS ao preço proposto (em eventual venda direta pela Bayer no mercado**

nacional ao Ministério da Saúde), há de se esclarecer que a responsabilidade do ICMS será da Bayer (contribuinte de direito) e seu valor já está incluído no preço da mercadoria vendida. Nada será adicionado ao preço de R\$ 0,98/UI. “

“...a Bayer solicitou a opinião técnica de dois pareceristas externos (...) No Anexo 1, o consultor externo corrobora a carga tributária zero para PIS/COFINS, considerando que alfadamoctocogue pegol consta na lista positiva da CMED e apresenta conceitos da formação de preço no Brasil.

De acordo com os pareceristas externos da Rayes & Fagundes (Anexo 2) esclarece-se que “as operações de importação direta pelo Ministério da Saúde não estão sujeitas a quaisquer tributos, especialmente imposto de importação, IPI, ICMS, PIS-Importação ou COFINS-Importação”. Por fim, concluem que “adotando-se como premissa que a fornecimento ao SUS será realizado do exterior, como indicado acima, não há tributação incidente sobre a operação e, portanto, está correta a assunção de que a operação deve se dar “sem impostos””.

Assim permaneceria a economia de R\$ 1.342.233,18 em média por paciente ao longo da vida.

Impacto orçamentário

As contribuições técnico científicas sobre o impacto orçamentário trataram sobre a economia de recursos tanto por diminuir o número de infusões quanto por melhorar o controle de sangramento dos pacientes devido ao aumento da adesão evitando internações e intervenções do sistema de saúde. Comentários relativos à tributação do medicamento que influencia o preço final de compra também foram enviadas, e foram tratadas nos comentários da empresa.

“Quanto menos o paciente sangrar, menor será a necessidade de gastos adicionais com cirurgias, internações, próteses, invalidez, etc. tornar o paciente com hemofilia uma pessoa produtiva, ajuda a diminuir o impacto orçamentário para o governo.”

“Além da redução do custo unitário, se a medicação permitir uma melhor adesão, haverá redução de custos associados a internações para tratamento de sangramentos e da consequente lesão articular, reduzindo intervenções cirúrgicas, procedimentos invasivos, tornando esta população mais ativa economicamente, etc...”

Contribuição da empresa demandante

Com relação ao impacto orçamentário a economia permaneceria de R\$ 323.024.411,22 para o orçamento. Porém o demandante informa que foi firmado um novo contrato de aquisição recente, com um novo preço para o comparador alfaoctocogue:

“Entretanto, em março de 2021, foi firmado um novo contrato de aquisição de alfaoctocogue (no 41/2021) com preço de R\$ 1,37/ UI² .”

O resultado do impacto orçamentário com o novo preço do comparador produziria uma economia maior, já que o preço considerado na análise do contrato anterior era inferior (R\$1,086/UI). O cálculo do novo impacto orçamentário proposto pelo demandante está disposto na tabela abaixo:

Tabela 22. Resultado da análise de impacto orçamentário com os ajustes propostos pelo demandante.

Ano	Cenário sem incorporação de alfaoctocogue pegol (R\$)	Cenário com incorporação de alfaoctocogue pegol (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$)
2021	834.204.756,72	707.489.843,80	-126.714.912,92
2022	875.629.484,57	742.928.396,10	-132.701.088,47
2023	926.519.179,66	785.459.769,56	-141.059.410,10
2024	968.819.864,48	821.802.867,40	-147.016.997,08
2025	1.018.700.122,78	863.808.202,23	-154.891.920,54
Total	4.623.873.408,21	3.921.489.079,09	-702.384.329,12

Contribuição além dos aspectos citados

O trecho a seguir foi retirado da contribuição da empresa demandante e reitera o já mencionado sobre o preço do medicamento além de acrescentar outras informações relativas ao medicamento:

“Neste preço estão incluídos todos os gastos diretos e indiretos, contemplando eventuais tributos e/ou impostos, encargos logísticos e outros necessários ao cumprimento integral da contratação. É mais uma opção terapêutica para um programa do componente estratégico do Ministério da Saúde. Complementa o atendimento da parceria com a Hemobrás, que, atualmente, é a única fornecedora de FVIIIr para tratamento da hemofilia A, uma vez que alfaoctocogue pegol foi submetido para atender um grupo específico de pacientes (8% dos pacientes com hemofilia A). Pode proporcionar flexibilização e

personalização do tratamento, uma vez que é o único EHL, atualmente aprovado o Brasil, que preconiza em bula um regime terapêutico de 1 infusão a cada 7 dias, além de uma dosagem que pode ser adaptada à cada paciente.”

