

## NOTA TÉCNICA Nº 522/2024- NAT-JUS/SP

### 1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 17ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5001425-48.2024.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 02/02/2024
- 1.5. Data da Resposta: 16/02/2024

### 2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/02/2023 – 01 ano
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Hemofilia Severa – CID 10 D66

### 3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

### 4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**EMICIZUMABE 30MG**
- 4.2. Princípio Ativo: Emicizumabe
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, de acordo com protocolo específico com os seguintes critérios de inclusão:
  - Paciente com hemofilia A congênita com inibidor clinicamente persistente (inibidor de alto título ou alta resposta), ou seja, que demande o uso de agentes de bypassing para atingir hemostasia e que
  - Tenha apresentado “falha” ao tratamento de imunotolerância ou que
  - Tenha apresentado recidiva do inibidor (inibidor de alto título ou alta resposta), após ter atingido resposta total ou parcial por pelo menos 6 meses.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Concentrado de fator VIII
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.10. Recomendações da CONITEC: A proposta de elaboração do Protocolo de Uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com Hemofilia A e inibidores do fator VIII refratário ao tratamento de imunotolerância é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 62/2019., que tornou pública a decisão de incorporar o emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de indução de imunotolerância, no SUS, conforme protocolo a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias, ligadas ao cromossomo X e transmitidas quase 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. O tratamento das hemofilias consiste principalmente na reposição do fator deficiente, por meio dos concentrados de fator de origem plasmática ou recombinante.

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 nucléico 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. O modo de ação e regulação do emicizumabe é muito diferente do fator VIII. Além de ser capaz de se ligar ao FIXa e FX, o emicizumabe é capaz de se ligar ao zimogênio FIXe ao FX ativado. Além disso, como anticorpo biespecífico, o emicizumabe não é regulado pelos mecanismos de ativação e inativação que regulam a atividade do fator VIII. A eficácia do emicizumabe para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A, com ou sem inibidores, foi avaliada em quatro estudos clínicos (três estudos com adultos e adolescentes - HAVEN 3, HAVEN 1 e HAVEN 4 e um estudo pediátrico - HAVEN 2). No geral, a eficácia do emicizumabe obtidos nestes estudos HAVEN resultou na redução dos sangramentos próximo a zero durante o seu uso. Assim, em comparação com os agentes bypassing, a principal vantagem do emicizumabe refere-se a sua alta efetividade na redução dos eventos hemorrágicos nos pacientes com hemofilia A e inibidor. Além disso, a via de administração subcutânea a cada 1, 2 ou 4 semanas facilita o uso domiciliar do medicamento, além de eliminar as potenciais complicações da administração por via endovenosa. Os esquemas de tratamento recomendados resultam em níveis estáveis e prolongados do medicamento, com uma meia-vida descrita de, aproximadamente, 30 dias. O emicizumabe persiste na circulação muitos meses após a última dose. Apesar dos excelentes resultados revelados pelos estudos pivotais, hemorragias podem ocorrer durante o uso profilático de emicizumabe, requerendo o uso de tratamento hemostático adicional com concentrado de fator VIII ou agentes bypassing. Além disso, a hemostasia alcançada com o emicizumabe pode não ser suficiente para controle de sangramentos

mais graves e em cirurgias de grande porte podendo, nestes casos, ser necessária reposição com agentes bypassing ou concentrados de fator VIII.

Para pacientes com hemofilia A sem inibidores, a WFH (*World Federation of Hemophilia*) recomenda que emicizumabe possa ser usado para profilaxia regular. Em suas diretrizes de 2020, a entidade afirma que os principais benefícios de emicizumabe são sua via de administração subcutânea, meia-vida longa, alta eficácia na prevenção de sangramentos e redução da frequência de episódios hemorrágicos em pacientes **com ou sem inibidores de FVIII**. Uma vez que emicizumabe difere bioquimicamente de FVIII, permanecem muitas questões sobre seu impacto em longo prazo sobre a patologia articular e a imunogenicidade em pacientes sem inibidores.

### **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Redução de episódios de sangramento espontâneo em pessoas com hemofilia A. Seu papel é de prevenção, não sendo efetivo para o tratamento de sangramentos.

### **5.3. Parecer**

- ( ) Favorável
- ( x ) Desfavorável

### **5.4. Conclusão Justificada:**

Para pacientes que se enquadram no protocolo do Ministério da Saúde para receber o medicamento, descritos acima, para ser elegível ao uso de emicizumabe, o tratamento de imunotolerância deve ter sido comprovadamente realizado através de oficialização junto ao órgão competente do Ministério da Saúde e conforme o protocolo vigente do Ministério da Saúde (Protocolo de imunotolerância para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor) e, uma vez validado pela equipe técnica do Ministério da Saúde, o médico deverá solicitar a inclusão do paciente para uso do emicizumabe através do preenchimento do formulário próprio no Sistema, que será validado pela equipe técnica do Ministério da Saúde. Somente após esta validação, o paciente poderá iniciar o uso do medicamento. Assim, para o paciente em tela, em que a presença de inibidor do fator não é suspeita de acordo com as informações fornecidas (e para qual haveria possibilidade de imunoterapia ou fator recombinante pelo SUS), sugere-se avaliação pericial especializada, pois o quadro é de alta gravidade, com presença de valores extremamente baixos de fator VIII e, de acordo com os documentos apresentados, o paciente tem apresentado sangramentos recorrentes, inclusive espontâneos, com possibilidade de sequelas e comprometimento de sua qualidade de vida.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- ( ) SIM, com potencial risco de vida
- ( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

### 5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo de uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. Relatório de recomendação. Brasília, 2021.

Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468

Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 377:809-818, 2017

Srivastana A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. Diretrizes da WFH para Manejo da Hemofilia, 3ª edição. *Haemophilia*; Epub 3 AUG 2020. DOI: 10.1111/hae.14046. Disponível em <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2142.pdf> [consultado em 27/10/2023]

Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-1641.

### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**