

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

Roberto Lúcio Muniz Júnior

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO EMICIZUMABE NO
TRATAMENTO DA HEMOFILIA A: Uma Revisão Sistemática Com Meta-
Análise.

BELO HORIZONTE

2023

Roberto Lúcio Muniz Júnior

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO EMICIZUMABE NO
TRATAMENTO DA HEMOFILIA A: Uma Revisão Sistemática Com Meta-
Análise.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Alvares Teodoro

Coorientadora: Profa. Dra. Mariana Michel Barbosa

BELO HORIZONTE

2023

M966e Muniz Júnior, Roberto Lúcio.
Eficácia, efetividade e segurança do emicizumabe no tratamento da hemofilia A [recurso eletrônico] : uma revisão sistemática com meta-análise / Roberto Lúcio Muniz Júnior. – 2023.
1 recurso eletrônico (176 f. : il.) : pdf

Orientadora: Juliana Alvares Teodoro.
Coorientadora: Mariana Michel Barbosa.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Hemofilia A – Teses. 2. Hemorragia – Teses. 3. Sangue – Coagulação – Teses. 4. Anticorpos monoclonais – Teses. 5. Profilaxia – Teses. 6. Revisão sistemática – Teses. 7. Meta-análises – Teses. I. Teodoro, Juliana Alvares. II. Barbosa, Mariana Michel. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.15



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ROBERTO LUCIO MUNIZ JUNIOR

Realizou-se, no dia 07 de novembro de 2023, às 14:00 horas, via plataforma virtual, a 163ª defesa de dissertação, intitulada *EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO EMICIZUMABE NO TRATAMENTO DA HEMOFILIA A: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE*, apresentada por ROBERTO LUCIO MUNIZ JUNIOR, número de registro 2021701810, graduado no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, à seguinte Comissão Examinadora: professoras doutoras Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (FAFAR-UFMG), Mariana Michel Barbosa - Coorientadora (ANVISA), Maria Auxiliadora Parreiras Martins (UFMG), Rachel Riera (UNIFESP).

A Comissão considerou a dissertação:

- Aprovada
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 07 de NOVEMBRO de 2023.

Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (FAFAR-UFMG)

Mariana Michel Barbosa - Coorientadora (ANVISA)

Maria Auxiliadora Parreiras Martins (UFMG)

Rachel Riera (UNIFESP)



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Professora do Magistério Superior**, em 07/11/2023, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Michel Barbosa, Usuária Externa**, em 09/11/2023, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 10/11/2023, às 08:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rachel Riera, Usuária Externa**, em 17/01/2024, às 07:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2774653** e o código CRC **62562D55**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO EMICIZUMABE NO TRATAMENTO DA HEMOFILIA A: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

ROBERTO LUCIO MUNIZ JUNIOR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 07 de NOVEMBRO de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Mariana Michel Barbosa - Coorientadora (ANVISA)
Maria Auxiliadora Parreiras Martins (UFMG)
Rachel Riera (UNIFESP)



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Professora do Magistério Superior**, em 07/11/2023, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Michel Barbosa, Usuária Externa**, em 09/11/2023, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 10/11/2023, às 08:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rachel Riera, Usuária Externa**, em 17/01/2024, às 07:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2774664** e o código CRC **9E8FD0C7**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda força e orientação ao longo dessa caminhada.

À minha mãe por sempre apoiar meus planos, meu pai e a todos os meus familiares e amigos que sempre torceram por mim.

À minha orientadora, professora Juliana, pela disponibilidade e prestatividade, e por todo conhecimento repassado nesses últimos dois anos. Agradeço aos meus parceiros de pesquisa Mariana, Ricardo e Maiara pelas contribuições altamente significativas para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao professor Augusto pela oportunidade de atuar no CCATES e por sempre incentivar o questionamento e o senso crítico.

Um agradecimento especial a todos os parceiros do CCATES, que tornaram toda experiência do mestrado uma coisa única. Muito obrigado pelos conselhos, sugestões e por tornarem tudo mais leve.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hemofilia A (HA) é um distúrbio hemorrágico raro relacionado à redução ou ausência completa da atividade do fator VIII (FVIII) da coagulação. A reposição do FVIII para tratar (episódico) ou prevenir (profilaxia) sangramentos é a principal recomendação terapêutica para pessoas com HA (PcHA) e fenótipo hemorrágico. No entanto, até 30% dessas PcHA podem desenvolver aloanticorpos anti-FVIII (inibidores), neutralizando a atividade de coagulação do FVIII e exigindo uso de agentes de *by-pass* (ABP). Emicizumabe é um anticorpo monoclonal recentemente aprovado para profilaxia de PcHA com ou sem inibidores. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia, efetividade e segurança do emicizumabe como terapia profilática para sangramentos em PcHA. **METODOLOGIA:** O protocolo para esta revisão sistemática foi publicado no PROSPERO (CRD42021282088) e foi conduzido de acordo com os princípios do PRISMA 2020. As bases de dados bibliográficas eletrônicas utilizadas foram *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane Library*, *LILACS* e *Centre for Reviews and Dissemination*. As estratégias de busca foram validadas pelas principais publicações encontradas manualmente no Espistemontos e Google Scholar. Nenhum idioma e nenhum período de publicação foram usados como restrições na busca. Os tipos de estudos incluídos foram ensaios controlados randomizados, ensaios controlados não-randomizados e estudos observacionais (coorte prospectivo, coorte retrospectivo e transversal) que avaliaram o uso de fatores da coagulação VIII ou ABP e emicizumabe para o tratamento de PcHA. Dois revisores independentes selecionaram os artigos e extraíram os dados. Os principais desfechos, taxas anualizadas de sangramento, considerando os sangramentos tratados, foram analisados por meta-análise. Os desfechos qualidade de vida, descontinuação, eventos adversos, desenvolvimento de inibidores e de anticorpos antidrogas foram descritos. Avaliações de risco de viés foram realizadas para os aspectos metodológicos das publicações selecionadas. **RESULTADOS:** Doze publicações foram incluídas nesta revisão sistemática. A diferença média padrão para taxas anualizadas de sangramento, considerando os sangramentos tratados, em PcHA sem inibidores foi -0,6 (IC95%: -1,0 a -0,2); p-valor = 0,0002 e em PcHA com inibidores foi -1,7 (IC95%: -2,4 a -0,9), p-valor < 0,0001. A

segurança do emicizumabe foi demonstrada pela baixa frequência de descontinuação, eventos adversos, desenvolvimento de inibidores e anticorpos antidrogas. A certeza da evidência quanto a taxa anualizada de sangramentos tratados possui nível de evidência muito baixo. **CONCLUSÃO:** A efetividade e segurança do emicizumabe foi demonstrada a partir dos estudos incluídos nessa revisão sistemática. As meta-análises realizadas evidenciaram a superioridade da profilaxia com emicizumabe em reduzir as taxas anualizadas de sangramentos totais tratados em PcHA, quando comparada à profilaxia com FVIII ou ABP.

Palavras-chave: hemofilia A; emicizumabe; profilaxia; revisão sistemática; meta-análise.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hemophilia A (HA) is a rare bleeding disorder due to reduced or complete absence of the clotting activity of the factor VIII (FVIII). Replacement of FVIII to treat (episodic) or prevent (prophylaxis) bleeding is the main therapeutic recommendation for people with HA (PcHA) and a hemorrhagic phenotype. However, up to 30% of these PcHA may develop anti-FVIII alloantibodies (inhibitors), neutralizing the clotting activity of FVIII and requiring *by-pass* agents (BPA). Emicizumab is a monoclonal antibody recently approved for prophylaxis of both PcHA without or with inhibitors. **AIM:** To perform a systematic review to evaluate efficacy, effectiveness, and safety of emicizumab as prophylactic therapy for PcHA. **METHODOLOGY:** The protocol for this systematic review was published on PROSPERO (CRD42021282088) and will be conducted following PRISMA 2020 statement. The electronic bibliographic databases used as search strategy in this systematic review were PubMed, EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Latin America and Caribbean Health Science Literature), and Centre for Reviews and Dissemination (CRD). The search strategies were validated by the main publications found manually on Espistemontos and Google Scholar. No language and no publication period were used as restrictions on the search. The types of studies included are Randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, and observational studies (prospective cohort, retrospective cohort, and cross-sectional) that evaluated the use of coagulation factors VIII and emicizumab for the treatment of PcHA. Two independent reviewers selected the articles and extracted the data. Annualized bleeding rates for treated bleeding were evaluated by meta-analysis. The outcomes quality of life, discontinuation, adverse events, development of inhibitors and of anti-drugs anti-bodies were described. Risk of bias assessments were performed for the evaluation of the methodological aspects of the selected publications. **RESULTS:** Twelve publications were included in this systematic review. The standard mean difference for annualized bleeding rates for treated bleeding in PcHA without inhibitors were -0.6 (IC95%: -1.0 a -0.2); p-value = 0.0002 and in people with inhibitors were -1,7 (IC95%: -2,4 a -0,9), p-value < 0,0001. The safety of emicizumab were demonstrated with the low frequency of discontinuation, adverse events, development of inhibitors and anti-drug anti-

bodies. The certainty of the evidence regarding the annualized rate of treated bleeding has a very low level of evidence. **CONCLUSION:** The effectiveness and safety of emicizumab was demonstrated from the studies included in this systematic review. The meta-analyses performed showed the superiority of prophylaxis with emicizumab in reducing the annualized rates of total treated bleeding in PcHA when compared with prophylaxis with FVIII or BPA.

Keywords: hemophilia A; emicizumabe; prophylaxis; systematic review; meta-analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares..... | 24 |
| Figura 2 - Ligação do emicizumabe aos fatores IXa e X | 33 |
| Figura 3 - Fluxograma PRISMA 2020 das publicações incluídas na revisão | 50 |
| Figura 4 - Fluxograma PRISMA 2020 das publicações incluídas na revisão após a atualização da busca em 16/03/2023..... | 52 |
| Figura 5 - Países onde foram realizados os estudos incluídos na revisão..... | 57 |
| Figura 6 - Risco de viés metodológico para a taxa anualizada de sangramento | 65 |
| Figura 7 - Risco de viés metodológico para o número de pessoas sem sangramento | 65 |
| Figura 8 - Risco de viés metodológico para qualidade de vida relacionada à saúde..... | 66 |
| Figura 9- Risco de viés metodológico para descontinuação | 67 |
| Figura 10 - Risco de viés metodológico para eventos adversos | 68 |
| Figura 11 - Risco de viés para desenvolvimento de inibidores..... | 68 |
| Figura 12 - Risco de viés para desenvolvimento de anticorpos antidroga | 69 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1- Pergunta PICOS | 40 |
| Quadro 2- Características das publicações incluídas na revisão sistemática | 55 |
| Quadro 3 - Países onde foram realizados os estudos | 57 |
| Quadro 4 - Resultados de taxas de sangramentos tratados relatados nos estudos incluídos na revisão sistemática | 77 |
| Quadro 5 - Resultados de qualidade de vida relacionados à saúde | 85 |
| Quadro 6 – Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) | 93 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 - Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos em pessoas com HA sem inibidores. | 72 |
| Gráfico 2- Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos de pessoas com HA com inibidores | 72 |
| Gráfico 3 – Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos espontâneos | 73 |
| Gráfico 4 – Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos traumáticos | 74 |
| Gráfico 5 – Forest plot do número de pessoas com zero sangramentos em PCHA sem inibidores | 75 |
| Gráfico 6 - Forest plot do número de pessoas com zero sangramentos em PCHA com inibidores | 75 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|--|
| ABP | Agentes de <i>by-pass</i> |
| AT | Antitrombina |
| CCPa | Concentrado de complexo de protrombina parcialmente ativado |
| CRD | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (em português, Centro para Revisão e Disseminação) |
| DL | Decilitro |
| DMP | Diferença de média padronizada |
| EMBASE | <i>Excerpta Medica dataBASE</i> |
| EQ-5D-5L | <i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-levels</i> (em português, Qualidade de Vida Europeia 5 Dimensões 5 Níveis) |
| EQ-VAS | <i>Escala Visual Analógica Europeia de Qualidade de Vida</i> (em português, Escala Visual Analógica Europeia de Qualidade de Vida) |
| FDA | <i>Foods and Drugs Administration</i> (em português, Administração de Alimentos e Medicamentos) |
| FIX | Fator de coagulação IX |
| FIXa | Fator de coagulação IX ativado |
| FT | Fator tecidual |
| FV | Fator de coagulação V |
| FVa | Fator de coagulação V ativado |
| FVII | Fator de coagulação VII |
| FVIIa | Fator de coagulação VII ativado |
| FVIII | Fator de coagulação VIII |
| FVIIIa | Fator de coagulação VIII ativado |
| FvW | Fator de von Willebrand |
| FX | Fator de coagulação X |
| FXa | Fator de coagulação X ativado |
| FXIIa | Fator de coagulação XII ativado |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (em português, Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliações) |

| | |
|--------------|--|
| Haem-A-QoL | <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> (em português, Questionário de Qualidade de Vida em Hemofilia para Adultos) |
| Haemo-QoL SF | <i>Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form</i> (em português, Avaliação de qualidade de vida específica para hemofilia para crianças e adolescentes – formulário reduzido) |
| IC95% | Intervalo de Confiança de 95% |
| IUS | <i>Index Utility Score</i> (em português, Pontuação de utilidade do índice) |
| kb | Quilobase |
| LILACS | <i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i> (em português, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) |
| MeSH | <i>Medical Subject Heading</i> (em português, Títulos de Assuntos Médicos) |
| mL | Mililitro |
| PC | Proteína C |
| PcHA | Pessoas com hemofilia A |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis 2020</i> (em português, Itens de relato recomendados para revisão sistemática e meta-análise 2020) |
| PROSPERO | <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i> (em português, Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas) |
| PUBMED | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> (em português, Análise de Literatura Médica e Sistema de Recuperação Online) |
| rFVIII | Concentrado de fator VIII recombinante |
| ROBINS-I | <i>Risk Of Bias in Non-randomised Studies - of Interventions</i> (Risco de viés em estudos não-randomizados - de intervenções) |
| ROTEM | <i>Rotation thromboelastometry</i> (em português, Tromboelastometria de rotação) |
| TGA | Teste de geração de trombina |

| | |
|------|---|
| TP | Tempo de protrombina |
| TTPa | Tempo de tromboplastina parcial ativado |
| UB | Unidade Bethesda |
| UI | Unidades internacionais |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 21 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 23 |
| 2.1 Papel do FVIII na coagulação sanguínea | 23 |
| 2.2 Hemofilia A: Etiopatogenia e Epidemiologia | 24 |
| 2.3 Características Clínicas da Hemofilia A | 25 |
| 2.4 Diagnóstico | 27 |
| 2.5 Modalidade de tratamento | 27 |
| 2.5.1. Tratamento profilático | 27 |
| 2.5.2. Tratamento episódico | 28 |
| 2.6 Desenvolvimento de Anticorpos Neutralizantes do Fator VIII (inibidores) | 28 |
| 2.6.1 Tratamento de imunotolerância | 29 |
| 2.7 Agentes Terapêuticos | 30 |
| 2.7.1 Concentrados de FVIII..... | 30 |
| 2.7.2 Agentes de by-pass..... | 31 |
| 2.7.3 Desmopressina | 32 |
| 2.7.4 Medicamentos antifibrinolíticos..... | 32 |
| 2.7 Emicizumabe..... | 32 |
| 3 OBJETIVOS | 38 |
| 3.1 Objetivos Gerais | 38 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 38 |
| 4 MÉTODOS | 39 |
| 4.1 Pergunta de Pesquisa | 39 |
| 4.2 Critérios de Inclusão | 40 |
| 4.3 Critérios de Exclusão | 41 |
| 4.4 Estratégia de Busca | 41 |
| 4.5 Seleção de Estudos | 42 |
| 4.6 Extração de Dados | 43 |
| 4.7 Desfechos Avaliados | 43 |
| 4.8 Síntese dos resultados | 45 |
| 4.9 Avaliação do risco de viés | 46 |
| 4.10 Avaliação da Certeza da Evidência | 48 |
| 5.RESULTADOS..... | 49 |
| 5.1 Inclusão de Estudos | 49 |
| 5.2 Características dos Estudos | 54 |

| | |
|---|----|
| 5.2.1 Shima et al. (2016) | 58 |
| 5.2.2 Oldenburg et al. (2017)..... | 58 |
| 5.2.3 Mahlangu et al. (2018)..... | 59 |
| 5.2.4 Oldenburg et al. (2019)..... | 60 |
| 5.2.5 Shima et al. (2019) | 60 |
| 5.2.6 Young et al. (2019)..... | 60 |
| 5.2.7 Misgav et al. (2021) | 61 |
| 5.2.8 Skinner et al. (2021) | 61 |
| 5.2.9 Zharkov et al. (2022) | 62 |
| 5.2.10 Batt et al. (2022)..... | 62 |
| 5.2.11 Glonneger et al. (2022)..... | 62 |
| 5.2.12 Liu et al, (2022) | 63 |
| 5.3 Avaliação do risco de viés | 63 |
| 5.3.1 Taxa anualizada de sangramento..... | 64 |
| 5.3.2 Pessoas com zero sangramento | 65 |
| 5.3.2 Qualidade de vida | 66 |
| 5.3.3 Descontinuação..... | 67 |
| 5.3.4 Eventos adversos..... | 67 |
| 5.3.5 Desenvolvimento de inibidores..... | 68 |
| 5.3.6 Anticorpo antidroga | 69 |
| 5.4 Síntese quantitativa dos resultados | 69 |
| 5.4.1 Taxa anualizada de sangramento tratado..... | 69 |
| 5.4.2 Taxa anualizada de sangramento espontâneo | 73 |
| 5.4.3 Taxa anualizada de sangramento traumático | 73 |
| 5.4.4 Número de participantes sem sangramento | 74 |
| 5.5 Síntese qualitativa dos desfechos | 76 |
| 5.5.1 Taxas anualizadas de sangramentos tratados..... | 76 |
| 5.5.2 Qualidade de vida relacionada a saúde..... | 83 |
| 5.5.3 Descontinuação..... | 86 |
| 5.5.4 Eventos adversos..... | 88 |
| 5.5.5 Desenvolvimento de inibidores..... | 90 |
| 5.5.6 Desenvolvimento de anticorpos antidroga | 91 |
| 5.5.7 Desfechos funcionais | 91 |
| 5.5.8 Adesão | 91 |
| 5.5.9 Dor | 91 |
| 5.5.10 Danos Articulares | 92 |
| 5.5.11 Número de visitas ao pronto socorro | 92 |

| | |
|---|-----|
| 5.5.12 Número de dias de internação..... | 92 |
| 5.5.13 Hospitalização | 92 |
| 5.6 Avaliação da qualidade da evidência | 92 |
| 6 DISCUSSÃO | 96 |
| 7.CONCLUSÃO | 104 |
| REFERÊNCIAS..... | 105 |
| APÊNDICES | 114 |
| ANEXO | 128 |

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia A é uma doença hereditária associada ao cromossomo X causada por mutações no gene *F8* que levam à deficiência do fator da coagulação VIII (FVIII) (SEAMAN; XAVIER; RAGNI, 2021). As hemorragias são as principais características clínicas da hemofilia A e ocorrem em diversos locais do organismo, como mucosas e articulações. Os episódios hemorrágicos podem ser induzidos por traumas ou surgirem espontaneamente. A gravidade da doença está diretamente relacionada com a atividade plasmática de FVIII, sendo que menores concentrações se associam a quadros mais graves da doença (BLANCHETTE *et al.*, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

Uma das principais complicações do tratamento com o FVIII exógeno é o surgimento de inibidores do fator infundido no indivíduo. Eles possuem o potencial de neutralizar a ação do FVIII e, conseqüentemente, expor o indivíduo a um maior número de episódios hemorrágicos graves (LJUNG *et al.*, 2019).

O tratamento da hemofilia A consiste principalmente na reposição de FVIII e pode ser realizado de maneira episódica, para tratar hemorragias, ou profilática, visando prevenir sangramentos e complicações articulares. Pessoas com inibidores podem realizar o tratamento com agentes de *by-pass* (ABP), agentes hemostáticos capazes de promover a coagulação sanguínea por vias independentes do FVIII (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

A busca por terapias de reposição que não utilizam fatores da coagulação ganha importância neste cenário, uma vez que há a possibilidade de redução do risco do desenvolvimento de inibidores e sua ação não ser neutralizada na presença deles (OKAYGOUN *et al.*, 2021). O emicizumabe é uma opção terapêutica que apresenta essa proposta. Trata-se de um anticorpo monoclonal biespecífico, capaz de substituir o FVIII e dar continuidade ao processo de coagulação sanguínea (UCHIDA *et al.*, 2016). O seu uso é indicado tanto para pessoas com inibidores quanto para sem inibidores (MAHLANGU *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017; SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

Os estudos clínicos pivotais que avaliaram a eficácia e a segurança do emicizumabe demonstraram a sua capacidade em reduzir a taxa anualizada de sangramentos, quando comparada à profilaxia com FVIII ou ABP. Além disso

demonstraram ser uma alternativa segura, estando associado com uma baixa frequência de eventos adversos, em sua maioria leves (MAHLANGU *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017; PIPE *et al.*, 2019; YOUNG *et al.*, 2019).

Embora os resultados obtidos nos estudos clínicos sejam promissores, é necessário avaliar a efetividade do emicizumabe no contexto real do tratamento das PcHA. Para tanto, estudos observacionais são essenciais para demonstrar o quanto a profilaxia com emicizumabe é capaz de reduzir os episódios hemorrágicos em comparação à profilaxia convencional com FVIII ou com ABP.

Essa revisão sistemática tem como objetivo avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança do uso de emicizumabe por PcHA sem ou com inibidores e comparar estes aspectos com a profilaxia convencional realizada com FVIII ou com ABP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Papel do FVIII na coagulação sanguínea

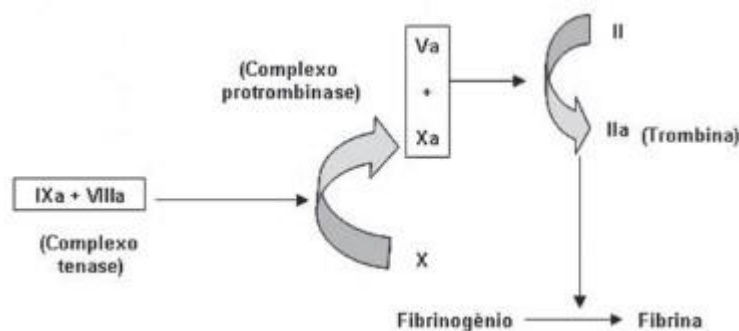
A hemostasia primária se inicia quando há uma lesão endotelial. Em decorrência disso, as plaquetas se aderem ao local e modificam sua forma estrutural ao serem expostas ao colágeno e ao fator de von Willebrand (FvW) (VERSTEEG *et al.*, 2013). As plaquetas são ativadas, adquirindo propriedades bioquímicas que proporciona melhor adesão plaquetária. Durante esse processo, a superfície da plaqueta adquire características que possibilitam a ligação dos fatores da coagulação e ao endotélio lesado (LI *et al.*, 2010).

A hemostasia secundária se caracteriza pela interação entre fatores da coagulação, a fim de formar monômeros de fibrina (HOFFMAN, 2003; RIDDEL *et al.*, 2007; VERSTEEG *et al.*, 2013). Nas células que expressam o fator tecidual (FT), é produzida uma pequena quantidade de trombina, suficiente para ativar o fator da coagulação V (FV) em fator da coagulação V ativado (FVa) sobre a célula (MONKOVIC; TRACY; TRACY, 1990). Em seguida, o FVa se associa ao fator da coagulação X ativado (FXa) e forma um complexo que produz mais trombina (AGBANI; POOLE, 2017). Essa elevação na concentração de trombina possui o papel de ativar mais plaquetas, dissociar o complexo FVIII-FvW e ativar maiores quantidades de FV, que irão se posicionar na superfície da plaqueta ativada (Figura 1) (BOURGUIGNON; TASNEEM; HAYWARD, 2022; FERREIRA *et al.*, 2010).

Ao se dissociarem, o fator da coagulação VIII (FVIII) é ativado em fator da coagulação VIII ativado (FVIIIa) e o FvW participa do processo de adesão e agregação plaquetária no local da lesão. O FVIIIa se une ao fator da coagulação IX ativado (FIXa) na superfície plaquetária, formando o complexo tenase (FVIII-FIXa) (ARIËNS *et al.*, 2002). Sob a superfície da plaqueta ativada, duas reações fundamentais para o prosseguimento da hemostasia acontecem: a produção de uma maior quantidade de FXa pelo complexo FVIII-FIXa, assim como a produção de uma quantidade significativamente maior de trombina pelo complexo FVa-FXa (ARIËNS *et al.*, 2002; HOFFMAN, 2003).

A trombina formada cliva o fibrinogênio em monômeros de fibrina que se unem para estabilizar o tampão plaquetário (HOFFMAN, 2003; RIDDEL *et al.*, 2007). Após a formação do coágulo, componentes anticoagulantes agem no local visando limitar a coagulação ao sítio lesionado e interromper o processo, quando finalizado (OLIVER *et al.*, 2002).

Figura 1 – Ponto de ação do FVIII no modelo de coagulação baseado em superfícies celulares



Fonte: adaptado de Ferreira *et al.* (2010)

Concomitantemente à formação do coágulo de fibrina, uma série de reações, com a finalidade de conter a coagulação, são realizadas. Esse processo é mediado por anticoagulantes, como a proteína C, que é capaz de inativar FVa e FVIIIa, reduzindo, conseqüentemente, a produção de fibrina. Esta proteína é ativada pela trombina presente na superfície de células endoteliais intactas e, ao realizar a proteólise do FVa e FVIIIa, suprime a ação da protrombinase e da tenase (FERREIRA *et al.*, 2010).

Dentro desse processo, observa-se que o FVIIIa possui um papel importante ao formar o complexo tenase e desencadear as reações subsequentes que irão dar origem aos monômeros de fibrina (ARIËNS *et al.*, 2002). Portanto, deficiências na síntese do FVIII irão expor o indivíduo a episódios hemorrágicos frequentes. Os casos de hemofilia A exemplificam essa situação (ARIËNS *et al.*, 2002; MANNUCCI, PIER M.; TUDDENHAM, 2001).

2.2 Hemofilia A: Etiopatogenia e Epidemiologia

A hemofilia A é uma doença genética recessiva associada ao cromossomo X. Por conta desse tipo de herança, a hemofilia A acomete em sua

maioria indivíduos do sexo masculino, estimando-se uma incidência de 1 caso entre cada 5.000 a 10.000 meninos nascidos vivos e prevalência de 17,1 casos para cada 100.000 pessoas do sexo masculino (IORIO *et al.*, 2019; SEAMAN; XAVIER; RAGNI, 2021). Em 2020, foram identificadas 165.379 PcHA no mundo (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2021).

A hemofilia A ocorre devido à deficiência na síntese de FVIII, secundária à mutação deletéria no gene responsável pela produção desse fator (F8) localizado na posição Xq28 (SEAMAN; XAVIER; RAGNI, 2021). As mutações no gene responsável pela síntese de FVIII resultam no decréscimo da concentração plasmática deste fator, resultando em um prolongamento do tempo de geração de trombina, retardando a coagulação (PETERS; HARRIS, 2018).

2.3 Características Clínicas da Hemofilia A

A principal característica clínica da hemofilia A são as hemorragias espontâneas ou provocadas por algum fator externo, como traumas e procedimentos médicos (PETERS; HARRIS, 2018). Os sangramentos espontâneos ocorrem comumente nas articulações (hemartroses) e nos músculos, mas também podem ocorrer em mucosas e outros tecidos, como no sistema nervoso central (SEAMAN; XAVIER; RAGNI, 2021). As hemartroses predisõem o indivíduo a um risco maior de lesões articulares graves (RODRIGUEZ-MERCHAN; VALENTINO, 2019). As articulações mais atingidas são os joelhos, os tornozelos e os cotovelos (GUALTIEROTTI; SOLIMENO; PEYVANDI, 2021; VAN VULPEN; HOLSTEIN; MARTINOLI, 2018). A recorrência dos episódios de hemartroses ocasiona a remodelação articular que leva à artropatia hemofílica (MANCO-JOHNSON *et al.*, 2007a).

