Nota Técnica 340332

Data de conclusão: 25/04/2025 16:53:06

Paciente

Idade: 3 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santo Antônio da Patrulha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 340332

CID: D66 - Deficiência hereditária do fator VIII

Diagnóstico: deficiência hereditária do fator VIII

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: EMICIZUMABE

Via de administração: SC

Posologia: emicizumabe 30 mg - fazer 1 ml SC 1 x/semana por 4 semanas após. Emicizumabe 30 mg - fazer 0,6 SC 1x/semana uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não informado

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: EMICIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: concentrado de fator VIII recombinante. O SUS dispõe para pessoas com hemofilia A que desenvolvem inibidores, o acesso a agentes de bypass (CCPa ou rFVIIa), indução à imunotolerância (IIT) com altas doses de FVIII (pFVIII, FVIIIr de curta duração) ou emicizumabe para pessoas que falharam à IIT.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMICIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMICIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMICIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina (Ig) G4 monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico), que se liga ao fator IX ativado e ao fator X. É produzido por tecnologia de ácido nucleico recombinante, em células de ovário de hamster chinês (do inglês chinese hamster ovary cells, células CHO). O emicizumabe tem a capacidade de ligar o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função deficiente do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia não sendo afetado por seus inibidores (5).

Estudo HAVEN 1, ensaio clínico randomizado, fase 3, aberto, multicêntrico (43 centros em 14 países), avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética da profilaxia subcutânea com emicizumabe, uma vez por semana em pacientes com hemofilia A com presença de inibidores do FVIII e que estava recebendo tratamento sob demanda ou profilático com agentes de bypass. O estudo incluiu 109 pacientes com idade mediana de 28 anos (amplitude de 12 a 75 anos), 29% com idade menor de 18 anos, todos do sexo masculino, tendo a maioria (94%) um quadro grave de hemofilia. Com encerramento em 2017 e um seguimento de 6 meses (24 semanas), o estudo teve como desfecho primário a taxa anualizada de sangramentos. De acordo com os resultados dos 35 participantes que foram aleatoriamente designados para profilaxia com emicizumabe, 62,9% (IC95%: 44,9 a 78,5; n = 22/35) contra 5,6% (IC95%: 0,1 a 27,3; n = 1/18) participantes que não receberam profilaxia tiveram zero eventos hemorrágicos. Tais dados refletem uma estimativa de Risco Relativo (RR) de 11,3 (IC95%: 1,7 a 77,3, n = 53) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 1,7 (IC95%: 1,2 a 3,0; n = 53) (7).

O estudo HAVEN 2, um estudo clínico multicêntrico (27 centros em 10 países), fase 3, não randomizado, aberto que avaliou a profilaxia com emicizumabe em crianças com hemofilia A e inibidores do FVIII. O estudo incluiu 88 participantes do sexo masculino foram inscritos com idade média de 7 anos (amplitude: 1 a 15 anos), sendo que 85 participantes tinham idade <12 anos e 3 tinham idade ?12 anos. A maioria dos pacientes tinha um quadro grave (97%), já havia sido submetida a IIT (72%) e estava recebendo tratamento profilático com agentes bypass (75%). Os pacientes foram alocados em três grupos, onde o Grupo A (n=68) recebeu emicizumabe na dose de 1,5 mg/kg semanal e foi acompanhado durante 57,6 semanas; o Grupo B (n=10) recebeu emicizumabe na dose de 3 mg/kg a cada 2 24 semanas, durante 21,3 semanas de acompanhamento e o Grupo C (n=10) recebeu doses de emicizumabe de 6mg/kg a cada 4 semanas durante 19,9 semanas. Nesse estudo, o Grupo A, teve uma taxa anualizada de eventos hemorrágicos tratados de 0,3 eventos (IC95%: 0,17 a 0,50; n = 65). Nos grupos B e C, as taxas foram de 0,2 eventos (IC95%: 0,03 a 1,72, n = 10) e 2,2 eventos (IC95%: 0,69 a 6,81, n = 10), respectivamente. Em comparações intraindividuais do Grupo A, a taxa foi de 0,3 eventos (IC95%: 0,12 a 0,56; n = 15) contra 21,1 eventos (IC95%: 15,99 a 27,82; n = 15) com o uso prévio de agentes bypass, representando uma redução de 99%. (8).