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

Estudos anexados ao formulário técnico-científico

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

Quadro 6. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científicas, durante consulta pública nº41/2021

Autor	Título	Situação
Lalezari <i>et al.</i> , 2019 Estudo PROTECT VIII(15)	BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results	Estudo já contemplado na análise do relatório.
Reding <i>et al.</i> , 2021	Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94–9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension stud	Incluído e comentado brevemente na consulta pública. Extensão de <i>follow up</i> de estudo já analisado
Coyle <i>et al.</i> , 2014	Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A	Não incluído – estudo fase I, desfecho não corresponde a PICO.
Reding <i>et al.</i> , 2017 Estudo PROTECT VIII(14)	Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII	Estudo já contemplado na análise do relatório.
Shah <i>et al.</i> , 2019 (13)	Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A	Estudo já contemplado na análise do relatório.
Solms, 2020 <i>et.al</i>	Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A	Não incluído – comparador não presente no SUS, desfecho diferente do PICO.

Wiley 2019, et al	From the voices of people with haemophilia A and their caregivers: Challenges with current treatment, their impact on quality of life and desired improvements in future therapies	Não incluído – Não atende a pergunta PICO, estudo qualitativo
Roche S.A.	Série de documentos e evidências que contemplam outro medicamento mas sem comparação ao objeto dessa demanda.	Não Incluído – Não atende a pergunta PICO no quesito comparador.

12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 2.952 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 339 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 559 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 62 não concordaram e não discordaram e 2.331 discordaram.

Perfil dos participantes

Dos 2.947 participantes da consulta pública de experiência e opinião a maioria (52,8%) eram interessados no tema e a minoria eram pacientes (6,8%). Os profissionais de saúde representaram 12,5% do total e apenas 6 contribuições eram de associação de pacientes. As tabelas abaixo descrevem em detalhes o perfil dos participantes.

Tabela 23. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 41, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	2.947
Paciente	203 (6,8%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	817 (27,7%)
Profissional de saúde	370 (12,5%)
Interessado no tema	1557 (52,8%)
Pessoa jurídica	6
Empresa	0 (0%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Grupos/associação/organização de pacientes	6 (100%)

Tabela 24. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 41, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
----------------	---------------------

Sexo	2947 (100%)
Feminino	1679 (57%)
Masculino	1268 (43%)
Cor ou Etnia	2.947 (100%)
Amarelo	77 (3%)
Branco	2.149 (73%)
Indígena	8 (0%)
Pardo	567 (19%)
Preto	146 (5%)
Faixa etária	2.828 (100%)
Menor de 18 anos	32 (1%)
18 a 24 anos	170 (6%)
25 a 39 anos	1.055 (37%)
40 a 59 anos	1.239 (44%)
60 anos ou mais	332 (12%)
Regiões brasileiras	2.953 (100%)
Norte	53 (2%)
Nordeste	290 (10%)
Sul	370 (13%)
Sudeste	2.048 (69%)
Centro-oeste	174 (6%)
País estrangeiro	18 (1%)

Experiência com a tecnologia

Do total de contribuições 339 continham comentários que foram analisados na íntegra, sendo 53 de profissionais de saúde e 97 de pacientes.

Experiência como paciente

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

Efeitos positivos

“Melhora na qualidade de vida. Possibilidade de me manter em movimento indo ao trabalho. Estudos atividades físicas de prevenção etc.”

“profilático: dificilmente tenho novos sangramento, quando tenho, é devido a alguma queda ou impacto que não seja do dia a dia. Mesmo assim, tais sangramentos não viram nada grave, e são resolvidos em pouco dias, após sangramento: depois de uma intensa dor, vários dias sem poder trabalhar e estudar, o sangramento é resolvido”

Efeitos negativos

“Por conta das aplicações consecutivas se torna cada vez mais complicado conseguir acessos nas veias danificadas.”

“profilático: Tomar o medicamento 3x por semana, é ruim para a rotina., após sangramento: Vários dias sem poder trabalhar/estudar, constantemente eu possuía novos sangramentos, os sangramentos se tornam parte do dia a dia”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

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

Efeitos positivos

“Longa duração de resposta, menor necessidade de infusões na semana”

Efeitos negativos

“Apenas o problema das veias cansadas por tantas furadas e erradas medicas ao procurar a veia.”

“O medicamento é de curta duração, o qual significa que dia sim dia não eles tem que tomar uma injeção intravenosa, imagine isso para uma criança de 6 e outra de 2 anos. Sem contar que muitas vezes é difícil achar a veia, então temos que fura-los mais de uma vez.”

Experiência como profissional de saúde

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

Efeitos positivos

“Possui meia-vida estendida, produto faz com que o FVIII fique por mais tempo, no sangue, o que contribui para um aumento do intervalo entre as aplicações e para uma maior proteção contra, sangramentos possibilita uma maior adesão ao tratamento e qualidade de vida ao paciente.”