À medida que os sangramentos ocorrem, a cartilagem que reveste a articulação é danificada gradativamente pela deposição de ferro, enzimas lisossomais e citocinas pró-inflamatórias. A repetição dos casos de hemartroses no mesmo local leva ao desenvolvimento de hiperplasia sinovial e angiogênese (LAFEBER; MIOSSEC; VALENTINO, 2008; ROOSENDAAL *et al.*, 1998). Um único episódio de hemartrose é capaz de iniciar o processo inflamatório que pode, no futuro, gerar a artropatia hemofílica e a perda permanente da mobilidade articular (VAN VULPEN; HOLSTEIN; MARTINOLI, 2018).

Os casos graves de hemofilia A são caracterizados pela atividade de FVIII menor que 1 UI/dL ou menos de 1% da atividade normal. Hemartroses e hematomas musculares são manifestações comuns em pessoas com hemofilia A grave e sangramentos espontâneos podem ocorrer em maior frequência (SRIVASTAVA *et al.*, 2020). A hemofilia A moderada é definida pela atividade de FVIII de 1 UI/dL a 5 UI/dL ou 1% a 5% da atividade normal. Nesses casos, os episódios hemorrágicos são geralmente provocados por traumas e ocasionalmente ocorrem de forma espontânea. Na hemofilia A leve a atividade de FVIII se encontra na faixa de 5 UI/dL a 40 UI/dL ou 5% a 40% da atividade normal. Neste cenário, os sangramentos espontâneos ocorrem numa frequência bem menor do que nos demais níveis de gravidade (BLANCHETTE *et al.*, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.4 Diagnóstico

A suspeita de um caso de hemofilia é levantada quando um indivíduo apresenta sangramentos de difícil controle, provocados por traumas leves ou ocorridos espontaneamente, em locais como mucosas, músculos e articulações. A partir disso, testes laboratoriais devem ser realizados para avaliar a atividade de coagulação do indivíduo. Análises, como o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), podem ser empregadas para avaliar o tempo de formação do coágulo. PCHA apresentam um TTPa maior do que aquele observado em pessoas sem hemofilia. No entanto, a detecção dos tempos de tromboplastina parcial ativado e de protrombina normais não descarta a possibilidade do diagnóstico de hemofilia A (SRIVASTAVA *et al.*, 2020; VERBRUGGEN, B. *et al.*, 2008). Para a confirmação da hemofilia A, uma análise da atividade do FVIII é realizada por ensaios coagulométricos ou cromogênicos (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.5 Modalidade de tratamento

Os tratamentos para hemofilia A consistem em proporcionar ao indivíduo uma produção de níveis adequados de trombina. As modalidades de tratamento, que possuem a finalidade de prevenir e tratar sangramentos, podem ser classificadas como profilática ou episódica, respectivamente. (BLANCHETTE *et al.*, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.5.1. Tratamento profilático

O tratamento profilático para hemofilia A consiste na infusão regular de agentes hemostáticos com objetivo de prevenir sangramentos ao longo do tempo. Isso pode proporcionar às PCHA um estilo de vida similar aos das pessoas sem hemofilia (SRIVASTAVA *et al.*, 2020). A profilaxia auxilia na prevenção de complicações articulares que podem limitar os movimentos e diminuir a qualidade de vida dos indivíduos. Quanto mais cedo a profilaxia for iniciada, maiores benefícios trazem aos indivíduos, além de reduzir a mortalidade (OLDENBURG, 2015).

Usualmente, o tratamento profilático é realizado com a utilização de fator VIII ou ABP. Porém, com o avanço das terapias substitutivas sem fatores, como o emicizumabe, o tratamento profilático passou a ser definido como a administração regular de um agente hemostático capaz de restabelecer a hemostasia da PcHA (OLDENBURG, 2015). A profilaxia pode ser contínua, quando é realizada por pelo menos 45 semanas e intermitente quando não atinge 45 semanas (BLANCHETTE *et al.*, 2014).

2.5.2. Tratamento episódico

Na modalidade de tratamento episódico, o agente hemostático é infundido apenas quando há episódios de sangramentos espontâneos ou causados por traumas. Esse tratamento não é suficiente para alterar o curso da doença (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.6 Desenvolvimento de Anticorpos Neutralizantes do Fator VIII (inibidores)

Uma das principais complicações relacionadas ao tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de aloanticorpos do tipo IgG, chamados inibidores. Esses anticorpos neutralizam a atividade do FVIII, dificultando o manejo da doença, pois os sangramentos se tornam mais graves e mais difíceis de serem tratados. Além disso, os sangramentos podem ocorrer em sítios que nunca ocorreram antes (LJUNG *et al.*, 2019).

A incidência de casos de inibidores em PcHA grave varia de 20% a 30% e, em PcHA leve ou moderada, varia de 5% a 10% (LJUNG *et al.*, 2019). Geralmente surgem até o 50º dia de infusão de FVIII (BLANCHETTE *et al.*, 2014). Em 2020, foram contabilizadas pela Federação Internacional de Hemofilia 5.879 casos de PcHA e inibidores (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2021). A predisposição para a ocorrência de inibidores pode estar ligada ao tipo de mutação que originou a hemofilia A e à altas doses de concentrados de FVIII (JARDIM; CHAVES; REZENDE, 2020).

Originalmente, o método Bethesda era utilizado para titular os inibidores no indivíduo. Em 1995, o método foi modificado e passou a ser denominado Nijmegen-Bethesda. Tais modificações tornaram a metodologia

mais específica para a detecção de inibidores (VERBRUGGEN, BERT; VAN HEERDE; LAROS-VAN GORKOM, 2009).

Os títulos são expressados por meio da unidade Bethesda (UB), definida como o total de inibidores com a capacidade de inativar 50% do FVIII em 1 mL de plasma (MILLER *et al.*, 2012). Inibidores presentes constantemente em uma titulação < 5 UB/mL são considerados de baixa resposta e aqueles presentes continuamente em uma titulação \geq 5 UB/mL são considerados de alta resposta (LJUNG *et al.*, 2019; SRIVASTAVA *et al.*, 2020). O diagnóstico de inibidores é confirmado quando detectados títulos iguais ou maiores que 0,6 UB/mL, em duas mensurações diferentes, em um intervalo de duas semanas (BLANCHETTE *et al.*, 2014).

Devido a presença de inibidores, o tratamento e prevenção de sangramentos possui algumas peculiaridades. O uso episódico pode ser realizado com concentrados de FVIII quando há inibidores de baixa resposta ou com ABP, se os inibidores são de alta resposta (ABRAHAM *et al.*, 2020). Para profilaxia pode ser utilizado ABP ou emicizumabe (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.6.1 Tratamento de imunotolerância

A imunotolerância é considerada o tratamento padrão para a erradicação de inibidores e baseia-se na infusão de FVIII em altas doses diariamente ou em dias alternados com a finalidade de dessensibilizar o indivíduo ao FVIII. (LJUNG *et al.*, 2019; SRIVASTAVA *et al.*, 2020). Recomenda-se que o tratamento seja iniciado quando identificado a presença de inibidores de alta resposta. Em algumas circunstâncias, como a ocorrência frequente de sangramento, a imunotolerância pode ser iniciada em pessoas que apresentam inibidores de baixa resposta (CARCAO *et al.*, 2019). A duração é indeterminada, podendo ir desde semanas até anos.

A taxa de sucesso da imunotolerância é em torno de 70%. A falha pode ocorrer em 20% a 40% dos indivíduos submetidos a imunotolerância (LJUNG *et al.*, 2019). Ao eliminar os inibidores, é possível que o indivíduo retorne ao tratamento que fazia uso antes de adquiri-los (CARCAO *et al.*, 2019; HAY; DIMICHELE, 2012; SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.7 Agentes Terapêuticos

Devido à deficiência de FVIII, uma das principais formas de tratamento da hemofilia A é a reposição desse fator (MARCHESINI; MORFINI; VALENTINO, 2021). Outros agentes também podem ser utilizados, como os ABP, medicamentos antifibrinolíticos e o anticorpo monoclonal emicizumabe (SEAMAN; XAVIER; RAGNI, 2021).

2.7.1 Concentrados de FVIII

Os concentrados de FVIII utilizados no tratamento podem ser derivados do plasma humano (dpFVIII) ou obtidos por tecnologia recombinante (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

Os dpFVIII foram um dos primeiros tratamentos para hemofilia A. Atualmente, o uso de dpFVIII no manejo da hemofilia é considerado seguro devido à implementação de novas tecnologias de produção que garantem a qualidade e a segurança do produto (SRIVASTAVA *et al.*, 2020). No entanto, o seu uso no passado foi associado a infecções virais relacionadas a doação de plasma contaminado (MARCHESINI; MORFINI; VALENTINO, 2021). Isto motivou o desenvolvimento de protocolos de métodos de inativação e remoção viral que visam identificar e neutralizar agentes infecciosos (REGLING; CALLAGHAN; SIDONIO, 2022).

O desenvolvimento da biotecnologia ao longo dos anos proporcionou a produção de concentrados de FVIII a partir de DNA recombinante. Os primeiros FVIII recombinantes (rFVIII) foram obtidos a partir de células de ovários de hamsters chineses contendo DNA complementar humano capaz de codificar o FVIII, a geração do fator ocorria em meios de cultura contendo albumina humana. Posteriormente, as formulações deixaram de conter a albumina e passaram a ser estabilizadas com açúcares, deixando de possuir proteínas humanas em sua composição. Os rFVIII mais modernos são obtidos sem a presença de qualquer proteína provinda de animais ou humanos (MARCHESINI; MORFINI; VALENTINO, 2021). Nos últimos anos, foi verificado que certas alterações estruturais no FVIII são capazes de prolongar a sua meia-vida, o que deu origem aos rFVIII de meia-vida estendida. Cujo o principal benefício é

proporcionar ao indivíduo um maior intervalo de tempo entre as administrações de rFVIII (OKAYGOUN *et al.*, 2021).

2.7.2 Agentes de *by-pass*

Os ABP são concentrados de fatores utilizados para tratar e prevenir sangramentos em pessoas com hemofilia que tenham desenvolvido inibidores contra o FVIII. O mecanismo de ação dos ABP se baseia em vias alternativas às do FVIII para realizar a coagulação (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

O fator VII recombinante ativado (rFVIIa) é um agente *by-pass* que se liga ao fator tecidual no local da lesão (SRIVASTAVA *et al.*, 2020). O concentrado de complexo de protrombina parcialmente ativado (CCPa) é composto por protrombina, FVIIa, FIX e FX (e pequenas quantidades de FIXa e FXa), e age em diversos alvos ao longo da via de coagulação pelo aumento da atividade da tenase (NEGRIER; DARGAUD; BORDET, 2006).

2.7.3 Desmopressina

A desmopressina é indicada para PCHA leve que sejam responsivas a ela. Trata-se de um análogo sintético da vasopressina, mas não apresenta o seu efeito vasoconstritor (LOOMANS *et al.*, 2018; SRIVASTAVA *et al.*, 2020). A atividade hemostática está relacionada com a elevação plasmática dos níveis de FVIII após a sua liberação das paredes vasculares, de fator de Von Willebrand e de fator tecidual do plasminogênio e o aumento da adesão de plaquetas (CASTAMAN, 2008; LOOMANS *et al.*, 2018).

2.7.4 Medicamentos antifibrinolíticos

O ácido tranexâmico é um medicamento antifibrinolítico capaz de inibir de modo competitivo a ativação de plasmina. O seu uso está indicado para o tratamento de sangramentos em tecidos moles e mucosas. Possui um papel importante no controle de sangramentos de pessoas com hemofilia submetidas a procedimentos odontológicos. Disfunções gastrointestinais, como vômito, diarreia e náusea, são os principais eventos adversos do ácido tranexâmico (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

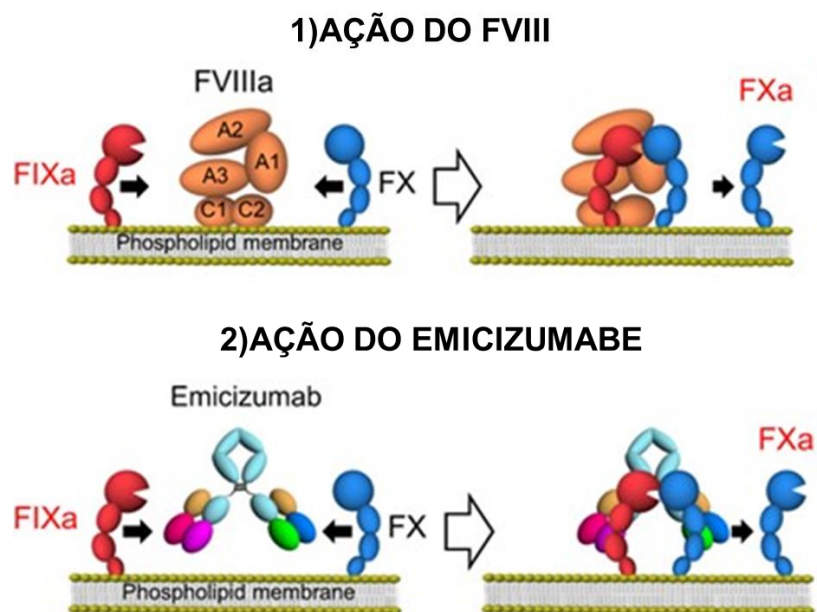
O ácido épsilon aminocapróico possui ação semelhante ao ácido tranexâmico, porém possui menor potência e maior toxicidade. O seu uso está associado com a ocorrência eventos adversos gastrointestinais e miopatia (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

2.7 Emicizumabe

A necessidade frequente de infusões intravenosas e o desenvolvimento de inibidores são os principais inconvenientes associados ao tratamento com FVIII. Tais circunstâncias incentivaram a busca por um agente terapêutico capaz de prevenir sangramentos sem as desvantagens apresentadas pelo uso de concentrados de FVIII (SAMPEI *et al.*, 2013b).

O emicizumabe é um anticorpo monoclonal biespecífico IgG4, cuja ação simula o efeito do FVIII ao unir o FIXa ao FX, proporcionando a ativação do FX em FXa (Figura 2) (KITAZAWA *et al.*, 2017; YADA; NOGAMI, 2019).

Figura 2 – Ação do FVIII e emicizumabe na ligação dos fatores FIX e FXa



Fonte: adaptado de Yada (2019, p.174).

Embora o emicizumabe seja capaz de mimetizar o papel do FVIII, as duas moléculas possuem características distintas. As formas como interagem com o FIXa e o FX possuem diferenças entre si. As interações FVIII/FIXa e FVIII/FX ocorrem em diversos sítios de ligação presentes na estrutura molecular do FVIII. Por outro lado, o emicizumabe realiza sua interação com FIXa e FX em um único domínio específico em sua estrutura.

Quanto à afinidade de interação entre as moléculas, o FVIII possui maior afinidade com FIXa e FX do que o emicizumabe (LENTING; DENIS; CHRISTOPHE, 2017; NOGUCHI-SASAKI *et al.*, 2018). Tais diferenças de afinidades são determinantes para a formação do complexo emicizumabe-FIX-FX, sendo necessárias concentrações maiores de emicizumabe do que FVIII para ativar o FX (LENTING; DENIS; CHRISTOPHE, 2017).

A concentração plasmática normal de FVIII é 0,4 nM e a formação do complexo ternário ativador do FX é limitada pela quantidade de FVIIIa gerada no processo de coagulação. Para a profilaxia com emicizumabe, é estabelecida uma concentração plasmática ideal de 0,37 μ M deste anticorpo. Neste caso, o

fator limitante não é mais o FVIIIa, mas sim o FIXa gerado. O FVIII possui especificidade apenas para o FIXa e FX, enquanto o emicizumabe possui afinidade tanto com o FIXa e o FX quanto com o FIX e o FXa. Devido a essa característica, o emicizumabe inicia a sua ação assim que entra em contato com o FIXa. Diferentemente disso, a função do FVIII depende de sua ativação e também do FIX (LENTING; DENIS; CHRISTOPHE, 2017).

Os fatores da coagulação IX e X se posicionam na membrana fosfolipídica das plaquetas (PETERS; HARRIS, 2018; VERSTEEG *et al.*, 2013). O FVIII auxilia no posicionamento adequado do FIXa na membrana a fim de uni-lo ao FX. Por outro lado, o emicizumabe não se ancora à membrana celular e nem é capaz de se ligar as moléculas de FIXa e FX à superfície da membrana. A sua ação se limita a unir o FIXa e o FX, não sendo responsável pela orientação dessas moléculas na membrana (LENTING; DENIS; CHRISTOPHE, 2017).

A proporção de FXa gerado está relacionada com a quantidade de FX ligado a membrana fosfolipídica. O FVIII ocupa espaço na membrana fosfolipídica, o que influencia o quanto de FX poderá se ligar aos locais remanescentes na membrana, uma vez que os sítios de ligação são limitados. Ao contrário disso, o emicizumabe não se liga à membrana, permitindo a ligação de uma maior quantidade de FX do que quando o FVIII está presente (LENTING; DENIS; CHRISTOPHE, 2017; SAMPEI *et al.*, 2013b).

O emicizumabe é regulado por uma alça de feedback negativo, que consiste na ativação da proteína C pela trombina gerada ao longo do processo de coagulação. O mecanismo de controle segue com a inativação do FVa ancorado na superfície plaquetária, um componente importante para a formação do complexo protrombinase (YADA *et al.*, 2018).

Um outro destaque a respeito das propriedades do emicizumabe são suas características farmacocinéticas. Após o uso semanal de 3 mg/ml de emicizumabe ao longo de 4 semanas, o medicamento atinge uma concentração plasmática de equilíbrio de 52,6 µg/mL na 5ª semana. O emicizumabe possui meia-vida de absorção de 1,6 dias, volume de distribuição de 10,4 L e meia-vida de eliminação de aproximadamente 27 dias em adultos. A forma como o emicizumabe é metabolizada ainda não foi esclarecida. No entanto, anticorpos do tipo IgG sofrem catabolismo por via proteolítica (BLAIR, 2019).

O emicizumabe possui uma interação medicamentosa significativa com o agente de *by-pass* CCPa. A composição do CCPa contém FX/FXa e FIX/FIXa, que são substratos para o emicizumabe. Uma vez que o emicizumabe permanece constantemente ativo, uma produção exacerbada de trombina pode ser sucedida após o uso concomitante de emicizumabe e CCPa (HARTMANN *et al.*, 2018; ZONG *et al.*, 2020). A partir do uso simultâneo dos dois medicamentos, complicações trombóticas podem ocorrer (MAKRIS; IORIO; LENTING, 2019).

O emicizumabe foi aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 2017, especificamente para PchA e inibidores com base nos resultados descritos a partir do estudo clínico randomizado de fase 3 HAVEN 1 (OLDENBURG *et al.*, 2017; YADA; NOGAMI, 2019). Porém, evidências reportadas após a condução dos estudos clínicos HAVEN2, HAVEN 3 e HAVEN 4 demonstraram que seu uso poderia ser ampliado para outras populações, como crianças, adolescentes e adultos com ou sem inibidores (MAHLANGU *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017; PIPE *et al.*, 2019; YOUNG *et al.*, 2019)

O estudo de fase 3 HAVEN 1 foi o primeiro estudo clínico a reportar a eficácia do emicizumabe em diminuir a taxa de sangramentos em pessoas com hemofilia A e inibidor. Além disso foram avaliados os perfis farmacocinéticos e de segurança. Nele foram incluídos apenas participantes com inibidores com idade de 12 a 75 anos. Demonstrou-se uma diminuição da ocorrência de sangramentos no grupo que realizou profilaxia com emicizumabe (dose de ataque de 3,0 mg/kg semanalmente por 4 semanas e, posteriormente, 1,5 mg/kg semanalmente), quando comparado com o que não utilizou emicizumabe ou utilizou profilaxia com ABP como tratamento prévio. Foi determinada uma meia-vida de 4-5 semanas após análise farmacocinética. A maioria dos eventos adversos ocorridos foi leve, como reação no local de injeção, dor de cabeça e fadiga. Porém, 12 eventos graves foram notificados, como por exemplo microangiopatia trombótica, dor de cabeça, tromboflebite superficial, entre outros.

Reações trombóticas foram verificadas em pessoas que fizeram uso recorrente de CCPa concomitante ao emicizumabe. Além disso, foi relatado um episódio de óbito, em um participante que desenvolveu microangiopatia trombótica após o uso de CCPa com emicizumabe para tratar uma hemorragia retal. No entanto, foi verificado que o episódio de microangiopatia havia sido

resolvido antes do óbito e o participante veio a falecer devido à intensidade do sangramento (OLDENBURG *et al.*, 2017).

Posteriormente, a eficácia e a segurança da profilaxia em crianças menores de 12 anos com inibidores foram avaliadas no estudo de fase 3 não-randomizado HAVEN 2. Nesse ensaio, foi avaliada a eficácia do tratamento com emicizumabe em três esquemas diferentes (dose de ataque de 3,0 mg/kg durante 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanalmente, 3 mg/kg a cada 2 semanas e 6 mg/kg a cada 4 semanas). Verificou-se que, durante a utilização do emicizumabe, a maioria dos participantes tiveram nenhum sangramento e houve uma redução significativa da taxa anualizada de sangramentos tratados. Na análise individual dos indivíduos que previamente haviam sido tratados com profilaxia de ABP, também observou-se uma diminuição da taxa de sangramento após o início do tratamento com emicizumabe (YOUNG *et al.*, 2019).

A proposta do estudo randomizado de fase 3, HAVEN 3, foi avaliar a ampliação do uso de emicizumabe para PCHA sem inibidores. Foram incluídas pessoas de 13 a 77 anos. Os participantes foram randomizados em grupos diferentes e receberam emicizumabe 3,0 mg/kg durante quatro semanas seguido por 1,5 mg/kg semanalmente ou 3 mg/kg a cada 2 semanas (grupos A e B, respectivamente). Alguns participantes também foram alocados em um outro grupo que não utilizou emicizumabe (grupo C). Uma porção dos participantes fizeram uso profilático de FVIII previamente ao estudo. Eles foram acompanhados em um grupo diferente (grupo D) e receberam emicizumabe 3,0 mg/kg durante quatro semanas, seguido por 1,5 mg/kg semanalmente. Comparada a nenhuma profilaxia, a profilaxia com emicizumabe proporcionou redução significativa nas frequências e taxas de sangramento, o que demonstrou que o emicizumabe também é eficaz para pessoas sem inibidores (MAHLANGU *et al.*, 2018).

Resultados promissores também foram encontrados no estudo HAVEN 4, que avaliou o uso do emicizumabe 3,0 mg/kg durante quatro semanas seguido por 6,0 mg/kg a cada 4 semanas, em PCHA com ou sem inibidores (PIPE *et al.*, 2019). O estudo HAVEN 5 inclui PCHA grave sem inibidores e o HAVEN 6, PCHA leve e moderado sem inibidores. A eficácia do emicizumabe foi verificada em ambos.

No geral, o uso do emicizumabe é bem tolerado. Nos estudos clínicos, os eventos adversos registrados com maior frequência foram as reações nos locais de injeção, dor de cabeça, pirexia, artralgia e diarreia (BLAIR, 2019). Eventos trombóticos foram registrados ao utilizar emicizumabe e CCPa simultaneamente e, por isso, o uso concomitante destes medicamentos não é recomendado e deve ser evitado (OLDENBURG *et al.*, 2017). Não há nenhuma contraindicação ao uso de emicizumabe em conjunto com os concentrados de FVIII e rFVIIa (BLAIR, 2019).

Por se tratar de uma proteína, a utilização de emicizumabe pode gerar imunogenicidade e provocar a ocorrência de anticorpos antidroga. Ao longo da execução dos estudos HAVEN 1 – 4 foi verificado o surgimento de tais anticorpos. Em três participantes desses estudos foram identificados anticorpos com potencial neutralizante e em um desses casos houve perda da eficácia de emicizumabe (BLAIR, 2019; MAHLANGU *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017; PIPE *et al.*, 2019; YOUNG *et al.*, 2019).

A concentração plasmática de emicizumabe pode ser mensurada por uma versão modificada do teste coagulométrico para FVIII, especialmente calibrado para a aferição dos níveis plasmáticos de emicizumabe. Tal ensaio tem a finalidade de predizer se o emicizumabe se encontra em uma concentração eficaz no organismo do indivíduo e é considerado o de maior acurácia para monitorar a concentração de emicizumabe no plasma. A atividade hemostática do emicizumabe pode ser avaliada pelos ensaios ROTEM (*Rotation thromboelastometry*) e teste de geração de trombina (MÜLLER *et al.*, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Avaliar a efetividade/eficácia e segurança do emicizumabe comparado com a profilaxia com FVIII e ABP em pessoas com hemofilia A de qualquer gravidade sem ou com inibidores, respectivamente.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistemática reunindo estudos que avaliem a efetividade, eficácia e a segurança da profilaxia com emicizumabe comparada com a profilaxia com FVIII ou ABP.
- Estimar, por meio de meta-análise, a efetividade e eficácia da profilaxia com emicizumabe comparando-a com a profilaxia com FVIII ou ABP.
- Avaliar o risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.
- Avaliar a certeza da evidência para cada um dos desfechos relatados na revisão sistemática.

4 MÉTODOS

4.1 Pergunta de Pesquisa

Por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, elencando as evidências disponíveis até o momento, este estudo busca avaliar os aspectos de efetividade/eficácia e segurança do uso de emicizumabe em PCHA sem ou com inibidores e compará-los ao uso profilático de FVIII e ABP, respectivamente.

A revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes postuladas pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 6.1*; em português, Manual da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções 6.1 (HIGGING *et al.*, 2022) e de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis 2020* (PRISMA); em português, Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises 2020 (PAGE *et al.*, 2021). Um protocolo relatando as etapas de execução do estudo foi elaborado e publicado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO); em português Registro internacional prospectivo de revisões sistemática, com o número de registro CRD42021282088.

Tendo como base o acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudo) (Quadro 1), uma pergunta que abrangesse os objetivos principais dessa revisão sistemática foi estabelecida: Qual é a efetividade/eficácia e segurança do emicizumabe comparado com a profilaxia com FVIII e ABP em pessoas com hemofilia A de qualquer gravidade sem ou com inibidores, respectivamente?

Quadro 1- Pergunta PICOS

| | |
|---|--|
| Pergunta: Qual é a efetividade/eficácia e segurança do emicizumabe comparado com a profilaxia com FVIII e ABP em pessoas com hemofilia A de qualquer gravidade sem ou com inibidores, respectivamente? | |
| P (população) | Pessoas com hemofilia A sem ou com inibidores. |
| I (intervenção) | Profilaxia com emicizumabe. |
| C (comparador) | Profilaxia com FVIII ou ABP. |
| O (outcomes – desfechos) | Desfechos primários: taxas de sangramentos, qualidade de vida reportada pelo paciente, eventos adversos, desenvolvimentos de inibidores, e adesão. Desfechos secundários: desfechos funcionais (incluindo mobilidade), dor, danos articulares, número de visitas ao pronto-socorro e número de dias de internação e hospitalização. |
| S (tipos de estudos) | Estudos clínico randomizados, estudos clínicos não-randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas e estudos seccionais. |

Fonte:Elaborado pelo autor (2022)

A partir dessa questão as estratégias de busca e os critérios de inclusão e exclusão foram definidos. As publicações incluídas deveriam analisar PcHA sem ou com inibidores. Não houve restrição quanto a gravidade da doença, idade ou sexo. A intervenção a ser avaliada é o emicizumabe, via subcutânea, sem definição de posologia e esquema terapêutico. O comparador estabelecido foi a profilaxia com FVIII e/ou ABP. Foram elencados os principais desfechos de interesse para avaliar a eficácia/efetividade e a segurança das intervenções terapêuticas.