Em resumo, as evidências disponíveis mostram estimativas de efeitos importantes no tratamento de uma doença que possui um impacto importante na sobrevida global e na qualidade de vida relacionada à saúde. Tais efeitos são acompanhados de um perfil favorável

de segurança, desde que garantido o monitoramento adequado e pronto atendimento de intercorrências (6).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Emicizumabe (Hemcibra)	30 MG SOL INJ53 SC CT 1 FA VD TRANS X 1 ML 13388.44 1		R$ 12.982.45	R$ 688.069,85

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O emicizumabe é produzido pela empresa Roche químicos e farmacêuticos S.A e comercializado com o nome Hemcibra® em para administração subcutânea. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento de uso.

Os resultados da avaliação custo-efetividade realizadas pela CONITEC demonstraram o emicizumabe como uma alternativa dominante, ou seja, mais barata e mais efetiva que os agentes bypass. O principal motivo foi a economia de custos diretos médicos produzida para o SUS, ao evitar sangramentos, idas de emergência ao hospital e a realização de cirurgias de alta complexidade. A variação dos parâmetros relevantes para o modelo na análise de sensibilidade não modificou as respostas do modelo, e o emicizumabe continuou dominante diante do teste de todos os parâmetros.

A análise de impacto orçamentário representou uma economia para o SUS próxima a R$ 400 milhões ao final de 5 anos. A economia produzida nos custos diretos médicos ao evitar sangramentos foi a principal razão para esse resultado, apesar dos custos superiores do medicamento. Um cenário que desconsiderou a economia produzida pelos custos diretos médicos, resultou em um impacto próximo a R$ 300 milhões ao final de 5 anos, que considerou apenas os custos dos tratamentos comparados (6).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) possui um Relatório de Revisão Clínica, publicado em fevereiro de 2021, sobre o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A, sem inibidores do FVIII, como profilaxia de rotina na prevenção ou redução da frequência de sangramentos. O documento salienta a limitada experiência clínica do medicamento com pacientes que sofrem de HA leve ou moderada. A mesma agência, recomendou reembolso para o medicamento, pelo tratamento de pacientes com hemofilia A grave (deficiência congênita de fator VIII) sem inibidores de FVIII (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: reduzir o risco de sangramento espontâneo em pacientes com hemofilia A.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: EMICIZUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de uma criança portadora de Hemofilia A grave que desenvolveu anticorpos inibidores do Fator VIII e apresentou pouca resposta ao tratamento com agentes bypass. Ainda, apresenta rede venosa frágil, o que culminou a necessidade de implementação de cateter de longa permanência para infusão dos medicamentos o que aumenta o risco de infecção.

Existem evidências disponíveis de efetividade do uso profilático de emicizumabe em pacientes pediátricos e adultos com Hemofilia A moderada ou grave e anticorpos inibidores do FVIII quando comparado aos agentes de bypass em uso profilático ou sob demanda. Os estudos demonstraram ganhos clinicamente relevantes em termos de qualidade de vida relacionada à saúde.

Além disso, existe relatório de recomendação da CONITEC de agosto de 2023 favorável à incorporação do medicamento em questão para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, cenário no qual se enquadra o caso em tela.

Entendemos que, considerando as evidências disponíveis e o relatório de recomendação de incorporação da Conitec, no caso em tela se justifica um parecer favorável para uso judicial enquanto o sistema se ajusta para obtenção do fármaco pelos trâmites administrativos usuais.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Sim

Justificativa: Com risco potencial de vida

Referências bibliográficas: 1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, CarcaoM, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, vanden Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co- authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.

2. W Keith Hoots, MDLynn Malec, MD, MSc. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate. [citado em 08 de abril de 2024]. Disponível em: Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia - UpToDate

3. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors Organisation. Diagnosis and treatment offactor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013 160:153-70.