“o JIVI ajudaria a reduzir muito as aplicações da medicação, aumentando o intervalo entre as doses, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Efeitos negativos

“no maximo, o q pode ocorrer seria ter que usar numa frequencia igual ao dos FVIII comuns.”

Experiência como interessado no tema

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

Efeitos positivos

“Menos injeções para os pacientes, medicamentos melhores e mais modernos!.”

Efeitos negativos

“Nenhum”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 2.953 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 599 concordaram, 62 não concordou e não discordou e 2292 discordou. Dos que concordaram, nenhum comentário foi de acordo com essa opinião. Os assuntos abordados pelos participantes foram majoritariamente o acesso e a possibilidade de mais uma opção terapêutica, os ganhos em qualidade de vida e a comodidade posológica que traz aos pacientes.

“Discorda-se, pois o número de infusões evitadas, por paciente, com a inclusão do novo tratamento é na casa de milhares de infusões evitadas. Isso melhora, e muito, a qualidade de vida de um paciente portador desta condição, que perdura toda a vida., Ademais, economiza-se o espaço e peso de armazenamento em hospitais públicos, com uma medicação que perdura por maior tempo. Isso facilita a logística do SUS.”

12.3 Avaliação global das contribuições

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

13. RECOMENDAÇÃO FINAL

Após disponibilização da Consulta Pública, entre os dias 25/05/2021 e 16/06/2021, as contribuições recebidas foram apresentadas aos membros do Plenário da Conitec em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2021. Na ocasião os foi discutida, dentre outras questões, a possibilidade de convidar a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) para participar da discussão da matéria, considerando que foram levantados questionamentos que não puderam ser esclarecidos e que, além disso, envolviam como se daria o acesso ao medicamento que esta empresa fornece ao SUS. Assim, em votação favorável, decidiu-se por maioria simples dos membros presentes, que a estatal seria convidada a comparecer na próxima reunião da Comissão. Além disso, informações adicionais também foram solicitadas e envolveram: a similaridade na eficácia da tecnologia avaliada, a redução do número de infusões e o preço inferior ao comparador disponível no SUS e o impacto orçamentário de uma eventual incorporação da tecnologia.

Já com a presença da Hemobrás na 101ª reunião da Comissão, em setembro de 2021, foi contextualizada a legislação que estabelece e implementa a Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) que garante a autossuficiência de produtos derivados de sangue no SUS e esclarecidos demais aspectos relacionados ao investimento. Quanto às informações adicionais levantadas, sobre a eficácia das tecnologias comparadas, entendeu-se há similaridade entre ambas, o que as difere é o número de infusões, resultando em menor custo ao alfadamocotocogue comparado ao fator VIII atualmente ofertado no SUS. Sobre o processo de implementação, em caso de incorporação da tecnologia, esclareceu-se que é possível orientar a rede assistencial quanto a diferenciação do tratamento por faixa etária e o controle pode ser feito remotamente pelo sistema Hemovida de coagulopatias, isto porque, o alfadamocotocogue pegol só pode ser utilizado em pacientes a partir dos 12 anos de idade e previamente tratados, portanto, não pode ser empregado no cuidado de primeira linha e em pacientes virgens de tratamento.

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia primeiro de setembro de 2021, recomendou, por maioria simples, a incorporação de alfadamocotocogue pegol para a profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor no SUS, conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Considerou-se como justificativa para a decisão a maior vantagem posológica e a economia demonstrada ao SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 664/2021.

14. DECISÃO

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

**Torna pública a decisão de incorporar o
alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em
pacientes com Hemofilia A no âmbito do Sistema Único
de Saúde - SUS.**

Ref.: 25000.165097/2020-88, 0025309257.

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

Art. 1º Incorporar o alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, mediante condicionantes, considerados os subsídios adicionais obtidos por meio de procedimento de Consulta Pública e Audiência Pública realizadas pelo Ministério da Saúde.

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

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

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

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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

15. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de Hemofilia. Segunda ed. Ministerio da saude, editor. Brasília, DF: Ministerio da saude; 2015. 80 p.
2. Brasil M da S. Perfil das coagulopatias hereditárias : 2016 [Internet]. 1 edição. Ministerio da Saude, editor. Brasília, DF: Ministerio da Saude; 2018. 59 p. Available from: bvsms.saude.gov.br
3. Cafuir L, Kempton L. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(10):303–13.
4. Carcao MD, Iorio A. Individualizing Factor Replacement Therapy in Severe Hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8):864–71.
5. BRASIL - Ministerio da Saúde. Ofício-Circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS [Internet]. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO HOSPITALAR E DE URGÊNCIA COORDENAÇÃO Brasília; 2013 p. 1689–99. Available from: [/citations?view_op=view_citation&continue=/scholar%3Fhl%3Dpt-BR%26as_sdt%3D0,5%26scilib%3D1&citilm=1&citation_for_view=wS0xi2wAAAAJ:2osOgNQ5qMEC&hl=pt-BR&oi=p](https://citations?view_op=view_citation&continue=/scholar%3Fhl%3Dpt-BR%26as_sdt%3D0,5%26scilib%3D1&citilm=1&citation_for_view=wS0xi2wAAAAJ:2osOgNQ5qMEC&hl=pt-BR&oi=p)
6. Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):220–7.
7. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R. Risk Differential in Inhibitor Development in the First Days of Treatment by Product Class: A SIPPET Analysis. In: *research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2017. p. 783.
8. Peyvandi F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR, et al. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):39–43.
9. Kim JY, You CW. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res*. 2019;54(3):204–9.
10. Yee T, Williams M, Hill F, et al. Absence of Inhibitors in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A after Exposure to a Single Intermediate Purity Factor VIII Product. *Thromb Haemost*. 1997;78:1027–9.
11. Bayer S.A. Bula Jivi. Bula do medicamento.
12. Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, Ducore J, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thromb Res [Internet]*. 2019;183(March):13–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.08.023>
13. Shah A, Solms A, Berntorp E, Tiede A, Iorio A, Linardi C, et al. Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2689–98.
14. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):411–9.
15. Lalezari S, Reding MT, Pabinger I, Holme PA, Negrier C, Chalasani P, et al. BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results.

- Haemophilia. 2019;25(6):1011–9.
16. Wells JR, Gater A, Marshall C, Tritton T, Vashi P, Kessabi S. Exploring the Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: Exit Interviews with Patients Participating in BAY 94-9027 Extension Studies (PROTECT VIII). Patient [Internet]. 2019;12(6):611–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40271-019-00374-x>
 17. Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. J Med Econ [Internet]. 2020;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2020.1828092>
 18. Simpson ML, Desai V, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S Hemophilia A patients receiving Prophylaxis with 2 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(2).
 19. Kishimoto TK. Development of ImmTOR Tolerogenic Nanoparticles for the Mitigation of Anti-drug Antibodies. Front Immunol. 2020;11(May):1–14.
 20. Lalezari S, Acquadro M, de Bock E, Lambert J, Simpson ML. Comparing Physician and Patient Perspectives on Prophylactic Treatment with BAY 94-9027 for Severe Haemophilia A: A Post Hoc Analysis. Adv Ther. 2020;37(6):2763–76.
 21. Batt K, Gao W, Ayyagari R, Deschaseaux C, Vashi PB, Yao Z, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor viii agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia a. J Blood Med. 2019;10:147–59.
 22. Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: Pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A1. Haemophilia. 2004;10(5):428–37.
 23. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon D V., Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost. 2012;10(3):359–67.
 24. Hemobras. Bula Hemo-8r.
 25. PHB B-M, KJ P. Haemophilias A and B. Lancet [Internet]. 2003;361 North(9371):1801-1809 9p. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=jlh&AN=106878656&site=ehost-live&scope=site>
 26. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
 27. BRASIL. Camara de Regulação do mercado de medicamentos [Internet]. Tabela de preços da CMED. 2021. Available from: portal.anvisa.gov.br/cmmed
 28. BRASIL. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Ministerio da Saúde, DF. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 29. CONFAZ CN de PF. CONVÊNIO ICMS 103, DE 30 DE SETEMBRO DE 2011 [Internet]. 2011. p. 1. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2011/CV103_11
 30. CONFAZ. CONVÊNIO ICMS 134, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2012 [Internet]. Diario oficial da união. 2012. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12

31. Logística DDE, Saúde EM. Contrato nº 205/2019. 2020;0–5.
32. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2017-2018. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil [Internet]. Biblioteca do Ministerio do Planejamento, Orçamento e Gestão. 2011. 150 p. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>
33. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487–98.
34. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade [Internet]. Tabua de mortalidade. 2018. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12
35. INFARMED. Relatório de avaliação de financiamento público de Jivi (Damoctocog alfa pegol) [Internet]. Relatório público de avaliação. 2019. p. 24. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DE
36. Clinical Trials Register [Internet]. [citado 24 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001048-24/NL>
37. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
38. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03754790. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03754790>
39. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-A/B: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03417245. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245>
40. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 dez [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03417102. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417102>
41. Genzyme, a Sanofi Company. ATLAS-PPX: an Open-label, Multinational, Switching Study to Describe the Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and B Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03549871. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871>

42. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT04083781. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083781>
43. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT04082429. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429>
44. Pfizer. An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A or B Patients With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 23 de março de 2021]. Report No.: NCT03938792. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792>
45. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