4.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos que correspondiam aos aspectos definidos na pergunta norteadora da revisão sistemática, desde que contivessem todas as informações necessárias a respeito do desfecho tanto para a intervenção como para o comparador. Não foram aplicadas restrições de idioma, de idade dos participantes e de data de publicação.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídas publicações onde o grupo comparador era composto por participantes que realizaram exclusivamente o uso episódico de FVIII ou ABP, cujo delineamento do estudo não era compatível a um dos tipos de estudo definidos no protocolo da revisão e contendo pessoas com Hemofilia A adquirida ou B. Estudos clínicos de fase I e II, *in vitro* ou modelo animal, resumos de congresso, protocolos, estudos de caso-controle, relato e série de casos foram descartados. Os registros da mesma publicação localizadas em bases de dados diferentes foram considerados duplicatas e foram removidas da revisão por meio do software Mendeley®.

4.4 Estratégia de Busca

Uma estratégia de busca fundamentada na população e na intervenção de interesse para essa revisão sistemática foi elaborada a partir de expressões sinônimas aos termos "hemofilia A" e "emicizumabe". Além disso, foram identificados os termos controlados, *Medical Subject Heading* (MeSH). As bases utilizadas foram a MEDLINE (PUBMED) (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; em português, Sistema Online de Análise de Literatura Médica e Recuperação), EMBASE (*Excerpta Medical dataBASE*), Cochrane, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*; em português, Centro para Revisão e Disseminação) e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*; em português, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Para cada uma dessas bases foram desenvolvidas estratégias próprias que atendiam as suas especificações. As buscas foram realizadas em cada uma das bases selecionadas no dia 26/08/2022.

A estratégia foi validada pela base Epistemonikos e Google Scholar. Esse processo consistiu em buscar as publicações elegíveis e recuperadas nessas bases e confirmar se elas foram recuperadas também pelas estratégias de buscas nas demais bases de dados, validando-se assim, a sensibilidade das estratégias de busca estruturadas, visando não perder nenhuma das publicações elegíveis a esta revisão sistemática.

Ademais, visando ainda minimizar o risco de alguma publicação relevante ser deixada de fora da revisão, foi realizada uma busca manual nos sites dos principais periódicos que publicam conteúdos relacionados à hemofilia A e as referências dos estudos incluídos na revisão também foram analisadas, a fim de localizar potenciais artigos de interesse. Além disso, foi realizada uma busca em outras fontes, que compreendeu a busca em repositórios de teses e dissertações internacionais e nacionais de publicações de interesse (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

4.5 Seleção de Estudos

Anteriormente ao início da seleção, foi realizado um piloto desse processo contendo 10% da quantidade de registros de publicações retornados pela busca, esse processo capacitou os revisores para o processo de seleção, alinhando melhor os critérios de elegibilidade entre eles. Após esta etapa de preparação, nível de concordância entre os revisores foi estimado a partir do coeficiente kappa (LANDIS; KOCH, 1977).

$$\text{kappa} = (\text{P obs} - \text{P exp}) / (1 - \text{P exp})$$

kappa = coeficiente kappa (coeficiente de concordância)

P obs = proporção observada de concordância

P exp = proporção de concordância esperada por acaso

Os valores acima de 0,40 (nível moderado) indicam um nível de concordância aceitável (LANDIS; KOCH, 1977).

A seleção das publicações obtidas na busca foi realizada por dois revisores independentes com cegamento. Antes da triagem, os registros foram inseridos no *software* Mendeley® para remoção de duplicatas automáticas e manuais e, posteriormente, transferidas para o *website* Rayyan QCRI® para a realização da seleção (OUZZANI *et al.*, 2016). Nesta primeira etapa, foram verificados os títulos e resumos das publicações e a adequação à pergunta PICOS. As publicações que atendiam aos critérios definidos passaram para a próxima fase. Após esta etapa inicial, as publicações selecionadas foram lidas

integralmente com cegamento pelos mesmos revisores para uma análise mais minuciosa. Os conflitos de inclusão entre os revisores foram tratados por um terceiro revisor nas duas fases citadas acima.

4.6 Extração de Dados

As informações referentes às características da publicação e aos desfechos apresentados por elas foram extraídas independentemente pelos mesmos revisores da seleção. Seguindo orientações do *Cochrane Handbook*, foram extraídos os dados referentes ao tipo de estudo e população, ano de publicação, autores responsáveis e financiamento do estudo. Informações clínicas gerais específicas de PCHA foram registradas, assim como os referentes aos desfechos definidos pela pergunta PICOS (HIGGING *et al.*, 2022).

Uma planilha no *software Excel 2019* foi elaborada com o objetivo de estruturar esses dados, que foram inseridos manualmente. As informações descritas apenas em gráficos foram extraídas com a ferramenta WebPlotDigitizer (Ankit Rohatgi, Pacifica, EUA) (21).

4.7 Desfechos Avaliados

Os desfechos de interesse para essa revisão sistemática foram descritos textualmente. Como desfechos primários foram definidas as taxas de sangramentos, qualidade de vida reportada pelo paciente, eventos adversos, desenvolvimentos de inibidores, e adesão. Como desfechos secundários foram definidos desfechos funcionais (incluindo mobilidade), dor, danos articulares, número de visitas ao pronto-socorro e número de dias de internação e hospitalização.

A taxa anualizada de sangramento tratado foi definida como o número de sangramentos tratados (aqueles em que algum procoagulante foi utilizado para controle) durante um período ajustado de um ano, expresso como média ou mediana. Esse desfecho considera a soma dos sangramentos espontâneos (aqueles sem causa identificável; ABR-esp) e traumáticos (aqueles causados por trauma ou procedimentos médicos; ABR-tra). Sangramentos não tratados não

foram avaliados. também foram coletados dados sobre o número de pessoas com hemofilia A que não tiveram sangramentos (aqueles com ABR-total = 0).

A qualidade de vida relacionada a saúde foi avaliada por meio de duas ferramentas distintas: a *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haem-A-QoL) e a *Haemophilia-specific Quality of Life assessment for children and adolescents Short Form* (Haemo-QoL SF).

A ferramenta Haem-A-QoL é utilizada para avaliar a qualidade de vida em PcHA com idade maior ou igual a 18 anos. Consiste em 46 itens divididos por 10 domínios “Saúde Física”, “Sentimentos”, “Visão de Si Mesmo”, “Esportes e Lazer”, “Trabalho e Escola”, “Convivência com a Hemofilia”, “Tratamento”, “Futuro”, “Planejamento Familiar” e “Parcerias e Sexualidade”. A pontuação de cada domínio é estimada individualmente e a combinação dos pontos gera o “escore total”. Nesta avaliação, escores menores representam uma melhor qualidade de vida (WYRWICH *et al.*, 2015).

A Haemo-QoL avalia a qualidade de vida em pessoas com hemofilia A divididas em dois grupos por faixa etária: grupo 1 (crianças de 4 a 7 anos) e grupo 2 (crianças e adolescentes de 8 a 17 anos) (OLDENBURG *et al.*, 2019; VON MACKENSEN, SYLVIA *et al.*, 2004). A ferramenta voltada para o grupo 2 consiste em 35 itens distribuídos em nove domínios (“Saúde Física”, “Sentimentos”, “Visão de Si Mesmo”, “Família”, “Amigos”, “Outras Pessoas”, “Esportes e Escola”, “Lidando com a Hemofilia” e “Tratamento”), que geram uma pontuação final, o “total score”. Nesta avaliação, escores menores representam uma melhor qualidade de vida (OLDENBURG *et al.*, 2019).

Foram utilizadas ferramentas EQ-5D-5L e EQ-VAS para avaliar a qualidade de vida. O EQ-5D-5L consiste em um questionário com cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, que são mensuradas por uma escala de cinco níveis de gravidade, de “sem problemas” a “problemas extremos”. O EQ-VAS os participantes indicam seu status de saúde por meio de uma escala visual de 0 (pior status de saúde imaginável) a 100 (melhor status de saúde imaginável) (OLDENBURG *et al.*, 2019).

Os números de pessoas com eventos adversos foram coletados de acordo com a definição de cada estudo. Para o desfecho descontinuação foram descritas as razões pelas quais as pessoas deixaram de utilizar o emicizumabe.

O desenvolvimento de inibidores compreende a detecção de títulos de inibidores do fator VIII ao longo do uso de emicizumabe. Os dados referentes ao desenvolvimento de anticorpos antidroga também foram descritos quando disponíveis nas publicações incluídas.

Os desfechos funcionais são aqueles relacionados a mobilidade e capacidade motora do paciente. A partir deles, busca-se avaliar limitações físicas decorrentes de complicações da hemofilia A.

A adesão pode ser definida como o envolvimento ativo do paciente com o seu tratamento a fim de alcançar um resultado terapêutico ou preventivo desejado. Pode ser quantificada pelo número de doses de medicamentos administrados em comparação com o número de doses prescritas (THORNBURG; DUNCAN, 2017).

Para os desfechos relacionados a dor e danos articulares foram avaliadas medidas ou relatos presente nas publicações a respeito da ocorrência desses eventos associadas a complicações da hemofilia A. O desfecho número de visitas ao pronto socorro contabilizou a frequência de visitas a unidades de pronto atendimento pelos indivíduos devido a episódios relacionados a hemofilia A. O número de dias de internação é definido como o número de dias que um indivíduo esteve internado devido a questões relacionadas à hemofilia A. A hospitalização é caracterizada pelo registro de entrada em instituições hospitalares para tratar questões relacionadas à hemofilia A.

4.8 Síntese dos resultados

Para a condução da meta-análise foi utilizado o *software RevMan 5.4 (Review Manager)* e foram agrupados estudos com delineamentos e características clínicas semelhantes. Os valores de média dos desfechos contínuos foram extraídos das publicações, junto com os seus intervalos de confiança. Quando os intervalos não estavam disponíveis, os valores foram estimados no *software RevMan 5.4*, tendo como base o desvio padrão das medidas. Da mesma forma, foram extraídos dados referentes a número de eventos para desfechos dicotômicos.

Aquelas publicações que continham dados referentes ao grupo comparador e aos grupos intervenção foram incluídas na meta-análise. Quando

apenas os dados referentes à intervenção estavam presentes, foi realizada uma análise descritiva dessas informações. Quando um valor de interesse não estava disponível na publicação, foram solicitados aos autores responsáveis pelas publicações, via e-mail, os dados necessários para a realização das devidas análises.

A estimativa de efeito foi representada a partir da diferença de média padronizada, pois os mesmos desfechos são avaliados por meio métodos diferentes. O modelo estatístico utilizado é o modelo de efeito aleatório, no qual supõe-se que o efeito verdadeiro da intervenção pode variar de acordo com o estudo incluído. A inconsistências entre os estudos foi verificada por meio do teste estatístico I^2 a partir dos seguintes valores de referência (HIGGING *et al.*, 2022):

- 0% a 40% - sem importância significativa;
- 30% a 60% - baixa heterogeneidade;
- 50% a 90% - moderada heterogeneidade e
- 75% a 100% - alta heterogeneidade.

4.9 Avaliação do risco de viés

Com intuito de avaliar riscos de vieses nos estudos incluídos nessa revisão sistemática, foi realizada a análise do risco de viés para os desfechos relatados nas publicações incluídas, utilizando a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*) para estudos não randomizados e RoB 2 (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials) para estudos randomizados.

No ROBINS-I são avaliados sete domínios que abrangem diferentes tipos de vieses: viés de confundimento, na seleção dos participantes do estudo, na classificação das intervenções, devido às intervenções planejadas, devido a dados faltantes, na mensuração dos desfechos e de seleção no relato dos desfechos. Considerando o número de vieses os estudos são classificados de acordo com o nível de risco de viés: baixo, moderado, sério e crítico (STERNE, JONATHAN AC *et al.*, 2016). No RoB 2 são avaliados cinco domínios: viés relacionado ao processo de randomização, viés devido ao desvio das intervenções pretendidas, viés devido a dados faltantes dos desfechos, viés na

medida do desfecho e viés na seleção do resultado reportado. Considerando o número de vieses os estudos são classificados de acordo com o nível de risco de viés: baixo, algumas preocupações e alto risco (STERNE, JONATHAN A C *et al.*, 2019).

4.10 Avaliação da Certeza da Evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da ferramenta GRADE por um pesquisador (Classificação de Recomendações Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação, do inglês *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e utilizando a interface disponível no website GRADEpro (BALSHEM *et al.*, 2011; GRADE PRO, [S.d.]). Nessa avaliação, os desfechos das publicações incluídas na revisão são analisados sob os aspectos do risco de viés, de potencial inconsistência entre os resultados, das evidências indiretas, da imprecisão entre as medidas do desfecho de interesse e do viés de publicação.

5.RESULTADOS

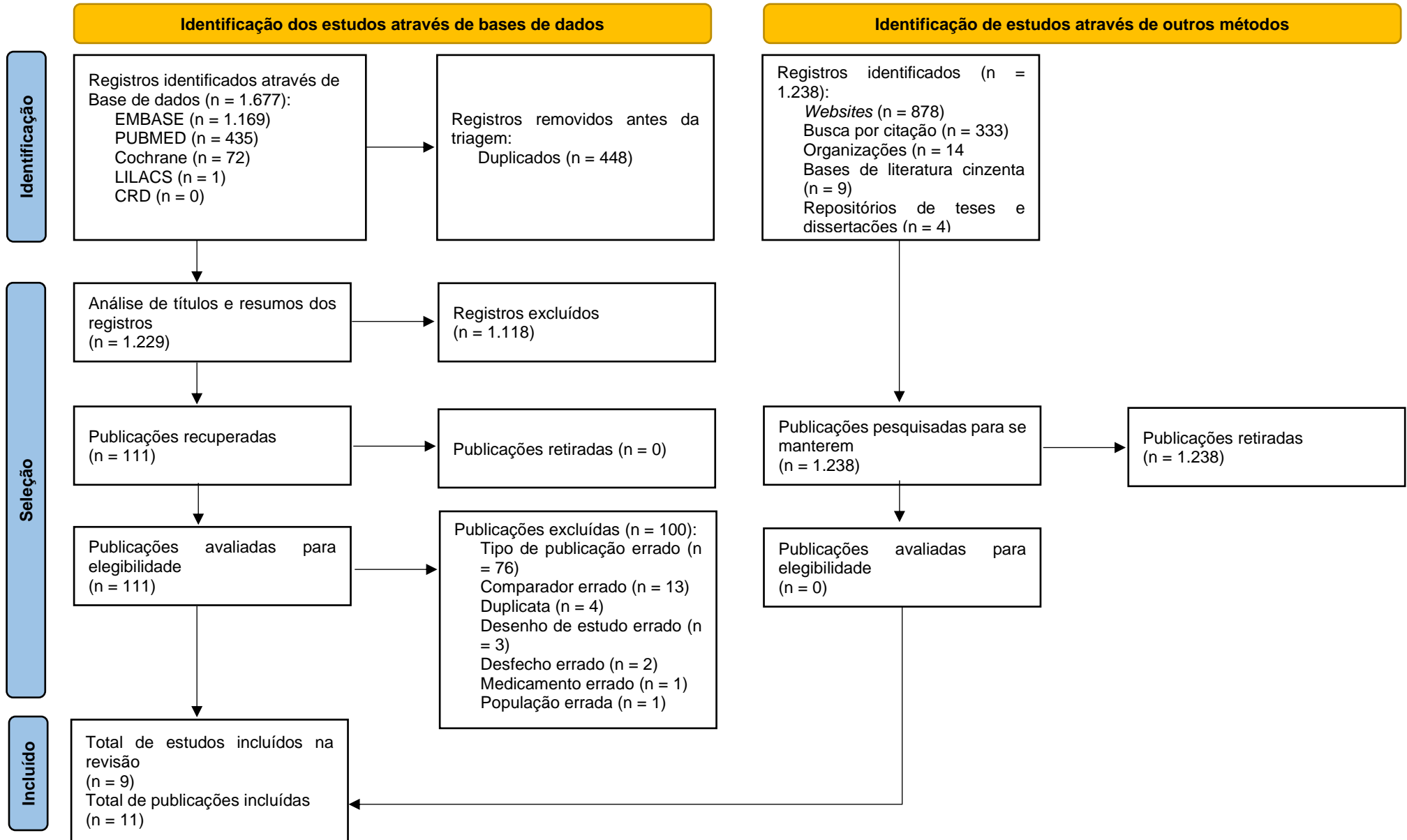
5.1 Inclusão de Estudos

A partir das estratégias de busca elaboradas, foram identificados 1.677 registros nas bases de dados. Após a remoção de 448 duplicatas, os títulos e resumos dos 1.229 registros restantes foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Após a exclusão de 1.118 registros, analisou-se o conteúdo integral das 111 publicações selecionadas a fim de avaliar a sua elegibilidade. Ao término, foram incluídas na revisão 11 publicações (Figura 3). A justificativa para a exclusão das outras 100 publicações consta no Apêndice 3. O principal motivo para exclusão foi o tipo de publicação (n = 76). Mesmo após extensiva busca manual, nenhum estudo recuperado por essa via atendeu aos critérios de elegibilidade.

A partir dos 1.229 registros, foram selecionados aleatoriamente 130 registro para a capacitação dos revisores. Após o processo de seleção com cegamento, foi estimado o coeficiente de concordância, utilizando o coeficiente kappa. O valor obtido para o kappa foi de 0,59, que corresponde a um nível de concordância moderado (apêndice 04).

A estratégia de busca elaborada inicialmente foi atualizada em 16/03/2023. A partir dela foram identificados 319 registros. Após a remoção 57 de duplicatas, os títulos e resumos dos 262 registros restantes foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Após a exclusão de 257 registros, analisou-se o conteúdo integral das 5 publicações selecionadas a fim de avaliar a sua elegibilidade. Ao término, foram incluídas na revisão 1 publicações (Figura 4).

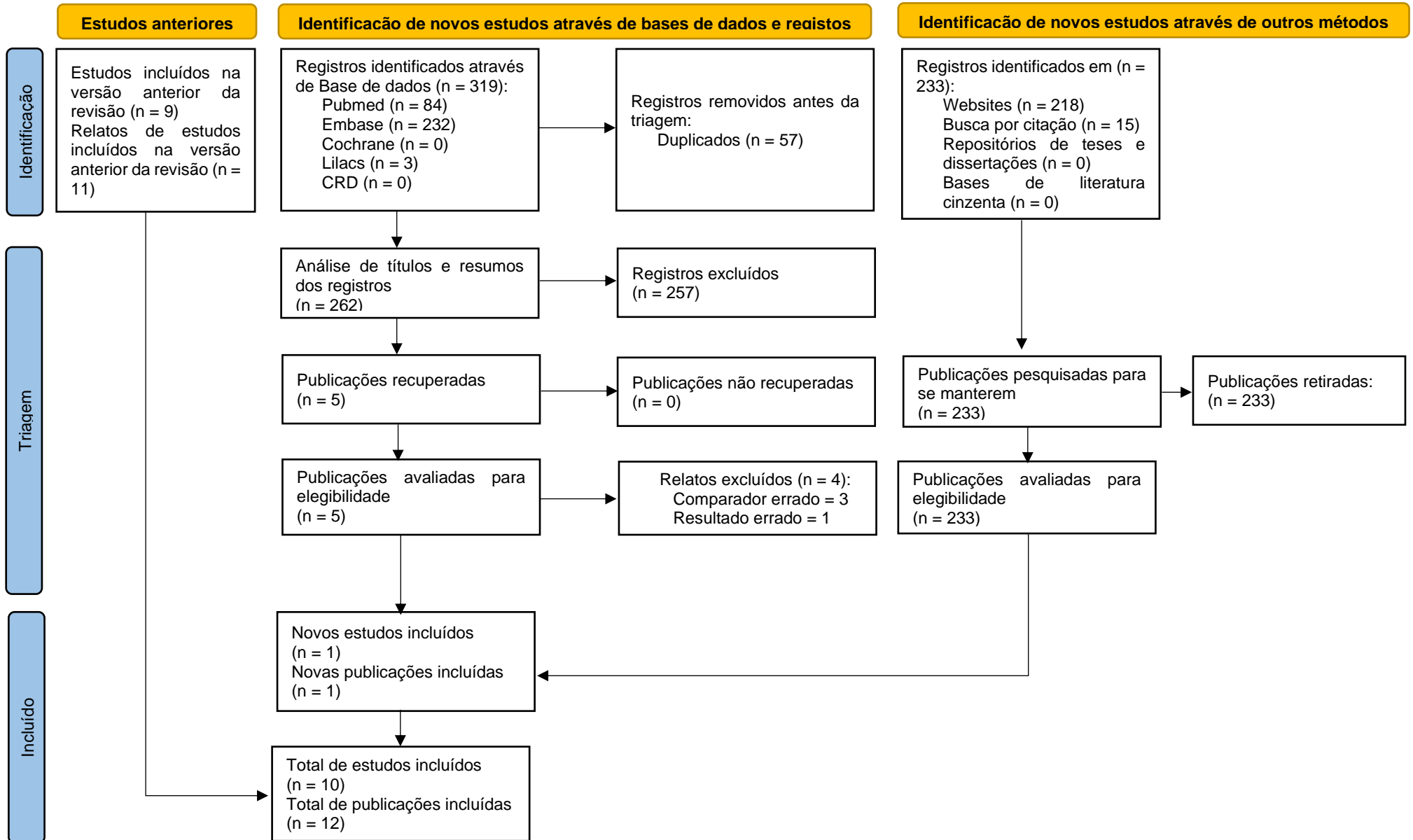
Figura 3 - Fluxograma PRISMA 2020 das publicações incluídas na revisão



EMBASE = *Excerpta Medical dataBASE*; PUBMED = *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; em português, Sistema Online de Análise de Literatura Médica e Recuperação; LILACS = *Latin American and Caribbean Health Science Literature*; em português, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD = *Centre for Reviews and Dissemination*; em português, Centro para Revisão e Disseminação

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Figura 4 - Fluxograma PRISMA 2020 das publicações incluídas na revisão após a atualização da busca em 16/03/2023



EMBASE = *Excerpta Medical dataBASE*; PUBMED = *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; em português, Sistema Online de Análise de Literatura Médica e Recuperação; LILACS = *Latin American and Caribbean Health Science Literature*; em português, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD = *Centre for Reviews and Dissemination*; em português, Centro para Revisão e Disseminação

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2 Características dos Estudos

As informações referentes às características dos estudos incluídos foram extraídas de cada uma das publicações. No total foram incluídos cinco estudos observacionais e cinco experimentais (dois eram estudos clínicos randomizados e três eram estudos clínicos não-randomizados). Duas publicações incluídas eram relatos dos desfechos de qualidade de vida dos estudos intervencionais HAVEN 1,3 e 4 (Quadro 2). Os estudos foram realizados em 17 países (Figura 5), sendo 8 multicêntricos (Quadro 3).

Para a condução da meta-análise, foram utilizadas 10 publicações e apenas foi possível incluir dados quantitativos referentes ao desfecho taxa anualizada de sangramentos tratados. Não foi possível realizar a síntese por meta-análise quando os desfechos eram relatados apenas no grupo intervenção e quando havia apenas uma publicação relatando um desfecho para uma certa população. Os dados faltantes foram solicitados aos autores das publicações. No entanto, não foi obtido resposta.

Quadro 2- Características das publicações incluídas na revisão sistemática

| Autor, ano | Centros | Desenho do estudo | População | Tamanho da amostra | Idade dos participantes | Tempo de Acompanhamento | Amostra Considerada na revisão sistemática | Financiamento (Conflito de interesse) |
|--------------------------------|---------------|--|---|---|---|-------------------------|--|--|
| Shima <i>et al.</i> (2016) | Multicêntrico | Estudo não-randomizado aberto (comparação intra-pacientes) | PcHA hereditária com ou sem inibidores | 18 (Coorte 1 = 6, Coorte 2 = 6, Coorte 3 = 6) | Mediana 30,0 anos (intervalo 12,0-58,0) | 12 semanas | 10 realizaram profilaxia prévia com ABP/FVIII ¹ | Chugai Pharmaceutical (Sim) |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) | Multicêntrico | Estudo randomizado aberto (comparação intra-pacientes) | PcHA hereditária de qualquer gravidade com inibidores e idade ≥ 12 anos. | 109 | Mediana 17,0 anos (intervalo 12,0-75,0) | ≥ 24 semanas | 24 realizaram profilaxia prévia com ABP | F. Hoffmann-La Roche (Sim) |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) | Multicêntrico | Estudo randomizado aberto (comparação intra-pacientes) | PcHA hereditária grave sem inibidores | 152 | Mediana 36,0 anos (intervalo 13,0–68,0) | ≥ 24 semanas | 48 realizaram profilaxia prévia com FVIII | F. Hoffmann-La Roche e Chugai Pharmaceutical (Sim) |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) | Multicêntrico | Estudo randomizado aberto (comparação intra-pacientes) | PcHA hereditária de qualquer gravidade com inibidores e idade ≥ 12 anos. | 109 | Mediana 17,0 anos (intervalo 12,0-75,0) | ≥ 24 semanas | 49 realizaram profilaxia prévia com ABP | F. Hoffmann-La Roche Ltd (Sim) |
| Shima <i>et al.</i> (2019) | Multicêntrico | Estudo não-randomizado aberto (comparação intra-pacientes) | PcHA hereditária de qualquer gravidade sem inibidores e idade <12 anos pesando mais de 3 kg | 13 Q2W = 6 Q4W = 7 | Q2W: Mediana 6,6 anos (intervalo 1,5-10,7) Q4W: Mediana 4,1 anos (intervalo 0,3-8,1) | ≥ 24 semanas | 12 realizaram profilaxia prévia com FVIII. Q2W = 6 Q4W = 6 | Chugai Pharmaceutical (Sim) |
| Young <i>et al.</i> (2019) | Multicêntrico | Estudo não-randomizado aberto (comparação intra-pacientes) | Crianças com hemofilia A hereditária com inibidores | 88 | Mediana 6,0 anos (intervalo 1,0-15,0) | ≥ 52 semanas | 18 realizaram profilaxia prévia com ABP | F. Hoffmann-La Roche e Chugai Pharmaceutical (Sim) |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|--|--|-----|---|--|---|--|
| Misgav <i>et al.</i> (2021) | Unicêntrico | Coorte prospectiva | PcHA hereditária grave, sem e com inibidores e mais de 50 anos | 17 | Mediana 62,4 anos (IIQ 51,5-77,1) | 400 dias (intervalo 89-809, IIQ 211-479) | 17 realizaram profilaxia prévia com FVIII/ABP | F. Hoffmann-La Roche (Sim) |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) | Multicêntrico | HAVEN 3: Estudo randomizado aberto HAVEN 4: Estudo não - randomizado aberto | PcHA hereditária grave sem inibidores | 176 | Mediana 39,0 anos (intervalo 19,0-77,0) | 73 semanas | 76 realizaram profilaxia prévia com FVIII/ABP | F. Hoffmann-La Roche e Chugai Pharmaceutical (Sim) |
| Zharkov <i>et al.</i> (2022) | Multicêntrico | Coorte retrospectiva | Crianças com hemofilia A hereditária grave com inibidores | 29 | Mediana 5,0 anos (IIQ 0,9- 14,0) | NR | 29 | Não especificado |
| Batt <i>et al.</i> (2022) | Multicêntrico | Coorte retrospectiva | PcHA hereditária sem inibidores | 121 | Mediana 25,9 anos (intervalo 13,0-38,0) | Média 1,1 anos (DP 0,4) | 121 | Takeda |
| Glonneger <i>et al.</i> (2022) | Unicêntrico | Coorte retrospectiva | Crianças com hemofilia A hereditária de qualquer gravidade com ou sem inibidores | 13 | 5,3 anos (intervalo 0,3-17,5) | Mediana 23,8 meses (intervalo 0,7-40,0) | 10 realizaram profilaxia com FVIII/ABP | Sem financiamento (Não) |
| Liu <i>et al.</i> (2022) | Unicêntrico | Coorte retrospectiva | Crianças com hemofilia A hereditária moderada ou grave com ou sem inibidores | 13 | Média = 4,6 anos | ≥ 24 semanas | 6 realizaram profilaxia com FVIII/ABP | Sem financiamento (Não) |

FVIII = fator VIII; ABP = agentes de *by-pass*; DP = desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil; Q2W = a cada duas semanas; Q4W = a cada quatro semanas; NR = não relata, PcHA = pessoas com hemofilia A.