4. Collins P et al. First line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Hemophilia Centre Doctors' Organization Inhibitor and Pediatric Working Parties. Haemophilia 2017; 23:654- 659 http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2017/01/ITI-protocol-2017.pd

5. Protocolo de Uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. Portaria conjunta nº 15, de 26 de agosto de 2021. Disponível em portal-portaria-conjuntano-15-pu-emicizumabe_hemofilia.pdf (www.gov.br)

6. CONITEC. Emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância. Relatório de recomendação n° 841, Agosto de 2023.
7. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. New England Journal of Medicine. 2017 Aug 31;377(9):809–18.
8. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Report for Emicizumab (HEMLIBRA). 2021.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 1 ano de idade, é portadora de Hemofilia A grave, (CID D66). Diagnóstico realizado ao nascimento, ecografia cerebral evidenciou hemorragia da matriz germinativa grau 1, realizou reposição de fator VIII recombinante 12/12h durante internação. Aos 8 meses apresentou hematoma muscular, necessitando de internação hospitalar, teve dificuldade de acesso venoso, com múltiplas punções. Em 11 de janeiro de 2024, aos 9 meses, internou novamente por necessidade de fazer reposição de FVIIIR e dificuldade de acesso venoso. Nesta internação foi necessária a colocação de cateter venoso central (portocath) para conseguir receber tratamento adequado. Após a colocação do portocath optado por iniciar profilaxia primária em janeiro de 2024 para prevenir novos sangramentos, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no entanto, em fevereiro de 2024 foram coletados exames de acompanhamento que evidenciaram inibidor 30UB. Desta forma, foi suspenso o uso do FVIIIR e iniciado profilaxia com agente de bypass para prevenir novos sangramentos. No entanto, paciente com pouca resposta a estes medicamentos, com múltiplos hematomas pelo corpo, inclusive com quadro de anemia - Hb 9,4 g/dl. Nesse contexto, pleiteia tratamento com emicizumabe de forma contínua.
Conta em processo informação da secretaria de saúde do estado (Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados) de que o paciente “não apresenta critérios para liberação de emicizumabe segundo o protocolo atualmente vigente, porém que “estão em andamento os procedimentos que permitirão a inclusão no Emicizumabe de pacientes com inibidores que contemplarão casos como este”.

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias, ligadas ao cromossomo X e transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos). As hemofilias são classificadas em tipo A e B, conforme a deficiência do fator da coagulação, se fator VIII e IX, respectivamente. Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes, sendo a hemofilia A 5 vezes mais prevalente que a hemofilia B. A hemofilia é classificada de acordo com o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente em leve, moderada e grave, quando o nível de fator é de 5% a 40% (ou maior que 0,05 a 0,40 UI/mL), de 1% a 5% (ou de 0,01 a 0,05 UI/mL) e inferior a 1% (ou menor que 0,01 UI/mL), respectivamente (1). Afetam mais de 1,2 milhão de indivíduos (principalmente homens) em todo o mundo. A hemofilia A ocorre em aproximadamente 1 em 4.000 a 1 em 5.000 nascidos vivos do sexo masculino. Aproximadamente dois terços são acometidos da doença grave (atividade do fator VIII <1% do normal). Clinicamente a maioria das crianças com hemofilia grave apresenta, entre o primeiro ano e um ano e meio de vida, hematomas espontâneos, hemartrose, sangramento devido a lesão oral ou após um

procedimento invasivo (2).

O tratamento das hemofilias consiste principalmente na reposição do fator deficiente, por meio dos concentrados de fator de origem plasmática ou recombinante (1). A reposição deste fator 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). A principal complicação do tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores, que são aloanticorpos direcionados contra o fator VIII infundido durante o tratamento de reposição. Uma vez presentes, os inibidores interferem na resposta aos sangramentos, levando à ineficiência dos concentrados de fator VIII. O único tratamento capaz de erradicar 60% a 80% dos inibidores é a imunotolerância que requer a infusão periódica de altas doses do concentrado de fator VIII por longo tempo. Este tratamento está principalmente indicado para pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores persistentes de alto título/alta resposta, que interferem na resposta ao fator VIII, ou seja, cujo tratamento requer o uso de agentes de bypassing (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado [CCPa] ou concentrado de fator VII ativado recombinante [rFVIIa]). Entretanto, 20% a 40% dos pacientes podem não responder ao tratamento de imunotolerância, demandando, assim, uso contínuo de agentes de bypassing, que são menos eficientes e mais onerosos. (3,4).

Recentemente foi aprovado, em vários países, o uso do medicamento emicizumabe para profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita com e sem com ou sem inibidores do fator VIII (5).