¹Coorte 1 = 2 realizaram profilaxia prévia com FVIII, Coorte 2 = 2 realizaram profilaxia prévia com FVIII, Coorte 3 = 3 realizaram profilaxia prévia com FVIII e 3 realizaram profilaxia prévia com ABP.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Figura 5 - Países onde foram realizados os estudos incluídos na revisão



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Quadro 3 - Países onde foram realizados os estudos

| Estudo | Países |
|--------------------------------|--|
| Shima <i>et al.</i> (2016) | Japão |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) | Espanha, Costa Rica, Estados Unidos, Itália, Reino Unido, Alemanha, Polônia, Austrália, República da Coreia, França, Nova Zelândia, Taiwan, África do Sul |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) | Espanha, Costa Rica, Estados Unidos, Itália, Reino Unido, Alemanha, Polônia, Austrália, República da Coreia, França, Nova Zelândia, Taiwan, África do Sul |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) | Espanha, Costa Rica, Estados Unidos, Itália, Reino Unido, Alemanha, Polônia, Austrália, República da Coreia, França, Nova Zelândia, Taiwan, África do Sul |
| Shima <i>et al.</i> (2019) | Japão |
| Young <i>et al.</i> (2019) | Reino Unido, Estados Unidos, Espanha, Alemanha, Itália, África do Sul, Japão, Turquia, Costa Rica, França |
| Misgav <i>et al.</i> (2021) | Israel |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) | Espanha, Costa Rica, Estados Unidos, Itália, Reino Unido, Alemanha, Polônia, Austrália, República da Coreia, França, Nova Zelândia, Taiwan, África do Sul, Bélgica |
| Zharkov <i>et al.</i> (2022) | Rússia |
| Batt <i>et al.</i> (2022) | Estados Unidos |
| Glonneger <i>et al.</i> (2022) | Alemanha |
| Liu <i>et al.</i> (2022) | China |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2.1 Shima et al. (2016)

No estudo não-randomizado realizado por Shima *et al.* (2016), foram avaliadas a segurança, a farmacocinética e a farmacodinâmica do emicizumabe. Os participantes incluídos possuíam hemofilia A hereditária grave com ou sem inibidores. Alguns realizaram previamente profilaxia com FVIII ou ABP e outros realizaram apenas tratamento episódico. Os participantes foram divididos em três coortes distintas, cada uma recebendo um esquema de tratamento com emicizumabe diferente. Eles foram alocados nas coortes 1, 2 ou 3 e receberam emicizumabe em uma dose inicial de 1,0 mg/kg (coorte 1) ou 3,0 mg/kg (coortes 2 e 3) na semana 0, seguido por uma dose semanal de 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg (coortes 1, 2 e 3, respectivamente) da semana 1 até a semana 12. Os autores relataram as taxas anualizadas de sangramento pré e pós-profilaxia com emicizumabe e monitoraram a ocorrência de eventos adversos. Como os autores forneceram na publicação os dados individuais de cada participante, foi possível considerar apenas aqueles que realizaram a profilaxia.

5.2.2 Oldenburg et al. (2017)

O HAVEN 1 foi o primeiro estudo randomizado aberto de fase 3 avaliando a eficácia, segurança e farmacocinética do emicizumabe. Para serem incluídos no estudo, os participantes deveriam ter 12 anos de idade ou mais e ter hemofilia A hereditária de qualquer gravidade, ter um histórico de títulos altos de inibidores (≥ 5 UB/mL) e receber tratamento episódico ou profilático com ABP.

Os participantes que faziam uso episódico de ABP foram randomizados em dois grupos, A e B, de acordo com a proporção 2:1. No grupo A, o emicizumabe foi administrado numa dose de ataque de 3 mg/mL semanal ao longo de 4 semanas seguido de 1,5 mg/mL semanal. O grupo B era o controle e não recebeu nenhum tipo de profilaxia para hemofilia A. Os participantes que realizaram profilaxia com ABP previamente foram alocados em um terceiro grupo (C) e receberam emicizumabe numa dose de ataque de 3 mg/mL semanal ao longo de 4 semanas seguido de 1,5 mg/mL semanal. Além desses três grupos, havia o grupo D, no qual foram alocados participantes que não puderam ser incluídos nos demais grupos pois as alocações já haviam sido encerradas,

recebendo emicizumabe como intervenção. Todos os participantes poderiam fazer uso episódico de ABP ao longo do estudo, se necessário. Apenas os participantes do grupo C foram considerados nesta revisão sistemática.

5.2.3 Mahlangu *et al.* (2018)

O estudo multicêntrico randomizado aberto de fase 3, HAVEN 3, foi realizado por Mahlangu *et al.* (2018). Esse ensaio foi realizado visando avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética do emicizumabe em pessoas com hemofilia A sem inibidores. Foram definidas como elegíveis, pessoas com hemofilia A grave sem inibidores com 12 anos de idade ou mais e em uso profilático ou episódico de FVIII. Os participantes deveriam ter mais de 40 kg e possuir um histórico de administrações episódicas e profiláticas de FVIII pelo menos 24 semanas antes do início do estudo.

A alocação de pessoa entre os grupos A, B e C foi realizada de maneira aleatória por meio de um sistema informatizado em uma proporção 2:2:1. O emicizumabe foi administrado em uma dose de ataque de 3,0 mg/kg semanal ao longo de 4 semanas e, em seguida, em uma dose 1,5 mg/kg semanal (grupo A, n = 36) e 3,0 mg/kg a cada 2 semanas (grupo B, n = 35). O grupo C não recebeu nenhum tipo de profilaxia para hemofilia A (n = 18). Os participantes que foram randomizados realizavam o uso episódico de FVIII. No entanto, pessoas que receberam previamente profilaxia com FVIII foram alocadas no grupo D e poderiam continuar a profilaxia até receberem a segunda dose de emicizumabe, tais indivíduos foram selecionados a partir de um estudo não-experimental realizado anteriormente a este ensaio pelos mesmos pesquisadores deste artigo. Neste grupo, o emicizumabe foi administrado no esquema de dose 3,0 mg/kg semanais ao longo de 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal. Como o objetivo dessa revisão sistemática é comparar a profilaxia de emicizumabe com a profilaxia utilizando FVIII ou ABP, apenas os participantes do grupo D foram considerados (n = 48). Todos os participantes foram acompanhados por pelo menos 24 semanas. Os registros de sangramentos eram feitos pelos próprios participantes por meio de um dispositivo eletrônico.

5.2.4 Oldenburg et al. (2019)

Essa publicação possui como objetivo detalhar os desfechos de qualidade de vida relacionados a saúde do estudo HAVEN 1, realizado por Oldenburg et al. (2017) e descrito no item 5.2.2. A descrição desses desfechos e suas medidas se encontram em itens adiante (OLDENBURG *et al.*, 2019).

5.2.5 Shima et al. (2019)

Shima *et al.* (2019) realizaram um estudo aberto não-randomizado multicêntrico, denominado HOHOEMI. Foram comparados os usos de emicizumabe na dose 3 mg/kg a cada duas semanas e 4 mg/kg a cada 4 semanas. Tendo os dois esquemas uma dose de ataque de 3,0 mg/kg semanal ao longo de 4 semanas. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do emicizumabe em crianças. Os participantes incluídos tinham menos de 12 anos, pesavam mais de 3 kg e eram diagnosticados com hemofilia A hereditária grave sem inibidores. Eles também deveriam conter o registro dos episódios de sangramento e tratamento de pelo menos 12 semanas antes do início do tratamento com emicizumabe para crianças abaixo de 2 anos de idade e de pelo menos 24 semanas para as crianças com dois anos ou mais. Essas pessoas poderiam continuar o uso da profilaxia até a administração da segunda dose de emicizumabe e em caso de sangramentos, o uso episódico de FVIII era permitido. Os autores publicaram os dados individuais dos participantes. Portanto, foi possível extrair os dados de taxa anualizada de sangramento apenas para aqueles que realizaram profilaxia com FVIII anteriormente a profilaxia com emicizumabe.

5.2.6 Young et al. (2019)

No relato do estudo aberto não-randomizado multicêntrico, HAVEN 2, Young *et al.* (2019) avaliam a eficácia, a segurança e a farmacocinética do emicizumabe em crianças e adolescentes com hemofilia A com inibidores. Participantes de um estudo observacional anterior (#NCT02476942) foram incluídos para possibilitar a comparação direta entre a profilaxia com

emicizumabe e com ABP. Essas pessoas foram incluídas no grupo A do estudo e receberam uma dose de ataque de emicizumabe equivalente a 3,0 mg/kg semanal ao longo de 4 semanas, seguido por 1,5 mg/mL semanal ao longo do tratamento. Os participantes poderiam receber doses de ABP episódico caso necessário. A utilização de CCPa não era recomendada, devido ao risco de microangiopatia trombótica. O uso desse agente apenas era permitido em doses mínimas, em situações nas quais não havia outra opção.

5.2.7 Misgav et al. (2021)

Misgav *et al.* (2021) conduziram uma coorte prospectiva com o objetivo de avaliar os parâmetros de segurança e efetividade do emicizumabe no mundo real em pessoas com mais de 50 anos. Os critérios de inclusão eram idade maior que 50 anos, ter hemofilia A grave e ser acompanhado regularmente na clínica onde foi realizado o estudo. Os dados referentes aos sangramentos ocorridos antes do início do emicizumabe foram coletados dos registros diários dos participantes e dos prontuários médicos. O estudo analisou possíveis fatores de risco para sangramento, tais como infecção por HIV e risco cardiovascular. Nesta revisão sistemática foram considerados apenas os registros de taxas de sangramento anualizados de participantes que realizaram profilaxia com FVIII ou ABP antes do uso de emicizumabe.

5.2.8 Skinner et al. (2021)

Skinner *et al.* (2021) relataram nessa publicação os desfechos de qualidade de vida dos estudos HAVEN 3 e 4 desde o início do uso de emicizumabe até a semana 73 de utilização. Apenas foram coletados dados de indivíduos que realizaram profilaxia com FVIII ou ABP previamente ao início do uso de emicizumabe. O estudo HAVEN 3 foi relatado no artigo de Mahlangu *et al.* (2018) e foi descrito no item 5.2.3. O estudo HAVEN 4 foi relatado por Pipe *et al.* (2020) e não foi incluído nessa revisão sistemática. Se trata de um estudo aberto multicêntrico de fase 3 com pessoas com idade maior ou igual a 12 anos com hemofilia A grave sem ou com inibidores. O objetivo do HAVEN 4 foi avaliar a eficácia do emicizumabe administrado uma vez a cada 4 semanas. O estudo

não foi incluído na revisão, pois não era possível coletar dados apenas dos participantes que realizaram profilaxia a partir dos resultados publicados.

5.2.9 Zharkov et al. (2022)

Zharkov *et al.* (2022) conduziram uma coorte retrospectiva multicêntrica de revisão de prontuários médicos de crianças com hemofilia A e inibidores, que receberam profilaxia com emicizumabe. A partir destes dados, foram avaliadas a sua efetividade e segurança em comparação com a profilaxia realizada anteriormente com ABP ou FVIII. Os autores não relataram a dosagem de emicizumabe utilizada pelos participantes. O uso de ABP concomitante ao emicizumabe era aceito, caso fosse necessário.

5.2.10 Batt et al. (2022)

Uma análise de mundo real foi conduzida por Batt *et al.* (2022) por meio de uma coorte retrospectiva com o objetivo de avaliar a efetividade do uso de emicizumabe. As informações que embasaram o estudo foram retiradas da base de dados *IQVIA PharMetrics Plus*. Para atender aos critérios de inclusão, os participantes deveriam ser do sexo masculino, ter pelo menos uma solicitação de emicizumabe ao plano de saúde, terem sido acompanhados por pelo menos 6 meses antes do início do uso de emicizumabe e terem realizado profilaxia com FVIII. Participantes com outros tipos de hemofilia e inibidores foram excluídos da análise. Foram comparadas as taxas anualizadas de sangramento dos participantes durante o período em que realizaram profilaxia com FVIII com as do período em que passaram a utilizar emicizumabe para profilaxia.

5.2.11 Glonneger et al. (2022)

Glonneger *et al.* (2022) realizaram uma análise retrospectiva dos dados de 13 pessoas que fizeram uso de emicizumabe em um centro médico na Alemanha. Os participantes incluídos deveriam ter hemofilia A moderada ou grave e deveriam ter sido acompanhados regularmente no local onde o estudo foi realizado. As taxas anualizadas de sangramento referentes aos períodos pré

e pós- profilaxia com emicizumabe foram avaliadas. Os registros dos 3 participantes que não realizaram profilaxia com FVIII ou ABP não foram considerados para essa revisão sistemática.

5.2.12 Liu et al, (2022)

Liu et al (2022) realizaram uma análise retrospectiva de crianças com hemofilia A sem ou com inibidores que utilizaram a profilaxia com emicizumabe por pelo menos 6 meses entre junho de 2019 e setembro de 2021. Os participantes avaliados foram diagnosticados com hemofilia A moderada ou grave e deveriam ter sido acompanhados regularmente no local onde o estudo foi realizado. Os dados referentes a profilaxia realizada 6 meses antes do uso de emicizumabe foram coletados de prontuários da instituição onde o estudo ocorreu. As taxas anualizadas de sangramento referentes aos períodos pré e pós profilaxia com emicizumabe foram avaliadas.

5.3 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I foi realizada para cada um dos desfechos descritos nesta revisão sistemática. Embora as publicações de Oldenburg *et al.* (2017) e Mahlangu *et al.* (2018) tenham relatado um estudo clínico randomizado, os participantes que realizaram profilaxia prévia com ABP e FVIII, respectivamente, foram selecionados a partir de um estudo observacional anterior e não passaram pelo processo de randomização. Portanto, foram considerados estudos não-randomizados, sendo aplicado o ROBINS-I para avaliar o risco de viés metodológico.

As publicações incluídas nesta revisão sistemática mostraram um risco geral de viés de moderado a sério na avaliação devido ao risco moderado a sério de viés de confusão. Foram identificados possíveis fatores de confusão que não foram controlados e poderiam interferir na medição do desfecho. Por exemplo, a saúde das articulações ou a prática de atividade física durante o acompanhamento. Além disso, verificou-se um tempo de acompanhamento diferente entre os períodos de uso da profilaxia com FVIII e a profilaxia com emicizumabe.

Além das limitações devido ao viés de confusão, foi verificado um sério risco de viés na medida da qualidade de vida. Não houve cegamento da intervenção nos estudos e esse desfecho é autorrelatado pelos participantes.

Os desfechos de descontinuação, eventos adversos, desenvolvimento de inibidores e desenvolvimento de anticorpos antidrogas foram avaliados apenas durante a profilaxia com emicizumabe. Em geral, alguns estudos apresentaram sério risco de viés devido à falta de separação entre pessoas previamente tratadas com FVIII/ABP episódico e aquelas tratadas com FVIII/ABP profilático.

5.3.1 Taxa anualizada de sangramento

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco de viés geral de moderado a sério para avaliação da taxa anualizada de sangramentos tratados (Figura 6).

Por serem medidas de maneira semelhante, as taxas anualizadas de sangramentos tratados e espontâneos foram avaliadas foram incluídas na mesma análise de risco de viés.

Figura 6 - Risco de viés metodológico para a taxa anualizada de sangramento

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|---------------------------------|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Shima <i>et al.</i> , 2016 | Amarelo | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Amarelo | Amarelo |
| Oldenburg <i>et al.</i> , 2017 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Mahlangu <i>et al.</i> , 2018 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Shima <i>et al.</i> , 2019 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Young <i>et al.</i> , 2019 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Misgav <i>et al.</i> , 2021 | Amarelo | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Zharkov <i>et al.</i> , 2022 | Amarelo | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Batt <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Glonnegger <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Liu <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |

D1 = Viés de confundimento
 D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
 D3 = Viés na classificação das intervenções
 D4 = Viés devido às intervenções planejadas
 D5 = Viés devido a dados faltantes
 D6 = Viés na mensuração dos desfechos
 D7 = Viés de seleção no relato dos desfechos

| | |
|----------|----------|
| Baixo | Verde |
| Moderado | Amarelo |
| Sério | Amarelo |
| Crítico | Vermelho |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.3.2 Pessoas com zero sangramento

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco de viés geral de moderado a sério para avaliação da taxa anualizada de sangramentos tratados (Figura 7).

Figura 7 - Risco de viés metodológico para o número de pessoas sem sangramento

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|---------------------------------|---------|---------|-------|-------|-------|---------|-------|---------|
| Shima <i>et al.</i> , 2016 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Oldenburg <i>et al.</i> , 2017 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Mahlangu <i>et al.</i> , 2018 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Shima <i>et al.</i> , 2019 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Young <i>et al.</i> , 2019 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Misgav <i>et al.</i> , 2021 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Zharkov <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Glonnegger <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Liu <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |

D1 = Viés de confundimento
 D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
 D3 = Viés na classificação das intervenções
 D4 = Viés devido às intervenções planejadas
 D5 = Viés devido a dados faltantes
 D6 = Viés na mensuração dos desfechos
 D7 = Viés de seleção no relato dos desfechos

| | |
|----------|----------|
| Baixo | Verde |
| Moderado | Amarelo |
| Sério | Amarelo |
| Crítico | Vermelho |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.3.2 Qualidade de vida

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco geral de viés sério para a análise de qualidade de vida. Existiam fatores de confundimento difíceis de serem controlados e que poderiam interferir na mensuração do desfecho. Além disso, os estudos apresentaram nível sério de risco de viés na mensuração dos desfechos. Isto se explica pelo fato de o desfecho de qualidade de vida ter sido relatado pelo próprio participante. Nesse caso, o conhecimento da intervenção utilizada pode ter influenciado na medida do desfecho (Figura 8).

Figura 8 - Risco de viés metodológico para qualidade de vida relacionada à saúde

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|--------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|---------|
| Oldenburg <i>et al.</i> , 2019 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |
| Skinner <i>et al.</i> , 2021 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Amarelo |

D1 = Viés de confundimento
D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
D3 = Viés na classificação das intervenções
D4 = Viés devido às intervenções planejadas
D5 = Viés devido a dados faltantes
D6 = Viés na mensuração dos desfechos

| | |
|----------|----------|
| Baixo | Verde |
| Moderado | Amarelo |
| Sério | Amarelo |
| Crítico | Vermelho |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.3.3 Descontinuação

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco de viés geral de moderado a grave para avaliação de descontinuação do tratamento (Figura 9).

Figura 9- Risco de viés metodológico para descontinuação

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|--------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Shima <i>et al.</i> , 2016 | Orange | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange |
| Oldenburg <i>et al.</i> , 2017 | Yellow | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow |
| Mahalngu <i>et al.</i> , 2018 | Yellow | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow |
| Shima <i>et al.</i> , 2019 | Orange | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange |
| Misgav <i>et al.</i> , 2021 | Orange | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange |
| Zharkov <i>et al.</i> , 2022 | Orange | Yellow | Green | Green | Green | Green | Green | Orange |
| Glonneger <i>et al.</i> , 2022 | Yellow | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow |

D1 = Viés de confundimento
 D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
 D3 = Viés na classificação das intervenções
 D4 = Viés devido às intervenções planejadas
 D5 = Viés devido a dados faltantes
 D6 = Viés na mensuração dos desfechos
 D7 = Viés de seleção no relato dos desfechos

| | |
|----------|--------|
| Baixo | Green |
| Moderado | Yellow |
| Sério | Orange |
| Crítico | Red |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.3.4 Eventos adversos

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco de viés geral de moderado a grave para avaliação de eventos adversos (Figura 10).

Figura 10 - Risco de viés metodológico para eventos adversos

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|--------------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|---------|
| Shima <i>et al.</i> , 2016 | Amarelo | Verde | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Oldenburg <i>et al.</i> , 2017 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Mahangu <i>et al.</i> , 2018 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Shima <i>et al.</i> , 2019 | Amarelo | Verde | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Zharkov <i>et al.</i> , 2022 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Glonneger <i>et al.</i> , 2022 | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |

D1 = Viés de confundimento
 D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
 D3 = Viés na classificação das intervenções
 D4 = Viés devido às intervenções planejadas
 D5 = Viés devido a dados faltantes
 D6 = Viés na mensuração dos desfechos
 D7 = Viés de seleção no relato dos desfechos

| | |
|----------|----------|
| Baixo | Verde |
| Moderado | Amarelo |
| Sério | Amarelo |
| Crítico | Vermelho |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.3.5 Desenvolvimento de inibidores

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco de viés geral de moderado a grave para avaliação do desenvolvimento de inibidor (Figura 11).

Figura 11 - Risco de viés para desenvolvimento de inibidores

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| Mahangu <i>et al.</i> , 2018 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Shima <i>et al.</i> , 2019 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |

D1 = Viés de confundimento
 D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
 D3 = Viés na classificação das intervenções
 D4 = Viés devido às intervenções planejadas
 D5 = Viés devido a dados faltantes
 D6 = Viés na mensuração dos desfechos
 D7 = Viés de seleção no relato dos desfechos

| | |
|----------|----------|
| Baixo | Verde |
| Moderado | Amarelo |
| Sério | Amarelo |
| Crítico | Vermelho |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.3.6 Anticorpo antidroga

As publicações incluídas nesta revisão sistemática apresentaram risco de viés geral de moderado a grave para avaliação de desenvolvimento de anticorpos antidroga (Figura 12).

Figura 12 - Risco de viés para desenvolvimento de anticorpos antidroga

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | GERAL |
|--------------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|---------|
| Shima <i>et al.</i> , 2016 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Oldenburg <i>et al.</i> , 2017 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Mahangu <i>et al.</i> , 2018 | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde |
| Shima <i>et al.</i> , 2019 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Young <i>et al.</i> , 2019 | Verde | Verde | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |
| Misgav <i>et al.</i> , 2021 | Amarelo | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Verde | Amarelo |

D1 = Viés de confundimento
 D2 = Viés na seleção dos participantes do estudo
 D3 = Viés na classificação das intervenções
 D4 = Viés devido às intervenções planejadas
 D5 = Viés devido a dados faltantes
 D6 = Viés na mensuração dos desfechos
 D7 = Viés de seleção no relato dos desfechos

| | |
|----------|----------|
| Baixo | Verde |
| Moderado | Amarelo |
| Sério | Amarelo |
| Crítico | Vermelho |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.4 Síntese quantitativa dos resultados

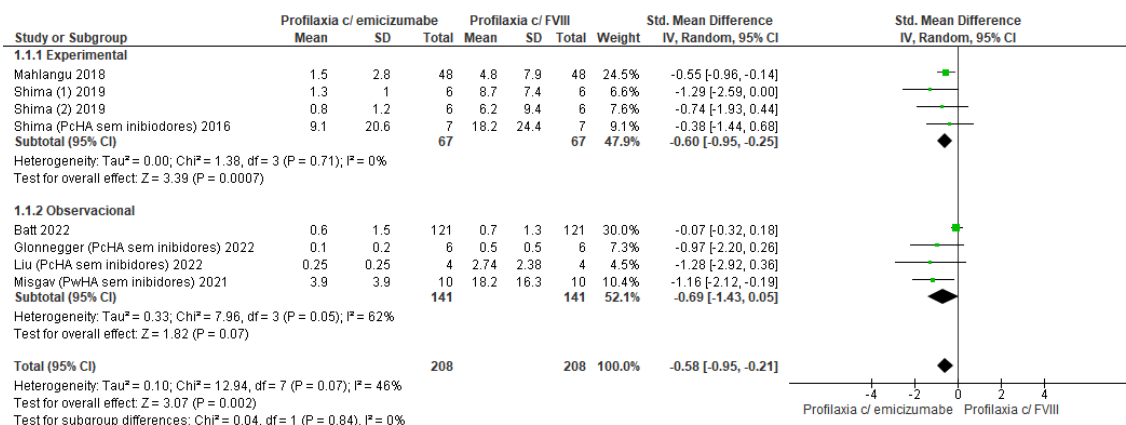
5.4.1 Taxa anualizada de sangramento tratado

Foi possível realizar meta-análise apenas para o desfecho de taxa anualizada de sangramentos tratados. Dentre as quatorze publicações incluídas nessa revisão sistemática, doze relataram esse desfecho (BATT, KATHARINE *et al.*, 2022; GLONNEGGER *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; MAHLANGU *et al.*, 2018; MISGAV *et al.*, 2021; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016a, 2019; YOUNG *et al.*, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022). Isso resultou numa população total de 287 participantes. As análises estatísticas foram divididas entre populações sem (208 participantes) e com inibidores (79 participantes), devido às diferenças clínicas e terapêuticas inerentes a cada grupo. Além disso, foi realizada a divisão em subgrupos de estudos experimentais e observacionais.

Na meta-análise com pessoas com hemofilia A sem inibidores foi observado que a profilaxia com emicizumabe reduziu as taxas anualizadas de sangramento (diferença de média padronizada (DMP) = -0,6 (IC95%: -1,0 a -0,2); p-valor 0,002). Entre as publicações, foi verificada uma heterogeneidade moderada de 46% (p-valor = 0,07). Na análise de subgrupo, a redução da taxa anualizada de sangramentos tratados durante a profilaxia com emicizumabe, em relação à profilaxia com FVIII, foi demonstrada tanto nos estudos experimentais (DMP = -0,6 [IC95% -1,0 a -0,3]; p-valor = 0,0007; I^2 = 0%, p-valor = 0,71) quanto nos observacionais (DMP = -0,7 [IC95% -1,4 a 0,1]; p-valor = 0,07; I^2 = 62%, p-valor = 0,05) (

Gráfico 1).

Gráfico 1 - Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos em pessoas com HA sem inibidores.

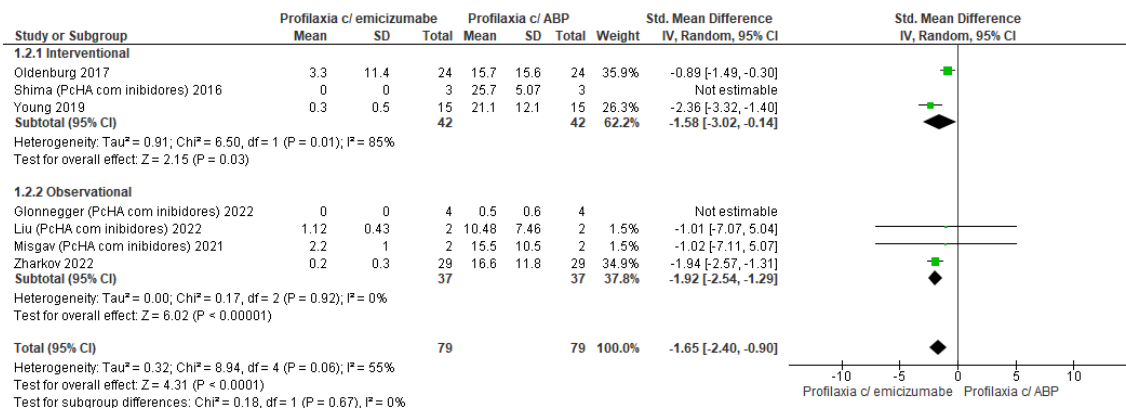


Shima (1) 2019 – emicizumabe 3 mg/kg, a cada duas semanas
Shima (2) 2019 – emicizumabe 6 mg/kg, a cada quatro semanas

Fonte: elaborado pelo autor (2022)

Na meta-análise com pessoas com hemofilia A e inibidores, foi observado que a profilaxia com emicizumabe reduziu as taxas anualizadas de sangramentos tratados em comparação com a profilaxia com ABP (DMP = -1,7 [IC95%: -2,4 a -0,9], p-valor = P-valor<0,0001). Entre as publicações, foi verificada uma heterogeneidade moderada de 55% (p-valor = 0,06). Na análise de subgrupo, a redução da taxa anualizada de sangramentos tratados durante a profilaxia com emicizumabe, em relação à profilaxia com ABP, foi demonstrada tanto nos estudos experimentais (DMP = -1,6 [IC95%: -3,0 a -0,1], p-valor = 0,03; $I^2 = 85%$, p-valor = 0,01) como nos observacionais (DMP = -1,9 [IC95%: -2,5 a -1,3], p-valor<0,0001; $I^2 = 0%$, p-valor = 0,92) (Gráfico 2).

Gráfico 2- Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos de pessoas com HA com inibidores

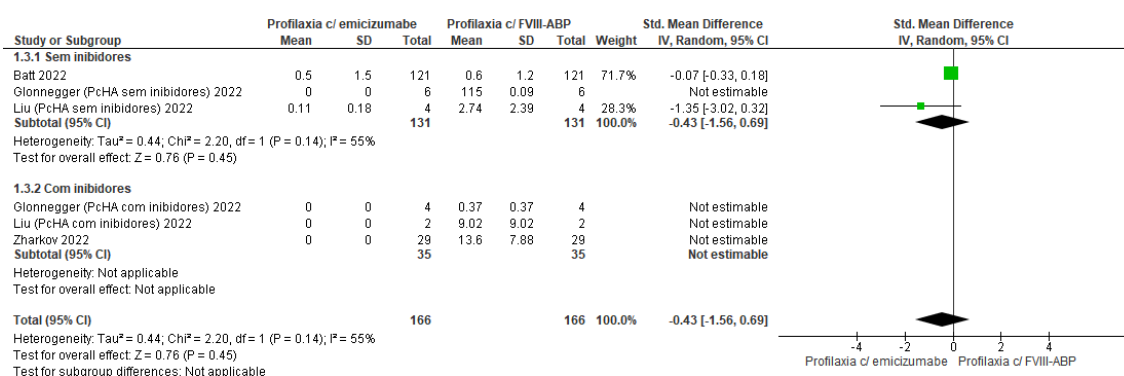


Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.4.2 Taxa anualizada de sangramento espontâneo

Dois publicações descreveram os valores de taxa anualizada de sangramentos espontâneos tratados para pessoas com hemofilia A em profilaxia com FVIII ou ABP e para o emicizumabe (BATT, KATHARINE *et al.*, 2022; GLONNEGGER *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; ZHARKOV *et al.*, 2022). Não foi possível mensurar a estimativa de efeito para o estudo de Zharkov *et al.* (2022), pois os participantes não apresentaram sangramento durante a profilaxia com emicizumabe. Isso inviabilizou, portanto, o cálculo do desvio padrão. No entanto, para as demais publicações que continham apenas participantes com hemofilia A sem inibidores, foi observada uma redução na taxa anualizada de sangramentos espontâneos tratados (DMP = -0,4 [IC95% -1,6 a 0,7], p-valor = 0,5; $I^2 = 55\%$, p-valor = 0,14) (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos espontâneos



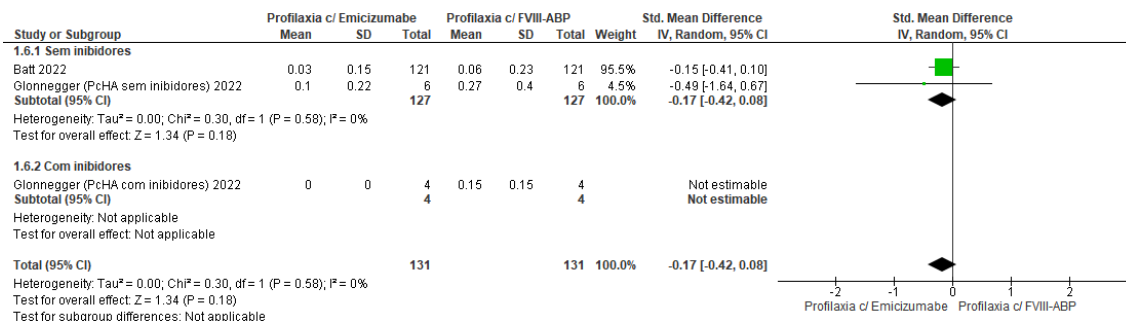
Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.4.3 Taxa anualizada de sangramento traumático

Três publicações descreveram os valores de taxa anualizada de sangramentos traumáticos para pessoas com hemofilia A em profilaxia com FVIII ou ABP e para o emicizumabe (BATT, KATHARINE *et al.*, 2022; GLONNEGGER *et al.*, 2022). Não foi possível mensurar a estimativa de efeito para as pessoas com hemofilia A e inibidores incluídas no estudo de Glionegger *et al.* (2022), pois os participantes não apresentaram sangramento durante a profilaxia com emicizumabe. Isso inviabilizou, portanto, o cálculo do desvio padrão. No entanto, para as demais publicações que continham apenas participantes com hemofilia A sem inibidores, foi observada uma redução na taxa anualizada de

sangramentos traumáticos (DMP = -0,2 [IC95% -0,4 a 0,1], p-valor = 0,18; $I^2 = 0\%$, p-valor = 0,58) (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Forest plot de taxas anualizadas de sangramentos traumáticos



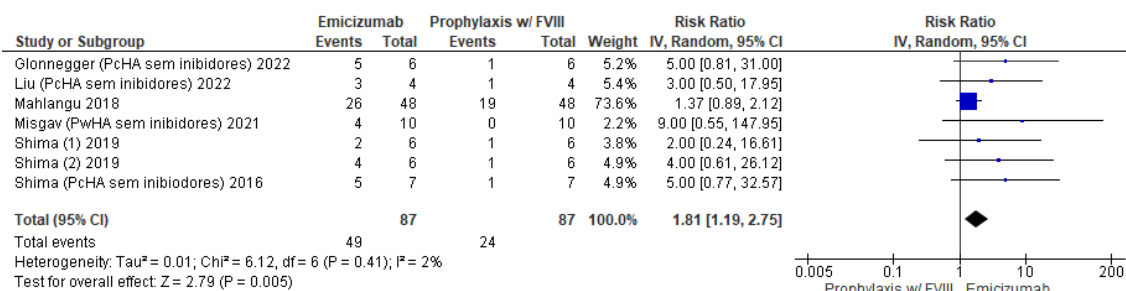
Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.4.4 Número de participantes sem sangramento

Nove publicações descreveram quantas pessoas não apresentaram sangramentos durante a profilaxia com FVIII ou ABA e, posteriormente, com o uso de emicizumabe (GLONNEGGER *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; MAHLANGU *et al.*, 2018; MISGAV *et al.*, 2021; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016a, 2019; YOUNG *et al.*, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022). Dentre elas, seis reportavam dados de PcHA sem inibidores (GLONNEGGER *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; MAHLANGU *et al.*, 2018; MISGAV *et al.*, 2021; SHIMA *et al.*, 2016b, 2019) e sete reportavam dados de PcHA com inibidores (GLONNEGGER *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; MISGAV *et al.*, 2021; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016b; YOUNG *et al.*, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022)

Na meta-análise de PcHA sem inibidores foi demonstrado que a probabilidade de não ter sangramento é 1,81 vezes maior durante a profilaxia com emicizumabe do que durante a com profilaxia FVIII (Gráfico 5).

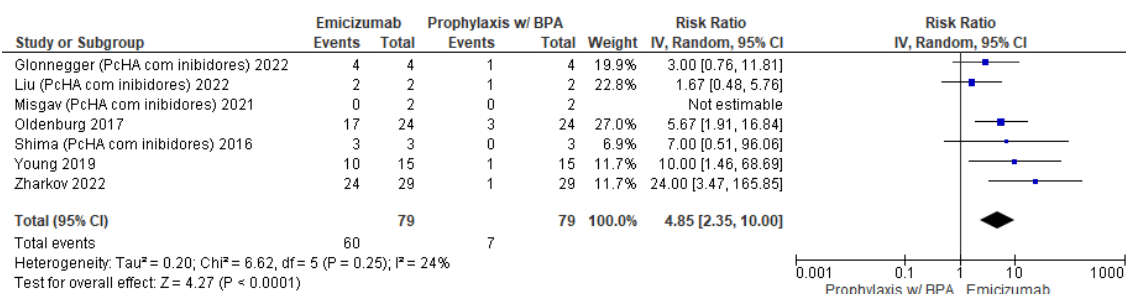
Gráfico 5 – Forest plot do número de pessoas com zero sangramentos em PcHA sem inibidores



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Foi demonstrado que a probabilidade de não ter sangramento é 4,85 vezes maior durante a profilaxia com emicizumabe do que durante a com profilaxia ABP (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Gráfico 6 - Forest plot do número de pessoas com zero sangramentos em PcHA com inibidores



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.5 Síntese qualitativa dos desfechos

5.5.1 Taxas anualizadas de sangramentos tratados

Dentre as 12 publicações incluídas na revisão sistemática, 10 relataram desfechos relacionados a sangramentos (BATT, KATHARINE *et al.*, 2022; GLONNEGGER *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; MAHLANGU *et al.*, 2018; MISGAV *et al.*, 2021; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016a, 2019; YOUNG *et al.*, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022). Nesta revisão sistemática, foram coletados os dados de taxa anualizada de sangramento apenas das pessoas que utilizaram profilaxia com FVIII ou ABP previamente ao emicizumabe. Os estudos consideraram como sangramentos tratados aqueles que sucederam em alguma intervenção, como a utilização episódica de FVIII ou ABP. Os autores das publicações incluídas nesta revisão estimaram a taxa anualizada de sangramentos tratados de diferentes maneiras, que serão descritas nos subitens a seguir.

Quadro 4 - Resultados de taxas de sangramentos tratados relatados nos estudos incluídos na revisão sistemática

| Autor, ano | Intervenção | Comparador | Resultados do comparador* | Resultados da intervenção* | p-valor*** |
|----------------------------|--|----------------------------|--|---|------------|
| Shima <i>et al.</i> (2016) | Coorte 1: Emicizumabe (80 mg/mL) dose inicial de 1,0 mg/kg, seguido por uma dose de semanal de 0,3 mg/kg da semana 1 até a semana 12 | Profilaxia com FVIII e ABP | Coorte 1: Média = 42,6 (IC95%: -267,4-352,5) | Coorte 1: Média 29,75 (IC95%: -237,5-297,0) | 0,7285 |
| | Coorte 2: Emicizumabe (80 mg/mL) dose inicial de 3,0 mg/kg seguido por uma dose semanal de 1,0 mg/kg da semana 1 até a 12 | | Coorte 2: Média 12,2 (IC95%: -6,2-30,6) | Coorte 2: Média 0,0 (IC95%: 0,0-4,3) | - |
| | Coorte 3: Emicizumabe (80 mg/mL) dose inicial de 3,0 mg/mg, seguido por uma dose semanal de 3,0 mg/kg da semana 1 até a 12 | | Coorte 3: Média 15,8 (IC95%: 4,4-27,3) | Coorte 3: Média 0,7 (IC95%: -0,9-2,3) | 0,0073 |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) | Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal | Profilaxia com ABP | Média 15,7 (IC95%: 11,1-22,3) | Média 5,1 (IC95%: 2,3-11,2) | 0,0029 |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) | Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal | Profilaxia com FVIII | Média 4,8 (IC95%: 3,2-7,1) | Média 1,5 (IC95%: 1,0-2,3) | 0,0076 |
| Shima <i>et al.</i> (2019) | Emicizumabe por 3 mg/kg semanal nas primeiras 4 semanas seguidas por doses de 3 mg/kg a cada duas semanas (Q2W) ou 6 mg/kg a cada quatro semanas (Q4W) | Profilaxia com FVIII | Q2W: Média 8,7 (IC95%: 0,9-16,5) | Q2W: Média 1,3 (IC95%: 0,2-2,4) | 0.04 |
| | | | Q4W: Média 6,16 (IC 95 % -3,7-16,0) | Q4W: Média 0,8 (IC95%: -3,6-16,0) | 0.19 |
| Young <i>et al.</i> (2019) | Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal | Profilaxia com FVIII e ABP | Média 21,1 (IC95%: 16,0-27,8) | Média 0,3 (IC95%: 0,1-0,6) | 0,0000 |
| Misgav <i>et al.</i> (2021) | Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal | Profilaxia com FVIII e ABP | Média 17,8 (IC95%: 7,9-27,6) | Média 3,6 (IC95%: 1,3-5,9) | 0,0056 |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------|
| Zharkov <i>et al.</i> (2022) | Emicizumabe | Profilaxia com FVIII e ABP | Média 16,6 (IC95%: 12,4–22,7) | Média 0 (IC95%: 0,1-0,4). | 0,0000 |
| Batt <i>et al.</i> (2022) | Emicizumabe | Profilaxia com FVIII | Média 0,7 (DP 1,3) | Média 0,6 (DP 1,5) | 0,58 |
| Glonneger <i>et al.</i> (2022) | Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal | Profilaxia com FVIII e ABP | Média 0,5 (DP 0,5) | Média 0,1 (DP 0,1) | 0,0093 |
| Liu <i>et al.</i> (2022) | Emicizumabe por 3 mg/kg semanal nas primeiras 4 semanas seguidas por 1,5 mg/kg semanal, 3 mg/kg a cada duas semanas ou 6 mg a cada 4 semanas | Profilaxia com FVIII e ABP | Média 5,32 (DP 5,96) | Média 0,54 (DP 0,51) | 0.0788 |

FVIII = concentrado de fator VIII; ABP = agentes de *by-pass*; IC95%: = intervalo de confiança de 95%; DP = desvio padrão; Q2W = a cada duas semanas; Q4W = a cada quatro semanas.

* Amostra considerada na revisão sistemática.

**Não contém apenas sangramentos tratados.

***Valores estimados a partir da diferença de média padronizada calculada no *software Review Manager 5*.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Shima et al. (2016) estimaram a taxa anualizada de sangramento a partir da multiplicação do número de episódios hemorrágicos por 365,25 dividido pelo número de dias de tratamento. A partir dos dados individualizados dos participantes foi possível estimar a taxa de sangramentos tratados apenas para as pessoas que realizaram profilaxia com FVIII ou ABP antes do uso de emicizumabe. Foram observadas reduções na média das taxas anualizadas de sangramentos antes e depois do início da profilaxia com emicizumabe nas três coortes deste estudo. Na coorte 1, de 42,6 (IC95%: -297,3-352,6) para 29,8 (IC95%: -237,5-297,0); na coorte 2, de 12,1 (IC95%: -6,2-30,5) para 0,0 (IC95%: 0,0-4,3); na coorte 3, de 15,9 (IC95%: 4,4-27,3) para 0,7 (IC95%: -0,9-2,3). Não foi feita análise de inferência estatística. Dentre os participantes sem inibidores (n = 7), uma pessoa (14,2%) não teve sangramento durante a profilaxia com FVIII e cinco pessoas (71,4%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe. Dentre os participantes com inibidores (n = 3), todas as pessoas apresentaram sangramento durante a profilaxia com ABP. No entanto, durante o uso de emicizumabe as três pessoas não tiveram sangramentos.

Na comparação pareada realizada por **Oldenburg et al. (2017)** com 24 participantes do grupo C do estudo HAVEN 1, os quais realizaram profilaxia prévia com ABP, a taxa anualizada de sangramentos tratados foi estimada por meio de um modelo de regressão binomial. Foi verificada redução na média de taxa anualizada de sangramentos tratados com o uso de emicizumabe quando comparada à profilaxia com ABP realizada anteriormente, de 15,7 (IC95%: 11,1-22,3) para 5,1 (IC95%: 2,3-11,2) (p-valor = 0,0029). Também foram realizadas análises com todos os participantes do grupo C, porém sem comparação com o tratamento anterior. Foram relatadas as taxas anualizadas de sangramentos para todos os sangramentos, tratados ou não, 6,5 (IC95%: 3,4-12,4), sangramentos espontâneos, 3,1 (IC95%: 1,2-8,0), articulares, 0,6 (IC95%: 0,2-1,5) e em articulações alvo 0,3 (IC95%: 0,1-0,9). Dentre os 24 participantes analisados, três pessoas (12,5%) não tiveram sangramentos durante a profilaxia com ABP e 17 (70,8%) pessoas não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

Na publicação de **Mahlangu et al. (2018)**, as taxas anualizadas de sangramentos foram estimadas a partir do modelo de regressão binomial negativa. Foi realizada uma comparação do período anterior e posterior ao início

da profilaxia com emicizumabe em apenas 48 participantes do grupo D do estudo HAVEN 3, os quais realizaram profilaxia prévia com FVIII. Foi verificada redução de 68% nas médias das taxas anualizadas de sangramento após início do emicizumabe (p-valor = 0,001), a taxa anualizada de sangramento tratado reduziu de 4,8 (IC95%: 3,2-7,1) para 1,5 (IC95%: 1,0-2,3). Algumas análises foram realizadas apenas após a utilização do emicizumabe e incluíram todos os 63 participantes do grupo D, como as medidas de taxa anualizada de sangramentos espontâneos (média 0,5 [IC95%: 2,2-4,8]), articulares (média 1,2 [IC95%: 0,7-2,0]) e em articulações alvo (média 0,6 [IC95%: 0,3-1,5]). Dentre os 48 participantes analisados, 19 pessoas (40%) não tiveram sangramentos durante a profilaxia com FVIII e 26 (54%) pessoas não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

Na publicação de **Shima et al. (2019)** a taxa anualizada de sangramentos foi estimada a partir da multiplicação do número de episódios hemorrágicos por 365,25 dividido pelo número de dias de tratamento. Foi observada redução na média de taxa anualizada de sangramentos no grupo que utilizou emicizumabe a cada duas semanas de 8,7 (IC95%: 0,9-16,5) para 1,3 (IC95%: 0,2-2,4), p-valor = 0,04. Para o grupo que utilizou emicizumabe a cada quatro semanas também houve redução de 6,2 (IC 95 % -3,7-16,0) a 0,8 (IC95%: -3,6-16,0), p-valor = 0,19. Dentre os participantes incluídos no grupo que utilizou emicizumabe a cada duas semanas (n = 6), uma pessoa (16,6%) não teve sangramento durante a profilaxia com FVIII e duas pessoas (33,3%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe. Dentre os participantes incluídos no grupo que utilizou emicizumabe a cada quatro semanas (n = 6), uma pessoa (16,6%) não teve sangramento durante a profilaxia com FVIII e quatro pessoas (66,6%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

Young et al. (2019) estimaram as taxas anualizadas de sangramentos por um modelo de regressão linear binomial negativa. Dentre as 15 pessoas do grupo A do estudo HAVEN 2 foi observada redução de 99% na média das taxas anualizada de sangramentos durante a profilaxia com emicizumabe quando comparada com a profilaxia anterior, realizada com ABP, de 21,1 (IC95%: 16,0-27,9) para 0,3 (IC95%: 0,1-0,6), p-valor = 0,0000. Dentre os 15 participantes analisados, uma pessoa (6,7%) não teve sangramentos

durante a profilaxia com ABP e 10 (66,7%) pessoas não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

Em **Misgav et al. (2021)**, a média das taxas anualizadas de sangramentos tratados foram estimadas a partir dos dados individualizados referentes a este desfecho. Não foi relatado nas publicações como as taxas foram estimadas. As médias das taxas anualizadas de sangramentos tratados foram calculados a partir de registros em prontuários médicos. Uma redução das médias das taxas anualizadas de sangramento tratados com o uso de emicizumabe foi evidenciada neste estudo, de 17,7 (IC95%: 7,9-27,6) para 3,6 (IC95%: 1,3-5,9) (p-valor = 0,0056). Dentre os participantes os participantes sem inibidores (n = 10), todas as pessoas apresentaram sangramentos durante a profilaxia com FVIII e quatro pessoas (40%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe. Dentre os participantes com inibidores (n = 2), todos as pessoas apresentaram sangramento tanto durante a profilaxia com ABP quanto durante o uso de emicizumabe.

Em **Zharkov et al. (2022)** foi verificada redução nas médias das taxas anualizadas de sangramentos tratados com ABP durante o uso de emicizumabe quando comparadas às médias das taxas da profilaxia com FVIII ou ABP realizada previamente, de 16,6 (IC95%: 12,4–22,7) para 0 (IC95%: 0,1-0,4), p-valor = 0,0000. Os autores também demonstraram redução na média das taxas anualizadas de sangramentos espontâneos, de 13,6 (IC95%: 10,6-17,8) para 0. Não foi realizado análise estatística para esse resultado. Os autores não descreveram como as taxas anualizadas de sangramentos foram estimadas. Dentre os 29 participantes, uma pessoa (3,4%) não teve sangramentos durante a profilaxia com ABP e 24 (82,8%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

Na coorte descrita por **Batt et al. (2022)**, a taxa anualizada de sangramentos foi mensurada a partir dos registros de solicitações a um plano de saúde para a realização de tratamentos e procedimentos relacionados a eventos hemorrágicos, tanto durante a profilaxia com FVIII quanto durante a profilaxia com emicizumabe. Os autores realizaram uma subdivisão das taxas anualizadas de sangramentos tratados em sangramentos espontâneos e traumáticos. Foi observada uma redução na média das taxas anualizadas de sangramentos tratados, de 0,7 (DP 1,3) para 0,5 (DP 1,5) (p-valor = 0,58). Houve redução nas

médias das taxas anualizadas de sangramento espontâneos e traumáticos: espontâneos, de 0,6 (DP 1,2) para 0,5 (DP 1,5), e traumáticos, de 0,06 (DP 0,2) para 0,03 (DP 0,1). Estes valores não foram avaliados estatisticamente. Não foi relatado o número de participantes que não apresentaram sangramentos.

Em **Glonneger et al. (2022)**, os dados de taxa de sangramentos tratados antes e após o uso de emicizumabe foram retirados de prontuários médicos. A média das taxas foi mensurada a partir dos dados individualizados publicados pelos autores. A média da taxa anualizada de sangramentos reduziu de 0,5 (DP 0,5) para 0,1 (DP 0,1), p-valor = 0,0093. Os autores não descreveram como as taxas anualizadas de sangramento foram estimadas. Dentre os participantes sem inibidores (n = 6), uma pessoa (16,7%) não teve sangramentos durante a profilaxia com FVIII e cinco pessoas (83,3%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe. Dentre os participantes com inibidores (n = 4), uma pessoa (25%) não teve sangramentos durante a profilaxia com ABP e quatro pessoas (100%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

Em **Liu et al. (2022)** foram registrados dados de antes e depois da profilaxia com emizumabe de PchA moderada ou grave com ou sem inibidores. A média das taxas foi mensurada a partir dos dados individualizados publicados pelos autores. A média da taxa anualizada de sangramentos reduziu de 5,3 (DP 5,6) para 0,54 (DP 0,51), p-valor = 0,0788. Os autores não descreveram como as taxas anualizadas de sangramento foram estimadas. Dentre os participantes sem inibidores (n = 4), uma pessoa (25%) não teve sangramentos durante a profilaxia com FVIII e três pessoas (75%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe. Dentre os participantes com inibidores (n = 2), uma pessoa (50%) não teve sangramentos durante a profilaxia com ABP e todas as duas pessoas (100%) não tiveram sangramentos durante o uso de emicizumabe.

5.5.2 Qualidade de vida relacionada a saúde

Das 12 publicações incluídas nesta revisão sistemática, duas (16,7%) relataram a qualidade de vida relacionada à saúde como desfecho (OLDENBURG *et al.*, 2019; SKINNER *et al.*, 2021). Essas publicações eram referentes a 3 estudos HAVEN (1, 3 e 4) (OLDENBURG *et al.*, 2019; SKINNER

et al., 2021). Para mensurar esses desfechos, os autores utilizaram questionários, como o Haem-A-QoL (Questionário de Qualidade de Vida em Hemofilia para Adultos, do inglês *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*), Haemo-QoL SF (Avaliação de qualidade de vida específica para hemofilia para crianças e adolescentes Formulário breve, do inglês *Haemophilia-specific Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Short Form*), EQ-VAS (Escala Visual Analógica Europeia de Qualidade de Vida, do inglês *European Quality of Life visual Analogue Scale*) e EQ-5D-5L IUS (Qualidade de Vida Europeia 5-Dimensões 5-Níveis – Pontuação do índice de utilidade, do inglês *European Quality of Life 5-Dimensions 5-levels - Index Utility Score*). Os participantes eram solicitados a reportarem o seu estado de saúde no dia do preenchimento do questionário. O objetivo era comparar esse desfecho entre os indivíduos que receberam profilaxia com FVIII ou ABP e, posteriormente, durante o uso do emicizumabe (Quadro 5).

Quadro 5 - Resultados de qualidade de vida relacionados à saúde

| Autor, ano | Intervenção | Comparador | Resultados do comparador* | Resultados da intervenção* | Análise estatística** |
|--------------------------------|---|----------------------------|--|--|-----------------------|
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) | Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal | Profilaxia com ABP | Haem-A-QoL escore total: Média 49,4 (IC95%: 40,4-58,4) | Haem-A-QoL escore total: Média 22,5 (IC95%: 11,9-33,0) | 0,0018 |
| | | | Haemo-QoL SF: Média 30,7 (IC95%: 24,3-37,2) | Haemo-QoL SF: Média 16,8 (IC95%: -52,3-84,3) | 0,0010 |
| | | | EQ-VAS: Média 75,8 (IC95%: 68,4-83,2) | EQ-VAS: Média 86,9 (IC95%: 79,5-94,3) | 0,0552 |
| | | | EQ-5D-5L IUS: Média 0,7 (IC95%: 0,7-0,8) | EQ-5D-5L IUS: Média 0,9 (IC95%: 0,8-1,0) | 0,0115 |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) | HAVEN 3: Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 1,5 mg/kg semanal. HAVEN 4: Emicizumabe 3,0 mg/kg semanal por 4 semanas seguido por 6,0 mg/kg a cada 4 semanas | Profilaxia com FVIII e ABP | Haem-A-QoL PH: Média 35,7 (IC95%: 29,5-41,5) | Haem-A-QoL PH: Média 29,3 (IC95%: 21,7-36,6) | 0,1960 |
| | | | Haem-A-QoL escore total: 31,62 (IC95%: 27,0-35,9) | Haem-A-QoL escore total: 23,36 (IC95%: 19,5-27,7) | 0,0130 |
| | | | EQ-VAS: 77,0 (IC95%: 72,5-81,5) | EQ-VAS: 81,7 (IC95%: 77,7-87,5) | 0,1490 |
| | | | EQ-5D-5L: 0,7 (IC95%: 0,7-0,8) | EQ-5D-5L: 0,8 (IC95%: 0,7-0,8) | 0,1803 |

*Amostra considerada na revisão sistemática

**Valores estimados a partir da diferença de média padronizada calculada no *software Review Manager 5*.

ABP = agentes de by-pass; FVIII = fator da coagulação VIII; IC95% = intervalo de confiança de 95%; Haem-A-QoL = Questionário de Qualidade de Vida em Hemofilia para Adultos, do inglês *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL SF = Avaliação de qualidade de vida específica para hemofilia para crianças e adolescentes Formulário breve, do inglês *Haemophilia-specific Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Short Form*; Haem-A-QoL PH = Questionário de Qualidade de Vida em Hemofilia para Adultos domínio de saúde física, do inglês, *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults Physical Health Domain*; EQ-VAS = Escala Visual Analógica Europeia de Qualidade de Vida, do inglês *European Quality of Life visual Analogue Scale*; EQ-5D-5L-IUS = Qualidade de Vida Europeia 5-Dimensões 5-Níveis – Pontuação do índice de utilidade, do inglês *European Quality of Life 5-Dimensions 5-levels - Index Utility Score*.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Em **Oldenburg et al. (2019)**, dentre as pessoas PCHA com inibidores que realizaram, previamente, profilaxia com ABP, foi verificada uma melhora na qualidade de vida após 25 semanas de uso de emicizumabe. Essa variação foi observada a partir da redução da média do escore total, tanto do Haem-A-QoL (de 49,4 [IC95%: 40,4-58,4] para 22,5 [IC95%: 11,9-33,0]), p-valor = 0.0018, quanto do Haemo-QoL (de 30,7 [IC95%: 24,3-37,2] para 16,8 [IC95%: -52,3-84,3]), p-valor = 0,0010. Foram observadas melhorias na escala EQ-5D-5L, de 0,7 (IC95%: 0,6-0,8) para 0,9 (IC95%: 0,9-1,0), p-valor = 0,0115, e variação na escala EQ-VAS após o uso de emicizumabe, de 75,8 (IC95%: 68,4-83,2) para 86,9 (IC95%: 79,5-94,3), p-valor = 0,0552.

Skinner et al. (2021) combinaram as PCHA sem inibidores dos estudos HAVEN 3 e do HAVEN 4 que realizaram, previamente, profilaxia com FVIII. O objetivo foi avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde. Pela ferramenta Haem-A-QoL, foi observada melhora da qualidade de vida da população estudada. Houve redução no escore total, de 31,6 (IC95%: 27,0-35,9), referente ao período antes do uso de emicizumabe, para 23,4 (IC95%: 19,5-27,7), após a profilaxia com emicizumabe (p-valor = 0,0130).

O estado de saúde foi avaliado com as ferramentas EQ-5D-5L e EQ-VAS. No geral, verificaram-se aumentos nos escores após a introdução do emicizumabe. Com a aplicação do EQ-5D-5L, foi observada uma elevação do escore de 0,7 (IC 95%: 0,7-0,8) para 0,8 (IC 95%: 0,7-0,8), p-valor = 0.1803. Com a aplicação do EQ-VAS, observou-se uma elevação de 77,0 (IC 95%: 72,5-81,5) para 81,5 (IC 95%: 77,7-87,5), p-valor = 0,1490.

5.5.3 Descontinuação

Dentre as publicações incluídas na revisão sistemática, 66,6% (8/12) avaliaram a descontinuação do tratamento com emicizumabe (GLONNEGGER *et al.*, 2022; MAHLANGU *et al.*, 2018; MISGAV *et al.*, 2021; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016a, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022). Os autores não avaliaram a descontinuação durante a profilaxia prévia com ABP ou FVIII.

A soma das amostras consideradas de cada publicação incluída nesta revisão resulta em 499 pessoas. Dentre elas, sete descontinuaram o tratamento com emicizumabe, o que representa 1,4% da amostra.

Em **Shima et al. (2016)**, um participante da coorte 2, que não utilizava nenhuma profilaxia prévia ao emicizumabe, descontinuou o tratamento devido à recorrência de reação no local da injeção.

Em **Oldenburg et al. (2017)** foram relatados os casos de 2 pacientes que descontinuaram o uso de emicizumabe temporariamente devido a ocorrência de microangiopatia trombótica (não foi possível identificar a qual grupo o participante pertencia) e trombose no seio cavernoso (participante do grupo C, realizou profilaxia com ABP antes do emicizumabe).

Um dos participantes, que estava em uso de emicizumabe 1,5 mg/kg, utilizou 94 U/kg de CCPa para tratar de 2 sangramentos articulares (um espontâneo e um traumático). Alguns dias depois, o paciente utilizou duas doses de 85 µg/kg rVIIa para tratar uma hemorragia lombar. O participante foi hospitalizado no dia seguinte, apresentando icterícia e fraqueza. Após exames clínicos e laboratoriais o participante foi diagnosticado com microangiopatia trombótica e o uso de emicizumabe foi interrompido. A microangiopatia foi considerada resolvida 14 dias após a hospitalização, mas o emicizumabe não foi reintroduzido. Não foi possível identificar a qual grupo o participante pertencia.

O outro participante tratou um sangramento articular e outro na perna com 101 U/mg de CCPa para cada sangramento. Após a administração semanal de emicizumabe 1,5 mg/ml, o participante notou alterações na pele de sua perna direita e foi diagnosticado com necrose no local. O uso de emicizumabe e CCPa foi descontinuado.

Em **Mahlangu et al. (2018)**, no grupo B do estudo, composto por pessoas que fizeram uso de FVIII episódico previamente e utilizaram emicizumabe na dosagem 3 mg/kg a cada 2 semanas, um participante descontinuou o uso de emicizumabe devido à ocorrência de várias reações adversas de baixa gravidade relacionadas ao medicamento (insônia, alopecia, letargia, pesadelo, prurido, dor de cabeça e humor depressivo).

No estudo de **Shima et al. (2019)**, não houve casos de descontinuação do tratamento com emicizumabe.

Em **Young et al. (2019)**, no grupo C do estudo, composto por pessoas que fizeram uso de ABP episódico previamente e utilizaram emicizumabe na dosagem 6 mg/kg a cada 4 semanas, houve uma descontinuação devido à falta de eficácia provocada pelo surgimento de anticorpos antidroga.

Em **Misgav et al. (2021)**, dois participantes descontinuaram a profilaxia com emicizumabe. Um deles descontinuou por cefaleia grave, que cessou após a interrupção do emicizumabe. O outro participante descontinuou devido aos episódios hemorrágicos recorrentes e à preferência pela profilaxia com FVIII. Não foi possível identificar se esses pacientes utilizaram profilaxia com FVIII ou ABP antes do tratamento com emicizumabe.

Nenhum participante do estudo de **Zhargov et al. (2022)** descontinuou a profilaxia com emicizumabe.

Em **Glonneger et al. (2022)**, nenhum participante descontinuou a profilaxia com emicizumabe devido à ocorrência de eventos adversos.

5.5.4 Eventos adversos

Dentre as 12 publicações incluídas, oito (66,7%) avaliaram eventos adversos (GLONNEGGER *et al.*, 2022; MAHLANGU *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016a, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022). A maioria dos eventos adversos relatados nas publicações incluídas era não grave.

Dentre estes, o evento adverso mais frequente foi uma reação inflamatória no local de injeção. Dentre os eventos ocorridos, destacam-se as reações tromboembólicas e a microangiopatia trombótica.

Os autores das publicações não relataram a frequência de eventos adversos durante a profilaxia com FVIII ou ABP. Sendo assim, não foi possível realizar uma análise comparativa entre as profilaxias com FVIII ou ABP com a profilaxia com emicizumabe.

Em **Shima et al. (2016)**, foi relatado que não ocorreram eventos adversos graves. Não foram observados eventos tromboembólicos, mesmo com uso simultâneo de FVIII ou ABP com emicizumabe.

No estudo HAVEN 1 realizado por **Oldenburg et al. (2017)**, foram reportados um total de 93 eventos adversos no grupo contendo a população considerada para essa revisão sistemática (grupo C, n = 49). Dentre esses eventos, nove estavam relacionados ao tratamento. Os eventos adversos que ocorreram em pelo menos 5% dos participantes foram cefaleia (12,2%), reação no local de injeção (10,2%), artralgia (6,1%), fadiga (4,1%) e infecção do trato respiratório superior (4,1%). Seis eventos adversos graves foram registrados no

grupo C, incluindo microangiopatia trombótica e trombose no seio cavernoso. Um óbito foi relatado em uma pessoa que recebeu CCPa para tratar hemorragias retais. Esse participante desenvolveu microangiopatia trombótica. Porém, tal evento foi tratado antes do falecimento. O motivo do óbito foi descrito como relacionado à gravidade dos eventos hemorrágicos.

No grupo D do estudo HAVEN 3, relatado por **Mahlangu et al. (2018)**, foi reportado um total de 236 eventos adversos. Os mais comuns eram reação no local de aplicação (32%), artralgia (22%), nasofaringite (16%), infecção no trato respiratório superior (13%), cefaleia (13%) e gripe (8%). Foram registrados 10 eventos adversos graves na população do grupo D. Os eventos ocorridos foram eventos hemorrágicos (em quatro participantes), distúrbio cardíaco (em um), infecções (em três), distúrbios musculoesqueléticos (em três), afrouxamento de aparelho ortopédico (em um), transtorno psiquiátrico (em um) e trauma (em um). Um evento de nefrolitíase ocorreu em um participante após o aumento da dose para 3 mg/kg por semana. Nenhum deles foi correlacionado ao uso concomitante de emicizumabe e FVIII. Não foram relatados óbitos relacionados ao uso de emicizumabe, nem ocorrências de microangiopatia trombótica ou outros eventos trombóticos.

Em **Shima et al. (2019)**, não foi relatada a ocorrência de evento tromboembólico ou microangiopatia trombótica.

No estudo HAVEN 2 realizado por **Young et al. (2019)**, foi registrada a ocorrência de 712 eventos adversos. A maioria dos eventos adversos foi classificada como não grave (por exemplo, nasofaringite e reação no local de injeção). Não foram relatados os eventos ocorridos em participantes enquanto estavam em uso de profilaxia com ABP. Não houve eventos tromboembólicos, microangiopatia trombótica e óbitos.

Em **Misgav et al. (2021)**, nenhum participante teve trombose ou microangiopatia trombótica durante o estudo. Não foram relatados eventos adversos graves.

Em **Zharkov et al. (2022)**, foram relatados quatro casos de reação no local da aplicação.

Em **Glonneger et al. (2022)**, não foram relatados os eventos adversos ocorridos enquanto os participantes estavam em profilaxia com ABP. Porém, os autores relatam que não houve ocorrência de trombose, microangiopatia

trombótica, lesão renal, lesão hepática e anormalidades na contagem sanguínea em nenhum participante do estudo.

5.5.5 Desenvolvimento de inibidores

Dentre 12 publicações incluídas na revisão sistemática, sete incluíram pessoas com hemofilia A sem inibidores e duas delas avaliaram o desenvolvimento de inibidores ao longo da profilaxia com emicizumabe (MAHLANGU *et al.*, 2018; SHIMA *et al.*, 2019). Em nenhuma dessas publicações foi identificado o desenvolvimento de inibidores.

5.5.6 Desenvolvimento de anticorpos antidroga

Dentre 12 publicações incluídas na revisão sistemática, cinco (41,7%) avaliaram o desenvolvimento de anticorpos antidroga (MAHLANGU, JOHNNY *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017; SHIMA *et al.*, 2016, 2019; YOUNG *et al.*, 2019). Apenas Young *et al.* (2019) relataram a ocorrência de anticorpos antidroga em quatro participantes. Dentre eles, em apenas dois os anticorpos foram capazes de neutralizar o efeito do emicizumabe. Em um desses participantes, o decréscimo na concentração plasmática de emicizumabe o tornou indetectável. Devido à falta de eficácia, o tratamento foi suspenso. O outro participante apresentou decréscimo gradual da concentração plasmática de emicizumabe, mas não foi observada perda de eficácia e, por isso, o tratamento com emicizumabe foi mantido. Não foram identificados fatores de risco para o desenvolvimento desses anticorpos e não houve associação com hipersensibilidade e anafilaxia.

5.5.7 Desfechos funcionais

Não foram encontrados relatos deste desfecho nas publicações incluídas nesta revisão sistemática.

5.5.8 Adesão

Não foram encontrados relatos deste desfecho nas publicações incluídas nesta revisão sistemática.

5.5.9 Dor

Não foram encontrados relatos deste desfecho nas publicações incluídas nesta revisão sistemática.

5.5.10 Danos Articulares

Não foram encontrados relatos deste desfecho nas publicações incluídas nesta revisão sistemática.

5.5.11 Número de visitas ao pronto socorro

Não foram encontrados relatos deste desfecho nas publicações incluídas nesta revisão sistemática.

5.5.12 Número de dias de internação

Em **Oldenburg et al. (2019)** a média do número de dias de internação foi 0,7 (IC95%: 0,0-1,5) após o uso de emicizumabe. Não foi relatado a média de dias de internação ao longo da profilaxia com FVIII.

5.5.13 Hospitalização

Não foram encontrados relatos deste desfecho nas publicações incluídas nesta revisão sistemática.

5.6 Avaliação da qualidade da evidência

A análise de certeza da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE para cada um dos desfechos analisados. O desfecho de taxa anualizada de sangramentos foi descrito de maneira quantitativa por meio de meta-análise. Os demais foram descritos de maneira narrativa (Quadro 6).

Quadro 6 – Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

| Nº de pub. | Delimitação do estudo | Risco de viés | Avaliação de certeza | | | | Nº de participantes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-----------------------|---------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------------------|---------------------|---------|-------------|
| | | | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Outras considerações | Emicizumabe | Profilaxia FVIII/ABP | Absoluto (IC 95%) | | | |
| Taxa anualizada de sangramento tratado – pessoa com hemofilia A sem inibidores | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudo Observacional | Muito grave* | Grave [†] | Não grave | Grave [‡] | Nenhuma | 330 | 330 | DMP 0,6 (-1,0 a 0,3) | ⊕○○○ Muito Baixa | CRÍTICO | |
| Taxa anualizada de sangramento tratado – pessoa com hemofilia A com inibidores | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Estudo Observacional | Muito grave* | Grave [§] | Não grave | Grave | Nenhuma | 79 | 79 | DMP 1,7 (-2,4 a -0,9) | ⊕○○○ Muito Baixa | CRÍTICO | |
| Taxa anualizada de sangramento espontâneo - pessoa com hemofilia A sem inibidores | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Estudo Observacional | Muito grave* | Não grave | Não grave | Grave [¶] | Nenhuma | 131 | 131 | DMP -0,4 (-1,6 a 0,7) | ⊕○○○ Muito Baixa | CRÍTICO | |
| Taxa anualizada de sangramento traumático - pessoa com hemofilia A sem inibidores | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudo Observacional | Muito grave* | Não grave | Não grave | Grave ^{**} | Nenhuma | 127 | 127 | DMP -0,2 (-0,4 a 0,1) | ⊕○○○ Muito Baixa | CRÍTICO | |
| Número de pessoas com hemofilia a e zero sangramentos – pessoas com hemofilia A sem inibidores | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Estudo Observacional | Muito grave* | Não grave | Não grave | Não grave | Associação forte | 87 | 87 | RR 1,81 (1,19 a 2,75) | ⊕⊕○○ Low | CRÍTICO | |
| Número de pessoas com hemofilia a e zero sangramentos – pessoas com hemofilia A com inibidores | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudo Observacional | Muito grave* | Não grave | Não grave | Não grave | Associação forte | 79 | 79 | RR 4,85 (2,35 a 10,00) | ⊕⊕○○ Low | CRÍTICO | |
| Qualidade de vida | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|---------------------|-----------|---------------------|---------|---|---------------------|------------|
| 2 | Estudo Observacional | Muito grave ^{††} | Grave ^{††} | Não grave | Grave ^{§§} | Nenhuma | Foi observada melhora nos escores aferidos por meio dos instrumentos Haemo-QoL e Haem-A-QoL. | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |
| Descontinuação | | | | | | | | | |
| 7 | Estudo Observacional | Muito grave [*] | Grave | Não Grave | Grave ^{§§} | Nenhuma | Foram identificadas 7 (1,4%) descontinuações do tratamento com emicizumabe entre 499 PcHA. As descontinuações do tratamento foram associadas a eventos adversos, incluindo o desenvolvimento de anticorpos antidrogas. | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Eventos adversos | | | | | | | | | |
| 6 | Estudo Observacional | Muito grave [*] | Não grave | Não grave | Grave ^{§§} | Nenhuma | O evento adverso mais comum foi reação no local da injeção. Trombose e microangiopatia trombótica foram associadas ao uso do complexo de protrombina parcialmente ativado simultaneamente ao emicizumabe, em Oldenburg et al. (2017). | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Desenvolvimento de inibidores | | | | | | | | | |
| 2 | Estudo Observacional | Muito grave [*] | Não grave | Não grave | Grave ^{§§} | Nenhuma | Entre as PcHA que não tinham inibidores no início dos estudos, não foi observado o desenvolvimento de inibidores resultante do tratamento episódico com FVIII. | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |
| Desenvolvimento de anticorpo antidroga | | | | | | | | | |
| 5 | Estudo Observacional | Muito grave [*] | Não grave | Não grave | Grave ^{§§} | Nenhuma | O desenvolvimento de anticorpos antidrogas foi observado em 4 PcHA (Young et al. (2019)) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |

Explicações

* A maioria dos estudos avaliados possui risco de viés crítico devido a confundimentos que não foram controlados, e a mensuração do desfecho realizada de maneiras diferentes entre a intervenção e o comparador.

† A considerável heterogeneidade entre as publicações ($I^2 = 42\%$, p-valor = 0,07) pode ser devida às características dos participantes (por exemplo, idade e gravidade da doença) e ao tempo de seguimento.

‡ O pequeno tamanho da população, levando a amplos intervalos de confiança em relação à magnitude do efeito. De acordo com o tamanho do efeito de Cohen, o intervalo de confiança compreende um tamanho de efeito pequeno e grande (de -0,3 a -0,8).

§ Uma considerável heterogeneidade entre as publicações ($I^2 = 55\%$, p-valor = 0,06) pode ser devida às características dos participantes (por exemplo, idade e gravidade da doença) e ao tempo de seguimento.

|| O pequeno tamanho da população, levando a amplos intervalos de confiança em relação à magnitude do efeito. No entanto, de acordo com o tamanho do efeito de Cohen, o intervalo de confiança compreende um grande tamanho de efeito (de -2,4 a -0,9).

¶ O intervalo de confiança inclui a linha de efeito nula.

** De acordo com o tamanho do efeito de Cohen, o intervalo de confiança compreende um tamanho de efeito pequeno e moderado (de -0,1 a -0,5).

†† O estudo tem um sério risco de viés devido à falta de cegamento para avaliar um desfecho relatado pelo participante. As populações e os instrumentos utilizados entre os estudos são diferentes, o que representa heterogeneidade.

‡‡ As populações estudadas apresentam diferenças entre si, como a presença de pessoas com ou sem inibidores.

§§ Pequeno tamanho da população (número de participantes <400)

FVIII = Fator da coagulação VIII; ABP = agente de by-pass; DMP = desvio de média padrão; DP = desvio padrão; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; Haem-A-QoL = Questionário de Qualidade de Vida em Hemofilia para Adultos, do inglês *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL = Avaliação de qualidade de vida específica para hemofilia para crianças e adolescentes Formulário breve, do inglês *Haemophilia-specific Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Short Form*; IC95% = intervalo de confiança de 95%, RR = risco relativo

Fonte: Elaborado pelo autor. (2022)

6 DISCUSSÃO

O emicizumabe é um anticorpo bi específico desenvolvido com a proposta de ser utilizado como profilaxia em pessoa com hemofilia A sem ou com inibidores (NOGUCHI-SASAKI *et al.*, 2018; OLDENBURG *et al.*, 2017). Quando realizada adequadamente, espera-se que a profilaxia seja capaz de evitar episódios hemorrágicos (BLANCHETTE *et al.*, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2020). Em paralelo ao FVIII e os ABP infundidos por via intravenosa, o emicizumabe possui esquema terapêutico mais cômodo e via de administração subcutânea (BLAIR, 2019).

Essa revisão sistemática é a primeira a comparar a efetividade, a eficácia e a segurança entre a profilaxia com emicizumabe e a profilaxia com FVIII ou ABP. Para tanto, foram analisadas nesta revisão sistemática, apenas estudos que adotaram a modalidade profilática com FVIII ou ABP antes do início do uso de emicizumabe. Logo, publicações contendo pessoas que realizaram apenas o uso episódico, em que não era possível distingui-las das que realizaram uso profilático, foram excluídas dessa revisão sistemática. A superioridade da modalidade profilática sobre o uso episódico em prevenir sangramentos foi demonstrada anteriormente (AZNAR *et al.*, 2014; MANCO-JOHNSON *et al.*, 2007b).

A capacidade do emicizumabe em reduzir a frequência de sangramentos é observada pelas taxas anualizadas de sangramentos tratados. Nas meta-análises realizadas neste estudo, foi observada redução desta taxa, tanto em pessoas sem inibidores, como naqueles que possuem inibidores (Gráficos 1 e 2). No entanto, devido ao baixo nível de certeza da evidencia, há uma incerteza sobre o quão benéfico o emicizumabe pode ser.

Uma vez que as hemorragias, especialmente as espontâneas, são a principal característica da hemofilia A, a profilaxia é considerada a primeira linha de tratamento da hemofilia A. As estimativas de efeito obtidas a partir das meta-análises demonstraram a capacidade da profilaxia com emicizumabe em prevenir hemorragias. A profilaxia com emicizumabe também apresentou um perfil de segurança adequado, com baixas frequências de eventos adversos graves.

Publicações individualizadas demonstraram que a profilaxia com emicizumabe estava associada a baixas taxas anuais de sangramentos (ABR), tanto para pessoas com hemofilia A sem inibidores, quanto para aquelas com inibidores. Para o primeiro grupo, a eficácia/efetividade da profilaxia com FVIII é alta, demonstrando que 61,4% das pessoas com hemofilia A alcançam zero sangramento (MANNUCCI, PIER MANNUCCIO *et al.*, 2023; OLASUPO *et al.*, 2021). Em nossa análise, foi demonstrado que a profilaxia com emicizumabe foi superior à profilaxia com FVIII.

A profilaxia da ABP para pessoas com hemofilia A com inibidores é menos efetiva do que a profilaxia do FVIII para pessoas com hemofilia A sem inibidores (CHAI-ADISAKSOPHA, CHATREE *et al.*, 2017; LÓPEZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2016; MANNUCCI, PIER MANNUCCIO *et al.*, 2023). Como resultado, pessoas com hemofilia A com inibidores são propensas a uma maior taxa de sangramento do que pessoas com hemofilia A sem inibidores. Uma vez que o mecanismo de ação do emicizumabe não é prejudicado pela presença de inibidores (SAMPEI *et al.*, 2013a), presume-se que seu efeito seja semelhante para pessoas com hemofilia A sem e com inibidores. Portanto, era esperado que o efeito profilático do emicizumabe fosse mais evidente, quando comparado com a profilaxia com ABP, do que com a profilaxia com FVIII. Esse efeito protetor do emicizumabe contra sangramentos em pessoas com hemofilia A com inibidores foi endossado pelas diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), que recomendou a profilaxia com emicizumabe ao invés da profilaxia com ABPs para essas pessoas (SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

No entanto, para pessoas com hemofilia A sem inibidores, tanto a profilaxia com emicizumab, quanto a profilaxia com FVIII foram recomendadas de forma semelhante. Os resultados da meta-análise elaborada nesta revisão sistemática respaldam a superioridade do emicizumabe em relação ao FVIII como um produto profilático para pessoas com hemofilia A sem inibidores.

Os estudos apresentados nesta revisão sistemática avaliam a taxa de sangramento anualizada tratados, obtida com a profilaxia com emicizumabe e a compara com a taxa observada durante a profilaxia realizada previamente, pelos mesmos indivíduos, com FVIII ou ABP. Não há análises comparativas concorrentes entre essas duas profilaxias.

Nos estudos HAVEN 1, 2 e 3, há comparação direta entre diferentes esquemas terapêuticos de emicizumabe, porém, os dados referentes ao desfecho alcançado pela profilaxia com FVIII ou ABP, provêm de registros de pessoas que participaram anteriormente de um estudo observacional e que foram alocadas, posteriormente, em um dos braços dos estudos HAVEN.

Dentre os demais estudos incluídos nesta revisão sistemática, também foram verificadas a mesma abordagem utilizada nos estudos HAVEN para comparar as taxas anualizadas de sangramentos tratados. Os autores utilizaram dados de prontuários e registros médicos, documentando a realização de profilaxia com FVIII e ABP prévia ao início dos estudos para a comparação com o emicizumabe. Esta forma de comparação entre intervenção e comparador é válida desde que haja uma coleta adequada de dados e sejam utilizados métodos de medida do desfecho comparáveis entre os dois períodos de tratamento.

A taxa anualizada de sangramento foi estimada de diversas maneiras entre os estudos avaliados, não há consenso sobre a forma mais adequada de realizar essa mensuração. As variações entre os modos de mensurar esse desfecho implicam em uma heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, que pode ter influenciado nos valores aferidos para o desfecho (CHAI-ADISAKSOPHA, C. *et al.*, 2015).

A heterogeneidade presente entre os estudos incluídos na meta-análise está relacionadas às diferenças encontradas entre eles. Há variações entre as faixas etárias populacionais consideradas em cada avaliação, na gravidade da doença e na forma de mensurar o desfecho. Além disso, alguns estudos apresentam uma amostra pequena e o fato de terem sido incluídos na meta-análise com estudos com amostras maiores, pode ter influenciado no aumento da heterogeneidade.

Ao avaliar a qualidade de vida com os instrumentos Haem-A-QoL e Haemo-QoL, foi verificada melhora neste desfecho, quando os participantes dos estudos deixaram de utilizar FVIII ou ABP e passaram a utilizar emicizumabe. A mudança foi constatada a partir do escore total das ferramentas utilizadas, e pode ter sido influenciada pela redução no número de sangramentos, menor número de administrações, a utilização da via subcutânea para administrar o emicizumabe e a baixa frequência de eventos adversos. Tanto o Haem-A-QoL,

quanto o Haemo-QoL, são ferramentas validadas para a avaliação da qualidade de vida em pessoas com hemofilia A. Contudo, os estudos incluídos nesta revisão apresentaram certas limitações na análise desde desfecho. As amostras avaliadas são pequenas, o que pode ter impedido os autores de realizarem análises mais detalhadas dos diversos domínios das ferramentas. Além disso, o número de pessoas que responderam os questionários, variou ao longo do período de acompanhamento, introduzindo um risco de viés ao comparar os resultados da linha de base com os obtidos após o uso do emicizumabe. A comparação entre as profilaxias com FVIII ou ABP e emicizumabe foram realizadas sem randomização da alocação e sem cegamento da intervenção. O fato de os participantes estarem cientes das intervenções recebidas por eles, pode ter influenciado na percepção de eficácia do emicizumabe. Limitações semelhantes foram relatadas em algumas publicações que avaliaram a qualidade de vida com o Haem-A-QoL e o Haemo-QoL (KEARNEY *et al.*, 2019; VON MACKENSEN, S. *et al.*, 2017; VON MACKENSEN, SYLVIA *et al.*, 2004). Apesar das limitações, a avaliação das médias dos escores obtidos pelas ferramentas auxiliam na compreensão do impacto do emicizumabe na qualidade de vida das pessoas que o utilizaram.

O domínio “Saúde Física” (do inglês, *Physical Health*) da ferramenta Haema-A-QoL é relevante devido ao impacto da hemofilia A na execução de atividades de físicas (OLDENBURG *et al.*, 2021). Skinner *et al.* (2021) relatou as médias de escore para esse domínio, referentes à profilaxia com FVIII ou ABP e a profilaxia com emicizumabe. A ausência de diferença para as médias deste desfecho pode estar relacionada ao fato de algumas complicações motoras, associadas à hemofilia serem irreversíveis e, portanto, não haveria melhora desse aspecto após o início do uso de emicizumabe. Apesar disso, o fato do emicizumabe reduzir o número de sangramentos influencia na preservação da integridade articular das pessoas sem ou com poucas limitações motoras e conseqüentemente, provê condições para a influência na prática de atividades físicas cotidianas.

As avaliações realizadas com os instrumentos EQ-5D-5L na publicação de Skinner *et al.* (2021) e EQ-VAS nas publicações de Skinner *et al.* (2021) e Oldenburg *et al.* (2019) não demonstraram diferenças entres as médias verificadas nas linhas de base e após o uso de emicizumabe. Embora seja uma

ferramenta não específica para hemofilia A, o EQ-5D-5L demonstrou ser uma ferramenta válida para a avaliação da qualidade de vida de pessoas com hemofilia A (HUAN XU *et al.*, 2021). No entanto, a ausência de diferença entre as médias do período antes e após o uso de emicizumabe pode estar relacionada à falta de itens nestas ferramentas que abordassem aspectos específicos relacionados ao cotidiano e tratamento de pessoas com hemofilia A.

Foi considerado inviável realizar uma meta-análise para o desfecho de qualidade de vida nesta revisão sistemática, uma vez que as duas publicações incluídas possuíam populações com características clínicas distintas. Em uma havia apenas pessoas com hemofilia A e inibidores e na outra apenas pessoas com hemofilia A sem inibidores. Foi demonstrado em publicações anteriores que tais populações apresentam qualidade de vida distintas e que independem do tratamento. Dessa forma, sintetizar quantitativamente os resultados das duas publicações implicaria em heterogeneidade clínica e analítica e resultaria numa estimativa de efeito não condizente com a realidade (MAHLANGU *et al.*, 2019; OLDENBURG *et al.*, 2021).

Dentre as publicações que relataram o desfecho de descontinuação, foi verificada uma pequena quantidade de indivíduos que descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de eventos adversos e sangramentos tratados. O número de pessoas que deixaram de utilizar emicizumabe é menor, quando comparado ao número de pessoas que descontinuaram o tratamento nas publicações incluídas nessa revisão. Portanto, constata-se uma boa tolerabilidade ao emicizumabe em pessoas com hemofilia A (1,4% de 499 pessoas). A baixa frequência de eventos adversos, a posologia e a via de administração subcutânea, podem ter contribuído para que a maioria das pessoas acompanhadas nos estudos continuassem a utilizar o emicizumabe. As publicações incluídas nesta revisão não compararam a descontinuação do emicizumabe com a descontinuação da profilaxia realizada com FVIII ou ABP, logo, não foi possível realizar uma análise comparativa deste desfecho. Para compreender melhor os fatores relacionados a descontinuação, são necessárias mais evidências de mundo real com amostras maiores.

Em uma análise realizada por Nagao *et al.* (2021) e apresentada na forma de resumo de congresso, foram verificadas justificativas de descontinuação semelhantes às relatadas nesta revisão sistemática. Neste estudo, 16% (10 de

64) das pessoas descontinuaram o tratamento. Destas, 80% tinham diagnóstico de hemofilia A grave. O estudo identificou pessoas que abandonaram o uso de emicizumabe devido a intervalos de doses prolongados, em decorrência da má compreensão sobre o tratamento e preocupações a respeito do custo do tratamento. Por outro lado, a única razão para descontinuação do tratamento com emicizumabe relatada nessa revisão sistemática foi a ocorrência de reações adversas (NAGAO *et al.*, 2022).

A segurança do emicizumabe foi avaliada nesta revisão sistemática a partir da análise de eventos adversos relatados nas publicações incluídas. O emicizumabe é considerado um medicamento seguro, uma vez que a maioria dos eventos adversos foram bem tolerados e não eram graves. No entanto, o uso do emicizumabe deve ser acompanhado por profissionais de saúde a fim de monitorar a frequência de sangramentos que possam ocorrer durante o seu uso. A equipe de saúde responsável pelos cuidados de pessoas com hemofilia A deve estar ciente do risco de eventos tromboóticos associados ao uso concomitante de emicizumabe e CCPa. Ao longo da profilaxia com emicizumabe, o uso episódico com ABP deve ser preferencialmente realizado com rFVIIa. O CCPa deve ser utilizado apenas como última alternativa e sob supervisão médica (OLDENBURG *et al.*, 2017).

O evento adverso relacionado ao emicizumabe mais comumente relatado nas publicações incluídas nesta revisão sistemática foi a reação inflamatória no local de injeção. Embora seja considerado um evento de baixa gravidade, a sua recorrência pode levar à descontinuação do tratamento, como relatado em Shima *et al.* (2016).

Não houve comparação entre os eventos adversos ocorridos durante o tratamento com emicizumabe e os eventos ocorridos durante o período de profilaxia com FVIII ou ABP. Portanto, não foi possível realizar uma análise comparativa entre as duas terapias. No entanto, ao avaliar dados de eventos adversos relatados em alguns ensaios clínicos em que o FVIII ou ABP foram utilizados na modalidade profilática, também foram observadas baixas frequências de eventos adversos, em sua maioria eventos não graves. Eventos tromboembólicos não foram relatados nos estudos mencionados. Porém, foram relatados eventos tromboembólicos associados à profilaxia com ABP em um estudo observacional, no qual os participantes com hemofilia A e inibidores

utilizaram rFVIIa e CCPa como profilaxia. Quando comparado aos ABP, o emicizumabe apresenta um perfil de segurança melhor em relação à ocorrência de eventos tromboembólicos, pois esses episódios apenas estão associados a seu uso concomitante com ABP.

O desenvolvimento de inibidores foi analisado em duas publicações incluídas nesta revisão sistemática, nas quais as pessoas com hemofilia A não possuíam inibidores na linha de base. Não foi identificado o desenvolvimento de inibidores em pessoas com hemofilia A nas publicações incluídas. Isto pode estar associado ao fato do emicizumabe possuir uma estrutura molecular distinta ao FVIII. Um dos pontos apresentado como uma vantagem relacionada a adoção da profilaxia com emicizumabe é a sua capacidade de simular o papel do FVIII na geração de trombina, sem apresentar a mesma forma estrutural deste fator. Além disso, a profilaxia com emicizumabe reduz o número de sangramentos em pessoas com hemofilia sem inibidores. Conseqüentemente, elas estarão menos expostas ao uso episódico de FVIII.

Por se tratar de uma molécula com estrutura proteica, o emicizumabe pode gerar imunogenicidade no indivíduo ao longo do uso constante. Anticorpos antidroga podem ser formados e reduzir efetividade do emicizumabe. Na publicação de Young *et al.* (2019), incluída nesta revisão sistemática, duas pessoas apresentaram anticorpos antidrogas capazes de neutralizar os efeitos do emicizumabe. Isto demonstra, a importância de monitorar a presença de anticorpos antidroga ao longo da profilaxia com emicizumabe. Embora não ocorram com tanta frequência, o desenvolvimento destes anticorpos pode expor o indivíduo a episódios de sangramento mais recorrentes, possibilitando complicações articulares.

Embora os estudos HAVEN sejam os estudos pivotais do emicizumabe, responsáveis por comprovar a eficácia do medicamento a fim de registro, eles possuem limitações que dificultam a análise da eficácia da profilaxia com emicizumabe. Os estudos não possuem comparadores adequados, uma vez que as únicas comparações diretas são entre diferentes doses de emicizumabe e o uso de nenhum tratamento profilático para hemofilia A. Dado que a profilaxia com FVIII ou ABP é considerada a melhor alternativa terapêutica para hemofilia A (SRIVASTAVA *et al.*, 2020), o ideal seria compará-la diretamente com a profilaxia com emicizumabe. No entanto, os autores fazem uma análise

retrospectiva dos resultados de efetividade da profilaxia realizada antes da profilaxia com emicizumabe para comparar as duas. Esta metodologia de análises apresenta riscos de vieses, pois os períodos de seguimento são diferentes e a condição clínica dos participantes pode ter sido agravada ou atenuada entre os dois períodos avaliados.

Esta revisão possui como limitação a heterogeneidade das populações intra e inter estudos incluídos nesta revisão sistemática. Os estudos abrangeram populações com faixas etárias diferentes, esquemas posológicos distintos e diagnóstico de hemofilia A com gravidades variadas, inclusive dentro de alguns estudos é possível identificar características diferentes entre os seus participantes. Não foi possível segmentar todas essas características em subgrupos nas meta-análises. Como ponto forte, esta revisão sistemática tem alta qualidade metodológica, avaliada pelo AMSTAR-2 (SHEA *et al.*, 2017).

Atualmente, o desenvolvimento de novas terapias para o hemofilia A baseia-se em alternativas que não envolvem a reposição do FVIII (GOGIA *et al.*, 2023) Nesse contexto, o emicizumabe é o primeiro anticorpo biespecífico registrado que mimetiza o FVIII. A profilaxia com emicizumabe representa uma mudança no tratamento da hemofilia A devido à sua administração subcutânea e à não interferência com inibidores (BLAIR, 2019). Outros anticorpos mimetizadores do FVIII com atividade hemostática aumentada estão sendo desenvolvidos, como Mim8 e NXT007 (ØSTERGAARD *et al.*, 2021; TERANISHI *et al.*, 2020).

As evidências apresentadas nesta revisão sistemática sugerem que a profilaxia com emicizumabe reduz os episódios hemorrágicos em PCHA sem ou com inibidores de forma mais eficaz do que as profilaxias com FVIII ou BPA. Apesar de relatos de eventos adversos graves, a profilaxia com emicizumabe parece ter um perfil mais seguro do que as demais. No entanto, tais evidências apresentam limitações que implicam incertezas sobre a extensão do efeito do emicizumabe.

7.CONCLUSÃO

A partir da avaliação das evidências presentes até o momento, verificou-se a capacidade do emicizumabe em diminuir a frequência de episódios de sangramento e melhorar a qualidade de vida das pessoas com hemofilia A com ou sem inibidores, mostrando-se superior à profilaxia realizada com FVIII ou ABP. Além disso, o emicizumabe apresentou um perfil de segurança adequado, quando utilizado sob supervisão de profissionais de saúde especializados. No entanto, a evidência é incerta sobre redução da taxa de sangramento. Os estudos que compuseram essa revisão, incluindo o ensaio clínico pivotal do medicamento, apresentaram comparações antes e depois do uso do emicizumabe. Ressalta-se a importância de se conduzir ensaios clínicos head-to-head e estudos observacionais com populações maiores e acompanhados por um maior período, para que se possa compreender a extensão da efetividade e segurança da profilaxia com emicizumabe.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, A *et al.* Ehl factors at lower than standard dose achieve satisfactory surgical haemostasis in haemophilia. *Blood*, v. 136, n. SUPPL 1, p. 25–26, 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634315613&from=export>>.

AGBANI, Ejaife O; POOLE, Alastair W. Procoagulant platelets: generation, function, and therapeutic targeting in thrombosis. 2017. Disponível em: <<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/20/2171/1403459/blood787259.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2022.

ARIËNS, Robert A S *et al.* Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms Factor XIII structure and function. 2002. Disponível em: <<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/100/3/743/1684445/h81502000743.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2022.

AZNAR, J. A. *et al.* Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: A prospective study in a single centre. *Vox Sanguinis*, v. 106, n. 1, p. 68–74, jan. 2014.

BALSHEM, Howard *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 64, p. 401–406, 2011.

BATT, K *et al.* A real-world study comparing pre-post billed annualized bleed rates and total cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia A switching from FVIII prophylaxis to emicizumab. *Current Medical Research and Opinion*, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2022.2105072>>.

BATT, Katharine *et al.* A real-world study comparing pre-post billed annualized bleed rates and total cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia A switching from FVIII prophylaxis to emicizumab cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia A switching. *Current Medical Research and Opinion*, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2105072>>.

BLAIR, Hannah A. Emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs*, n. 0123456789, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2>>.

BLANCHETTE, V.S. *et al.* Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 12, n. 11, p. 1935–1939, 1 nov. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622040867>>. Acesso em: 12 ago. 2022.

BOURGUIGNON, Alex; TASNEEM, Subia; HAYWARD, Catherine P.M. Update on platelet procoagulant mechanisms in health and in bleeding disorders. *International Journal of Laboratory Hematology*, v. 44, n. S1, p. 89–100, 1 set. 2022.

CARCAO, Manuel *et al.* The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*, v. 25, n. 4, p. 676–684, 29 jul. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13762>>. Acesso em: 16 nov. 2022.

CASTAMAN, G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*, v. 14, n. SUPPL. 1, p. 15–20, 2008.

CHAI-ADISAKSOPHA, C. *et al.* A systematic review of definitions and reporting of bleeding outcome measures in haemophilia. *Haemophilia*, v. 21, n. 6, p. 731–735, 1 nov. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.12750>>. Acesso em: 7 ago. 2022.

CHAI-ADISAKSOPHA, Chatree *et al.* Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 3, 25 set. 2017. Disponível em: <www.cochranelibrary.com>. Acesso em: 10 jul. 2023.

FERREIRA, Cláudia *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira De Hematologia e Hemoterapia*, v. 5, n. 32, p. 416–421, 2010.

GLONNEGGER, Hannah *et al.* Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to emicizumab. *BMC Pediatrics*, v. 22, n. 1, p. 487, 15 ago. 2022. Disponível em: <<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03546-1>>.

GOGIA, Pooja *et al.* New directions to develop therapies for people with hemophilia. *Expert Review of Hematology*, v. 16, n. 6, p. 417–433, 3 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2023.2184341>>.

GRADE PRO. *Grade Handbook - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Disponível em: <<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>>.

GUALTIEROTTI, R; SOLIMENO, L P; PEYVANDI, F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 19, n. 9, p. 2112–2121, 2021. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013289461&from=export>>.

HARTMANN, R. *et al.* In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 16, n. 8, p. 1580–1591, 1 ago. 2018.

HAY, Charles R.M.; DIMICHELE, Donna M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison. *Blood*, v. 119, n. 6, p. 1335–1344, 9 fev. 2012.

HIGGING, JPT *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. [S.l.]: Cochrane, 2022. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook>.

HOFFMAN, Maureane. Remodeling the blood coagulation cascade. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 16, n. 1–2, p. 17–20, ago. 2003.

HUAN XU, Richard *et al.* Evaluating the psychometric properties of the EQ-5D-5L and SF-6D among patients with haemophilia. *The European Journal of Health Economics*, v. 22, p. 547–557, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10198-021-01273-5>>. Acesso em: 28 out. 2022.

IORIO, Alfonso *et al.* Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males. *Annals of Internal Medicine*, v. 171, n. 8, 2019.

JARDIM, Letícia Lemos; CHAVES, Daniel Gonçalves; REZENDE, Suely Meireles. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 4, n. 5, p. 752–760, 26 jul. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rth2.12335>>. Acesso em: 29 jul. 2022.

KEARNEY, Susan *et al.* Patient Preference and Adherence health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (n8-gP): a new recombinant extended half-life FVIII. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.s196103>>. Acesso em: 27 out. 2022.

KITAZAWA, Takehisa *et al.* Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 117, n. 07, p. 1348–1357, 28 jul. 2017. Disponível em: <www.thrombosis-online.com>. Acesso em: 4 out. 2022.

LAFEBER, Floris P.J.G.; MIOSSEC, P.; VALENTINO, L. A. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, v. 14, n. SUPPL. 4, p. 3–9, jul. 2008.

LANDIS, J Richard; KOCH, Gary G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Published by: International Biometric Society Stable URL : <https://www.jstor.org/stable/2529310>. v. 33, n. 1, p. 159–174, 1977.

LENTING, Peter J; DENIS, V; CHRISTOPHE, Olivier D. Perspective Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? 2017. Disponível em: <<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/23/2463/1404334/blood801662.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2022.

LI, Zhenyu *et al.* Signaling during platelet adhesion and activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 30, n. 12, p. 2341–2349,

dez. 2010. Disponível em: <<http://ahajournals.org>>. Acesso em: 29 jul. 2022.

LIU, Guoqing *et al.* Real-world experience of emicizumab prophylaxis in young children with hemophilia A: retrospective data from China. *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, n. October, p. 1–7, 19 out. 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.992267/full>>.

LJUNG, Rolf *et al.* Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *European Journal of Haematology*, v. 102, n. 2, p. 111–122, 6 fev. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13193>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

LOOMANS, Janneke I. *et al.* Desmopressin in moderate hemophilia a patients: A treatment worth considering. *Haematologica*, v. 103, n. 3, p. 550–557, 2018.

LÓPEZ-FERNÁNDEZ, Maria Fernanda *et al.* Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 115, n. 05, p. 872–895, 6 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH15-07-0568>>.

MAHLANGU, Johnny *et al.* Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 9, p. 811–822, 30 ago. 2018. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803550>>.

MAHLANGU, Johnny *et al.* Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multicentre, non-interventional study (NIS). *Haemophilia*, v. 25, n. 3, p. 382–391, 1 maio 2019.

MAKRIS, Michael; IORIO, Alfonso; LENTING, Peter J. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 17, n. 8, p. 1269–1272, 2019.

MANCO-JOHNSON, Marilyn J *et al.* Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *New England Journal of Medicine*. [S.l.: s.n.], 2007a. Disponível em: <www.nejm.org>.

MANCO-JOHNSON, Marilyn J *et al.* Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *n engl j med*, v. 357, p. 535–579, 2007b. Disponível em: <www.nejm.org>. Acesso em: 25 out. 2022.

MANNUCCI, Pier M.; TUDDENHAM, Edward G.D. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. *New England Journal of Medicine*, v. 344, n. 23, p. 1773–1779, 7 jun. 2001.

MANNUCCI, Pier Mannuccio *et al.* Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. *Haemophilia*, 8 jun. 2023. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14803>>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MARCHESINI, Emanuela; MORFINI, Massimo; VALENTINO, Leonard. Recent Advances in the Treatment of Hemophilia: A Review. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/BTT.S252580>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

MILLER, C H *et al.* Validation of Nijmegen-Bethesda Assay Modifications to Allow Inhibitor Measurement during Replacement Therapy and Facilitate Inhibitor Surveillance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 10, p. 1055–1061, 2012.

MISGAV, Mudi *et al.* Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia*, v. 27, n. 2, p. 253–260, 17 mar. 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14261>>.

MONKOVIC, Don D.; TRACY, Paula B.; TRACY, Paula B. Activation of Human Factor V by Factor Xa and Thrombin. *Biochemistry*, v. 29, n. 5, p. 1118–1128, 1 fev. 1990.

MÜLLER, Jens *et al.* Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products: Assay Discrepancies and Implications for Hemophilia Management. *Hamostaseologie*, v. 40, n. S 01, p. S15–S20, nov. 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633496606&from=export>>.

NAGAO, A *et al.* Analysis of emicizumab discontinuation in 10 patients with hemophilia A - VPB0694. Disponível em: <<https://abstracts.isth.org/abstract/analysis-of-emicizumab-discontinuation-in-10-patients-with-hemophilia-a/>>. Acesso em: 27 out. 2022.

NEGRIER, Claude; DARGAUD, Y.; BORDET, J. C. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*, v. 12, n. SUPPL. 6, p. 48–53, dez. 2006.

NOGUCHI-SASAKI, Mariko *et al.* Emicizumab, A Bispecific Antibody to Factors IX/IXa and X/Xa, Does Not Interfere with Antithrombin or TFPI Activity In Vitro. *Open*, v. 2, p. 96–103, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/>>. Acesso em: 4 out. 2022.

OKAYGOUN, Dide *et al.* Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *Journal of Biomedical Science*, v. 28, n. 64, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12929-021-00760-4>>. Acesso em: 7 ago. 2022.

OLASUPO, O O *et al.* Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [Cystic Fibrosis and Genetic Disorders], n. 8, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014201>>.

OLDENBURG, Johannes *et al.* Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *New England Journal of Medicine*, RAYYAN-INCLUSION: {"Roberto Lúcio"=>"Included"; "rsemicizumabe"=>"Included"}, v. 377, n. 9, p. 809–

818, 2017.

OLDENBURG, Johannes *et al.* Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors—A non-interventional study. *Haemophilia*, v. 27, n. 3, p. 398–407, 1 maio 2021.

OLDENBURG, Johannes. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*, v. 125, n. 13, p. 2038–2044, 2015.

OLDENBURG, Johannes *et al.* The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*, v. 25, n. 1, p. 33–44, jan. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13618>>.

OLIVER, Julie A. *et al.* Activated protein C cleaves factor Va more efficiently on endothelium than on platelet surfaces. *Blood*, v. 100, n. 2, p. 539–546, 15 jul. 2002.

ØSTERGAARD, Henrik *et al.* A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. 2021. Disponível em: <<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/138/14/1258/1827162/bloodbld2020010331.pdf>>. Acesso em: 5 jun. 2023.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, 5 dez. 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/epdf/10.1186/s13643-016-0384-4>>. Acesso em: 13 maio 2023.

PAGE, Matthew J *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, p. n160, 29 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n160>>.

PETERS, Rob; HARRIS, Tim. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nature Publishing Group*, v. 17, n. 7, p. 493–508, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.70>>.

PIPE, Steven W *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology*, RAYYAN-INCLUSION: {"Roberto Lúcio"=>"Included", "rsemicizumabe"=>"Included"}, v. 6, n. 6, p. e295–e305, jun. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302619300547>>.

REGLING, K; CALLAGHAN, M U; SIDONIO, R. Managing Severe Hemophilia A in Children: Pharmacotherapeutic Options. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, v. 13, p. 27–35, 2022. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015738196&from=export>>.

RIDDEL, James P. *et al.* Theories of blood coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, v. 24, n. 3, p. 123–131, maio 2007.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. Carlos; VALENTINO, Leonard A. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*, v. 25, n. 1, p. 11–20, 1 jan. 2019.

ROOSENDAAL, G *et al.* Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, v. 80-B, n. 3, p. 540–545, maio 1998.

SAMPEI, Z *et al.* Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity) Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Func. *PLoS ONE*, v. 8, n. 2, p. 57479, 2013a. Disponível em: <www.plosone.org>. Acesso em: 4 out. 2022.

SAMPEI, Z *et al.* Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity) Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity. *PLoS ONE*, v. 8, n. 2, p. 57479, 2013b. Disponível em: <www.plosone.org>. Acesso em: 9 out. 2022.

SEAMAN, Craig D.; XAVIER, Frederico; RAGNI, Margaret V. Hemophilia A (factor VIII deficiency). *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 35, n. 6, p. 1117–1129, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985882100085X>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

SHEA, Beverley J. *et al.* AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*, v. 358, p. 1–9, 2017.

SHIMA, Midori *et al.* A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*, v. 25, n. 6, p. 979–987, 2019.

SHIMA, Midori *et al.* Factor VIII–mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 21, p. 2044–2053, 26 maio 2016a. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511769>>.

SHIMA, Midori *et al.* Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 21, p. 2044–2053, 2016b.

SKINNER, Mark W *et al.* The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia*, v. 27, n. 5, p. 854–865, 25 set. 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14363>>.

SRIVASTAVA, Alok *et al.* WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, v. 26, n. S6, p. 1–158, 3 ago. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>>. Acesso em: 1 ago. 2022.

STERNE, Jonathan A C *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, p. l4898, 28 ago. 2019. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>>.

STERNE, Jonathan AC *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, v. 355, p. i4919, 12 out. 2016. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>>.

TERANISHI, Y *et al.* New factor VIII function-mimetic bispecific antibodies engineered from emicizumab for further improving the treatment of hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 4, n. SUPPL 1, p. 579, 2020. Disponível em: <<https://abstracts.isth.org/abstract/new-factor-viii-function-mimetic-bispecific-antibodies-engineered-from-emicizumab-for-further-improving-the-treatment-of-hemophilia-a/>>. Acesso em: 6 jun. 2023.

THORNBURG, Courtney D; DUNCAN, Natalie A. Patient Preference and Adherence Dovepress Treatment adherence in hemophilia. *Patient Preference and Adherence*, p. 11–1677, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S139851>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

UCHIDA, Naoki *et al.* A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*, v. 127, n. 13, p. 1633–1641, 31 mar. 2016. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/127/13/1633/34778/A-firstinhuman-phase-1-study-of-ACE910-a-novel>>. Acesso em: 9 ago. 2022.

VAN VULPEN, L. F.D.; HOLSTEIN, K.; MARTINOLI, C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*, v. 24, p. 44–49, 1 maio 2018.

VERBRUGGEN, B. *et al.* Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia*, v. 14, n. SUPPL. 3, p. 76–82, jul. 2008.

VERBRUGGEN, Bert; VAN HEERDE, Waander L.; LAROS-VAN GORKOM, Britta A.P. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 35, n. 8, p. 752–759, 2009.

VERSTEEG, Henri H. *et al.* New Fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, v. 93, n. 1, p. 327–358, 1 jan. 2013. Disponível em: <www.prv.org>. Acesso em: 29 jul. 2022.

VON MACKENSEN, S. *et al.* Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. *Haemophilia*, v. 23, n. 3, p. 383–391, 1 maio 2017.

VON MACKENSEN, Sylvia *et al.* Development and testing of an instrument to assess the quality of life of children with haemophilia in Europe (Haemo-QoL).

Haemophilia, Supplement, v. 10, n. 1, p. 17–25, mar. 2004.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. *Report on the annual global survey*. [S.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <www.wfh.org>. Acesso em: 29 jul. 2022.

WYRWICH, K. W. *et al.* Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia*, v. 21, n. 5, p. 578–584, 1 set. 2015.

YADA, Koji *et al.* Emicizumab-mediated haemostatic function in patients with haemophilia A is down-regulated by activated protein C through inactivation of activated factor V. *British Journal of Haematology*, v. 183, n. 2, p. 257–266, 1 out. 2018.

YADA, Koji; NOGAMI, Keiji. Spotlight on emicizumab in the management of hemophilia A: patient selection and special considerations. 2019. Disponível em: <<http://doi.org/10.2147/JBM.S175952>>. Acesso em: 18 ago. 2022.

YOUNG, Guy *et al.* A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*, v. 134, n. 24, p. 2127–2138, 12 dez. 2019. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-openlabel-phase-3-study-of>>.

ZHARKOV, P. A. *et al.* Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*, v. 21, n. 1, p. 66–71, 28 mar. 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71>>.

ZONG, Yanan *et al.* Synergistic Effect of Bypassing Agents and Sequence Identical Analogue of Emicizumab on Fibrin Clot Structure in the In Vitro Model of Hemophilia A. *TH Open*, v. 4, n. 2, p. e94–e101, 2020. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1710032.pdf>>. Acesso em: 17 dez. 2022.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Search strategy according to the database

| Database | Estratégia | Resultado (26/08/2022) | Resultado (16/03/2023) |
|------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| PUBMED | ((((((((((((((((((((Hemophilia A[MeSH Terms]) OR (Hemophilia A)) OR (Hemophilia As)) OR (Hemophilia, Classic)) OR (Hemophilia)) OR (Hemophilia A, Congenital)) OR (Congenital Hemophilia A)) OR (Congenital Hemophilia As)) OR (Hemophilia As, Congenital)) OR (Classic Hemophilia)) OR (Classic Hemophilias)) OR (Hemophilias, Classic)) OR (Haemophilia)) OR (Autosomal Hemophilia A)) OR (As, Autosomal Hemophilia)) OR (Autosomal Hemophilia As)) OR (Hemophilia A, Autosomal)) OR (Hemophilia As, Autosomal)) OR (Factor VIII Deficiency)) OR (Factor 8 Deficiency, Congenital)) OR (Factor VIII Deficiency, Congenital)) OR (Deficiency, Factor VIII) AND (((("emicizumab"[Supplementary Concept]) OR (Emicizumab)) OR (emicizumab-kxwh)) OR (HemLibra)) OR (ACE910)) OR (ACE-910) | 435 | 84 |
| EMBASE | 'hemophilia a'/exp AND ('emicizumab'/exp OR 'emicizumab kxwh' OR (('emicizumab'/exp OR emicizumab) AND kxwh) OR 'hemLibra'/exp OR hemLibra OR 'ace 910'/exp OR 'ace 910' OR (('ace'/exp OR ace) AND 910)) AND [embase]/lim | 1169 | 232 |
| Cochrane Central | ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees #2 Hemophilia A #3 Congenital Hemophilia A #4 Hemophilia A, Congenital #5 Autosomal Hemophilia A #6 Hemophilia A, Autosomal #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 emicizumab #9 emicizumab-kxwh #10 HemLibra #11 ACE910 #12 ACE-910 #13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #7 AND #13 | 72 | 0 |
| LILACS | ((mh:(Hemofilia A)) OR (Hemofilia) OR (Deficiência do Fator VIII)) AND ((emicizumab) OR (emicizumab-kxwh) OR (HemLibra) OR (ACE910) OR (ACE-910)) | 1 | 3 |
| CRD | 1 MeSH DESCRIPTOR Hemophilia A EXPLODE ALL TREES 2 (Hemophilia A) 3 (Hemophilia As) 4 (Hemophilia) 5 (Haemophilia) 6 (Factor VIII Deficiency) | 0 | 0 |

| | | | |
|-------|----------------------------------|------|-----|
| 7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | | |
| 8 | (emicizumab) | | |
| 9 | (emicizumab-kxwh) | | |
| 10 | (Hemlibra) | | |
| 11 | (ACE910) | | |
| 12 | (ACE910) | | |
| 13 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | | |
| 14 | #7 AND #13 | | |
| TOTAL | | 1677 | 319 |

PUBMED: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; EMBASE: Excerpta Medical database; LILACS: Latin American and Caribbean Health Science Literature; CRD: Centre for Reviews and Dissemination.

Apêndice 2 – Busca em outras fontes

| Repositório de teses e dissertações (Termo buscado = "emicizumab") | Resultados – 26/08/2022 | Inclusão | Resultados – 16/03/2023 | Inclusão |
|---|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Digital Library of Theses and Dissertations of the University of São Paulo | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Catalogue of Theses and Dissertations of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Digital Library of Theses and Dissertations of the Federal University of Minas Gerais | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Networked Digital Library of Theses and Dissertations (NDLTD) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open Access Theses and Dissertations (OATD) | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Organizações (Termo buscado = "emicizumab") | | | | |
| World Federation of Hemophilia | 11 | 0 | 3 | 0 |
| Brazilian Association of Hematology and Hemotherapy and Cell Therapy | 3 | 0 | 0 | 0 |
| WHO Library Database | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Websites de jornais com publicações relacionadas a hemofilia A (Termo buscado = "emicizumab") | | | | |
| Haemophilia | 254 | 0 | 56 | 0 |
| Blood | 266 | 0 | 63 | 0 |
| Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis | 40 | 0 | 14 | 0 |
| Hamostaseologie | 79 | 0 | 41 | 0 |
| Journal of Thrombosis and Haemostasis | 77 | 0 | 3 | 0 |
| British Journal of Haematology | 33 | 0 | 3 | 0 |
| Blood Transfusion | 4 | 0 | 1 | 0 |
| The Japanese Journal of Clinical Hematology | 24 | 0 | 4 | 0 |
| Haematologica | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Pediatric Blood and Cancer | 18 | 0 | 2 | 0 |

| | | | | |
|---|-------------|----------|------------|----------|
| Expert Review of Hematology | 26 | 0 | 10 | 0 |
| International Journal of Hematology | 13 | 0 | 3 | 0 |
| Transfusion and Apheresis Science | 18 | 0 | 0 | 0 |
| American Journal of Hematology | 9 | 0 | 1 | 0 |
| Therapeutic Advances in Hematology | 14 | 0 | 14 | 0 |
| Busca nas citações (primeiro autor e ano de publicação) | | | | |
| Shima <i>et al.</i> (2016) (SHIMA <i>et al.</i> , 2016a) | 29 | 0 | - | - |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) (OLDENBURG <i>et al.</i> , 2017) | 20 | 0 | - | - |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) (MAHLANGU <i>et al.</i> , 2018) | 31 | 0 | - | - |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) (OLDENBURG <i>et al.</i> , 2019) | 43 | 0 | - | - |
| Shima <i>et al.</i> (2019) (SHIMA <i>et al.</i> , 2019) | 19 | 0 | - | - |
| Young <i>et al.</i> (2019) (YOUNG <i>et al.</i> , 2019) | 35 | 0 | - | - |
| Misgav <i>et al.</i> (2021) (MISGAV <i>et al.</i> , 2021) | 30 | 0 | - | - |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) (SKINNER <i>et al.</i> , 2021) | 39 | 0 | - | - |
| Zharkov <i>et al.</i> (2022) (ZHARKOV <i>et al.</i> , 2022) | 26 | 0 | - | - |
| Batt <i>et al.</i> (2022) (BATT, K <i>et al.</i> , 2022) | 38 | 0 | - | - |
| Glonnegger <i>et al.</i> (2022) (GLONNEGGER <i>et al.</i> , 2022) | 23 | 0 | - | - |
| Liu <i>et al.</i> (2022) (LIU <i>et al.</i> , 2022) | - | - | 15 | 0 |
| Outras bases da literature (Termo buscado = "emicizumab") | | | | |
| Open Grey | 0 | 0 | 0 | 0 |
| medRxiv | 3 | 0 | 0 | 0 |
| bioRxiv | 6 | 0 | 0 | 0 |
| ProQuest | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 1238 | 0 | 233 | 0 |

Apêndice 3 – Motivo de exclusão das publicações lidas integralmente

| Title | First author (Year of publication) | Reason |
|---|---------------------------------------|-------------------|
| The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study | Oldenburg <i>et al.</i> (2018) | Duplicata |
| Factor VIII use in the treatment of breakthrough bleeds in persons with haemophilia a without inhibitors on emicizumab prophylaxis: The phase III HAVEN 3 study experience | Callaghan <i>et al.</i> (2020) | Duplicata |
| Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study. | Cohen <i>et al.</i> (2021) | Duplicata |
| A retrospective study of the impact of switching patients with haemophilia a to rurioctocog alfa pegol or emicizumab in US practice | Sun <i>et al.</i> (2021) | Duplicata |
| Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey | Krumb <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |
| Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients | Nakajima <i>et al.</i> (2022) | Comparador errado |
| Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia a patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review | Hassan <i>et al.</i> (2022) | Comparador errado |
| Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY) | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2022) | Comparador errado |
| Emicizumab prophylaxis in haemophilia Awith inhibitors:Three years follow-up from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) | Wall <i>et al.</i> (2023) | Comparador errado |
| Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors | Ebbert <i>et al.</i> (2020) | Comparador errado |
| Real-world experience on the tolerability and safety of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with severe haemophilia Awith and without FVIII inhibitors | Fletcher <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |
| Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report | Warren <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |

| | | |
|--|------------------------------------|---------------------------|
| Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia A patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review | Hassan <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |
| Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring | Barg <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |
| Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data | Barg <i>et al.</i> (2020) | Comparador errado |
| Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study | Cohen <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |
| Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—Results from the HAVEN 2 study | Mancuso <i>et al.</i> (2020) | Comparador errado |
| Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures | McCary <i>et al.</i> (2020) | Comparador errado |
| Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study | Pipe <i>et al.</i> (2019) | Comparador errado |
| Initial experience of emicizumab prophylaxis in children with inhibitor positive severe hemophilia A from a single center in India | Radhakrishnan <i>et al.</i> (2021) | Comparador errado |
| A retrospective study of the impact of switching patients with haemophilia a to rurioctocog alfa pegol or emicizumab in US practice | Sun <i>et al.</i> (2021) | Intervenção errada |
| Immune tolerance induction in the era of emicizumab - still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors? | Holstein <i>et al.</i> (2022) | Desfecho errado |
| Real-world study of rurioctocog alfa pegol and emicizumab in US clinical practice among patients with hemophilia A | Sun <i>et al.</i> (2022) | Desfecho errado |
| Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study | Negirer <i>et al.</i> (2023) | Desfecho errado |
| Emicizumab in tolerized patients with hemophilia A with inhibitors: A single-institution pediatric cohort assessing inhibitor status | Batsuli <i>et al.</i> (2021) | População errada |
| Real-world data about bleeding outcomes and joint health of paediatric severe haemophilia A patients on emicizumab prophylaxis | Hassan <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|---|---|---------------------------|
| Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with hemophilia a previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: Updated analyses from the haven 1 study | Mancuso <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab prophylaxis administered once-weekly or every two weeks provides effective bleed prevention in persons with hemophilia A (PcHA) without Inhibitors-results from the phase III HAVEN 3 study | Oldenburg <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Use of bypassing agents prior to and post bypassing agent dosing guidance during emicizumab prophylaxis: Analyses from the haven 1 study | Callaghan <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI) | Chugai Pharmaceutical Co., Ltd (sponsor) (2017) | Tipo de publicação errado |
| Preference for emicizumab over prior factor treatments: Results from the haven 3 and haven 4 studies | Jimenez-Yuste <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| Real world efficacy of emicizumab in haemophilia a with inhibitors: A report from the UK national haemophilia database | Wall <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Real-World Experience Using Emicizumab Prophylaxis for Hemophilia a: Single-Center Experience | Vagrecha <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab prophylaxis improves long-term physical health scores in persons with haemophilia A (PCHA) with and without inhibitors: update from the haven 3 and haven 4 studies | Skinner <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of emicizumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with haemophilia A with inhibitors (PcHAWI): Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 1) | Oldenburg <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in persons with hemophilia A in the Asia-pacific region (HAVEN 5) | Wang <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors | F. Hoffmann-La Roche Ltd (sponsor) (2016) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|--|---|---------------------------|
| Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with haemophilia a previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: Updated analyses from the haven 1 study | Mancuso <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors | F. Hoffmann-La Roche Ltd (sponsor) (2015) | Tipo de publicação errado |
| Factor VIII use in the treatment of breakthrough bleeds in hemophilia A patients without inhibitors on emicizumab prophylaxis: the phase 3 haven 3 study experience | Callaghan <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Design of an international investigator-initiated study on MODern Treatment of Inhibitor-positive pATiEnts with haemophilia A (MOTIVATE). | Ettingshausen <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab Prophylaxis in Persons with Mild or Moderate Hemophilia A: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 6 Study | Négrier <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab Outcomes in Hemophilia A Using Real-World Data from the Canadian Hemophilia Bleeding Disorder Registry | Poon <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Use of Emicizumab in Patients with Hemophilia A with and without Inhibitors: A Single Center Experience | Giuffrida <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Hikoboshi Study: Remaining Burden and Current Medical Care Status of Patients with Congenital Hemophilia a: A Study Using Two Japanese Medical Information Databases | Nagao <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Global Coagulation Potentials and Breakthrough Bleeds in Emicizumab-Treated Hemophilia a Patients Were Similar to Mild Hemophilia a Patients | Nakajima <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| A single-arm, multicentre, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of prophylactic emicizumab in persons with haemophilia A (PCHA) with FVIII inhibitors (STASEY): Interim analysis results | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of emicizumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with hemophilia a with inhibitors (PcHAWI): Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 1) | Oldenburg <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| Prospective Controlled Monitoring of Hemlibra Prophylaxis Initiation in a Large Cohort of Hemophilia a Patients- Real World Data | Barg <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab, beyond annualized bleeding rates: Real world joint health and physical activity data | Warren <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|--|---|---------------------------|
| Rurioctocog alfa pegol PK-tailored prophylaxis may reduce bleed risk during physical activities vs emicizumab: Microsimulation with individual patient data from the propel phase 3 trial | Sun <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Decreased annual bleeding rate in paediatric patients with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab vs bypassing agents experience at the national institute of pediatrics, Mexico City, Mexico | Nunez Toscano <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of once-weekly prophylactic (Px) emicizumab (ACE910) in pediatric (< 12 years) persons with hemophilia a with inhibitors (PcHAWI): Interim analysis of single-arm, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 2) | Young <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| Analysis of Hemophilia a Outcomes and Treatment Patterns Using Real-World Data from the Canadian Hemophilia Bleeding Disorder Registry | Lee <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: Real-world data of 17 patients from 4 portuguese hemophilia treatment centers | Catarino <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab therapy for infants and young pediatric patients-a single center experience | Barg <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Improved prophylaxis adherence after switching to emicizumab: Real-world data from a single center | Buckner <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Use of emicizumab prophylaxis in adult and pediatric hemophilia A patients with and without inhibitors: Single center experience | Montanez <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Motivate: Modern treatment of inhibitor-positive patients with hemophilia A-an international observational study | Escuriola-Ettinghausen <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Clinico-epidemiological profile of patients with inhibitor positive hemophilia from a referral center in North India | Tiwari <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| A bleed suppression efficacy of emicizumab in patients with hemophilia A whose therapies switched from conventional prophylaxis | Fujii <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Treatment patterns and clinical outcomes among patients with hemophilia A treated with factor VIII replacement therapies and nonfactor therapy: An assessment of us realworld data | Adeyemi <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|---|--|---------------------------|
| Individualized prophylaxis in a hemophilia Portuguese center in 2019 - Prophylaxis paradigm shift with novel factor and non-factor therapies | Catarino <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Single center experience on safety and tolerability of emicizumab in the paediatric population with severe haemophilia A | Hassan <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Hemlibra treatment in pediatric hemophilia A patients-real world data of safety and uptake in the PedNet cohorts | Kenet <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab treatment in pediatric patients with hemophilia a without inhibitors: A single-institution study | Mori <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| HAVEN 2 updated analysis: Multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia a with inhibitors | Young <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| HAVEN 2: Emicizumab prophylaxis for children with haemophilia a with FVIII inhibitors | Young <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Patterns and Predictors of Emicizumab Adherence in People with Hemophilia | Li <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| HAVEN 2 updated analysis: Multicentre, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with haemophilia a with inhibitors | Young <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: Preliminary data on 7 patients of a portuguese hemophilia center | Catarino <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Modern treatment of inhibitor-positive patients with haemophilia A (motivate)-an international observational study | Escuriola-Ettingshausen <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| Real-world safety of emicizumab: The first interim analysis of the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) database | Shang <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in severe haemophilia A without inhibitors: A report from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) | Wall <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Changes in bleeding symptoms and daily life with emicizumab prophylaxis: A questionnaire in patients with hemophilia A (PCHA) without FVIII inhibitors in a long-term phase 1/2 study | Shima <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|--|---|---------------------------|
| Present status of infants with hemophilia a treated with emicizumab: A single center cohort | Mori <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Every 2 weeks or every 4 weeks subcutaneous injection of emicizumab in pediatric patients with severe hemophilia a without inhibitors: A multi-center, open-label study in Japan (HOHOEMI study) | Shima <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| Tsubasa study: An observational study of emicizumab to evaluate physical activity, bleeding events, quality of daily life, and safety in people with hemophilia A without FVIII inhibitors | Nogami <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Prophylaxis with emicizumab in 8 children with hemophilia A and inhibitors: Real-world data of a Portuguese hemophilia center | Catarino <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Modern treatment of inhibitor-positive patients with haemophilia A-motivate (www.motivate-study.com) | Escuriola-Ettingshausen <i>et al.</i> (2021) ⁰ | Tipo de publicação errado |
| Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis | Mahajerin <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Updates on the atlanta protocol cohort: Two-year institutional outcomes on immune tolerance induction in children with hemophilia A and inhibitors on emicizumab | Batsuli <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab in the management of hemophilia A: Real world experience in East Malaysia | Tang <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab prophylaxis in haemophilia A with and without inhibitors: Real-world data from Slovenia | Rener <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A with and without Inhibitors | Ebbert <i>et al.</i> (2019) | Tipo de publicação errado |
| The safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, demonstrated in healthy adults | Shima <i>et al.</i> (2014) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PCHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study | Mancuso <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| Real-world efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with severe haemophilia a without inhibitors: A report from the UK haemophilia centre doctors' organisation | Wall <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| Inhibitor status of patients with Hemophilia A who transition to Emicizumab after Immune Tolerance Induction | Batsuli <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab Subcutaneous Dosing Every 4 Weeks for the Management of Hemophilia A: Preliminary Data from the Pharmacokinetic Run-in Cohort of a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study (HAVEN4) | Jimenez-Yuste <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab in the management of hemophilia A: Real world experience in Malaysia | Ong Tang <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Bleeding events and safety outcomes in persons with hemophilia A (PCHA) with inhibitors: The first large, prospective, multicenter, non-interventional study (NIS) from a real world setting | Mahlangu <i>et al.</i> (2017) | Tipo de publicação errado |
| Akatsuki study: A prospective, multicenter, phase IV study to evaluate the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction (ITI) therapy in persons with congenital hemophilia A (PCHA) with factor (F) VIII inhibitors | Matsushita <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Real world experience with emicizumab with hemophilia A treated in private practice in Mexico | Pompa Garza <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Second interim analysis results from the stasey trial: A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A (PCHA) with FVIII inhibitors | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2020) | Tipo de publicação errado |
| Emicizumab in pediatric hemophilia: A single-center retrospective study | Cohen, C and Diaz, R (2021) | Tipo de publicação errado |
| Concomitant use of Advate® and emicizumab in patients with haemophilia A: Results and analysis from a UK NEQAS BC emicizumab exercise | Jennings <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Final analysis of the stasey trial: A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial evaluating the safety and tolerability of emicizumab prophylaxis in persons with hemophilia A (PCHA) with factor (F)VIII inhibitors | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |
| Changes in bleeding and daily life with emicizumab prophylaxis: A questionnaire in patients with hemophilia A with inhibitors (PcHAwl) and their families in a long-term phase 1/2 study | Suzuki <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| Is zero bleeds in PWH an achievable goal? 3 years of emicizumab in persons with hemophilia A and inhibitors in a portuguese hemophilia treatment centers | Campaniço <i>et al.</i> (2021) | Tipo de publicação errado |

| | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|
| Emicizumab subcutaneous dosing every 4 weeks for the management of haemophilia a: Preliminary data from the pharmacokinetic run-in cohort of a multicentre, open-label, phase 3 study (haven 4) | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2018) | Tipo de publicação errado |
| Patients with haemophilia A with inhibitors in China: a national real-world analysis and follow-up. | Dou <i>et al.</i> (2021) | Tipo de estudo errado |
| The lived experience of a novel disruptive therapy in a group of men and boys with haemophilia A with inhibitors: Emi&Me | Fletcher <i>et al.</i> (2021) | Tipo de estudo errado |
| Efficacy of rFVIII Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials | Klamroth <i>et al.</i> (2021) | Tipo de estudo errado |

Apendice 04 – Cálculo do coeficiente de concordância kappa

| | | Revisor 2 | | |
|--------------|----------|-----------|-----------|------------|
| | | Incluído | Excluído | |
| Revisor 1 | Incluído | 16 | 5 | 21 |
| | Excluído | 11 | 91 | 102 |
| | | 27 | 96 | 123 |

$$P \text{ OBS} = 16+91/123 = 0,87$$

$$P \text{ EXP} = 27*21/123^2 + 96*102/123^2 = 0,68$$

$$Kappa = (0,87- 0,68) / 1 - 0,68 = 0,59$$

ANEXO

Anexo A: Artigo submetido

Title: Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: A systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction:

Emicizumab is a monoclonal antibody that mimics the factor VIII (FVIII) clotting activity. It is approved for prophylaxis against bleeds of people with hemophilia A (PwHA).

Areas covered:

A systematic review was conducted to evaluate the efficacy/effectiveness and the safety of emicizumab as prophylaxis for PwHA without or with inhibitors, compared to prophylaxes with FVIII or bypassing agents (BPA), respectively. Database-directed search strategies were performed without language or publication date restrictions. Studies evaluating the prophylaxis with emicizumab versus prophylaxes with FVIII or BPA in PwHA without or with inhibitors, respectively, were selected by two independent reviewers. Data were extracted by two independent reviewers. Annualized bleeding rates (ABR) for total treated bleeding events (ABR-all) were evaluated by meta-analysis. The quality of studies and certainty of evidence were assessed.

Expert Opinion:

We included 12 publications (10 studies). The standard mean differences for ABR-all were -0.6 (95%IC -1.0 to -0.2 among PwHA without inhibitors, and -1.7 (95%CI -2.4 to -0.9 among PwHA with inhibitors. The most frequent adverse event was an inflammatory reaction at the injection site. Emicizumab prophylaxis was superior in reducing the ABR-all when compared with prophylaxes with FVIII, in PwHA without inhibitors, or with BPA, in PwHA with inhibitors.

Keywords: bleeding rate; bypassing agents; emicizumab; factor VIII; hemophilia A; prophylaxis.

Introduction

Hemophilia A (HA) is a rare X-linked bleeding disease caused by mutations in the *F8* gene [1]. These mutations result in deficiency of clotting factor VIII (FVIII), which increases the risk of bleeding [1]. Bleeding is the main clinical feature of HA and occurs in several body sites [2]. Bleeding episodes can be induced by trauma or happen spontaneously, especially in the joints. Disease severity is inversely related to the residual plasmas activity of FVIII, as lower activities are associated with higher risk of bleeding [3,4].

Treatment of people with HA (PwHA) and hemorrhagic phenotype consists of frequent replacement of FVIII to prevent bleeding, called prophylaxis [2]. However, up to one-third of PwHA can develop anti-FVIII neutralizing antibodies, known as inhibitors [5]. PwHA and inhibitors receive prophylaxis with bypassing agents (BPA), hemostatic products that promote coagulation by FVIII-independent pathways [2]. PwHA with inhibitors have higher morbidity (e.g., joint bleeding and its complications) and mortality, compared with PwHA without inhibitors [2,5].

Emicizumab is a bi-specific monoclonal antibody that mimics FVIII activity and continues the amplification of the coagulation process, without interference of inhibitor [6]. The pivotal clinical studies HAVEN, which evaluated the efficacy of emicizumab prophylaxis, demonstrated a reduction in the annualized bleeding rate (ABR) for total treated bleeding events (ABR-all), when compared to prophylaxes with FVIII or BPA [7-12]. In addition, they demonstrated that emicizumab prophylaxis may be a safe alternative and is associated with a low frequency of adverse events, mostly mild [7-10]. The thrombotic events reported in HAVEN 1 related to the association of emicizumab with the partially activated prothrombin complex concentrate (aPCC) were avoided after adjusting the protocol for episodic treatment (to treat bleed) [2]. In the real world, observational studies have confirmed both the effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis in several PwHA populations [13 – 17]. It is lacking in literature a report of the relative effect of the emicizumab prophylaxis and FVIII or BPA

prophylaxes of PwHA. For this reason, we performed a systematic review to compare the efficacy, effectiveness, and safety of emicizumab prophylaxis with FVIII or BPA prophylaxes in PwHA without or with inhibitors, respectively.

Methods

A systematic review was conducted following the principles of PRISMA 2020 (Supplementary Table 1) and Cochrane handbook [18,19]. The protocol was published in PROSPERO (CRD42021282088). The systematic review was conducted seeking to resolve the following question: "Is prophylaxis with emicizumab effective and safe, when compared to prophylaxes with FVIII or BPA, in PwHA without and with inhibitor, respectively?" (Supplementary Table 2).

Data Sources and Searches

Specific search strategies were developed for the electronic databases PUBMED (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medical dataBASE), Cochrane Central, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), and CRD (Centre for Reviews and Dissemination). The search was conducted on Aug/26/2022 and updated on Mar/16/2023 (Supplementary Table 3). The strategies were validated using the Epistemonikos and Google Scholar databases. This process consisted of identifying the main eligible publications and verifying their presence in the results of the search strategies. In addition, a manual search was performed in other sources, in the references of the included publications, and websites of journals where hemophilia studies are frequently published (Supplementary Table 4). There were no restrictions of language and date of publication.

Studies comparing emicizumab prophylaxis with FVIII or BPA prophylaxes in PwHA without or with inhibitors, respectively, were included. The studies could be interventional (randomized and non-randomized) or observational (retrospective and prospective cohorts and cross-sectional studies). The outcomes of ABR, quality of life, and safety (treatment discontinuation, adverse events, inhibitor and antidrug antibodies [ADA] developments) were evaluated. Publications exclusively containing people with acquired HA or hemophilia B; *in vitro* or animal studies; phase 1/2 clinical studies; and studies containing as a

comparator people who performed only episodic use of FVIII or BPA were excluded.

Study Selection

The retrieved records were entered into the Mendeley® software (Elsevier, New York, USA) for removal of duplicates automatically and manually. The remaining records were then transferred to the Rayyan QCRI® website (Rayyan Systems Inc., Cambridge, USA) for selection. Two researchers blindly selected the publications and extracted the data. The conflicts of inclusion of publications and data extraction between the reviewers were handled by a third reviewer. Prior to the beginning of the selection, a pilot of this process was performed containing 10% of the number of publications returned by the search. This process aimed to train reviewers for the selection process. The level of agreement between reviewers was estimated from the kappa coefficient [20]. If there was agreement of 0.40, the selection process continued.

Firstly, the titles and abstracts of the publications were checked for adequacy to the study question. After selection based on titles and abstracts, the publications were read in their entirety.

Data Extraction and Quality Assessment

If the publication met the criteria established for this systematic review, the data were extracted in a previously standardized Excel spreadsheet (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Information described only in graphs was extracted with the WebPlotDigitizer tool (Ankit Rohatgi, Pacifica, USA).

We defined ABR as the number of treated bleeds (those for which some procoagulant was used to control) over 1-year adjusted period, expressed as mean or median. The main outcome was ABR-all, i.e., the sum of spontaneous (those without an identifiable cause; ABR-spo) and traumatic bleeds (those caused by trauma or medical procedures; ABR-tra). We did not evaluate non-treated bleeds. Finally, we also collected data on the number of PwHA with zero bleed (those who had ABR-all = 0).

Quality of life was assessed according to the method described in each publication. For the treatment discontinuation outcome, the reasons why PwHA

stopped using emicizumab were described. Adverse event data were collected according to the definition of each study. Both the development of inhibitors and the development of ADA were determined according to the protocol and method of each study.

The analysis of the risk of bias was performed using the tool ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions), aimed to evaluate potential methodological deficiencies that non-randomized studies may present [22](STERNE, JONATHAN AC *et al.*, 2016). Although randomized trials were included in this systematic review, the analysis of the effectiveness of emicizumab prophylaxis compared to the FVIII or BPA prophylaxes reported resulted from comparisons between non-randomized PwHA. In ROBINS-I, seven domains are evaluated covering different types of biases: confounding, selection of study participants, classification of interventions, planned interventions, missing data, measurement of outcomes, and selection in the reporting of outcomes [22]. Studies are classified according to the level of risk of bias into low, moderate, serious, and critical.

Data Synthesis

For the meta-analysis, only the outcomes described for both the intervention and the comparator population groups were considered. The meta-analysis was performed with RevMan 5.4 software (The Cochrane Collaboration, London, England) and was represented by forest-plots. The results on the left of the null effect line were considered favorable to emicizumab prophylaxis, while the results on the right were considered favorable to FVIII or BPA prophylaxes. A subgroup analysis was performed contemplating the different characteristics of each study. The random-effect model was applied to estimate the overall effect size, as the studies were not identical [19].

We used the standardized mean difference (SMD) to estimate the effect of the ABR outcomes, since the studies used different methodologies to measure them [19]. The proportion of PwHA with zero-bleed during emicizumab prophylaxis in relation to FVIII or BPA prophylaxes was estimated by relative risk (RR). For both ABR and PwHA with zero-bleed outcomes, the meta-analyses were divided in

PwHA without and with inhibitors. The remaining outcomes were not meta-analyzed.

The statistical heterogeneity among the publications was verified by the I^2 statistical test, based on the following reference values : 0% to 40%, not important; 30% to 60%, moderate; 50% to 90%, substantial ; and 75% to 100%, considerable [19].

Grading of the Evidence

The level of certainty of the evidence was verified from aspects related to the risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias by the GRADE tool (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) [23]. The evidence was classified as very low, low, moderate, and high.

Results

Search results

A total of 1,677 records was identified in the databases. After screening, 11 publications from 9 studies were included. After updating the search, among 319 records identified, 1 publication was included referring to 1 study (Supplementary Figure 1 e 2). No publication was included after manual search (Supplementary Table 4). The reasons for the exclusion of the publications evaluated in their entirety is given in the Supplementary Table 5. A total of 12 publications (10 studies) was included in this systematic review. The level of agreement among the researchers responsible for the selection of publications was 0.59. None of the requested data was provided.

A total of 5 experimental studies (2 randomized clinical trials and 3 non-randomized clinical trials) [7-9, 24,25] and 5 observational studies [13 – 17] was included. These studies comprise 10 publications on bleeding outcomes. Additional 2 publications exclusively evaluated the quality of life (Table 1) [26, 27]. The studies were conducted in 19 countries, (Supplementary Figure 3 and Supplementary Table 6). Four publications evaluated only PwHA without inhibitors [9,16,25,27], 4 evaluated only PwHA with inhibitors [7,8,14,26]

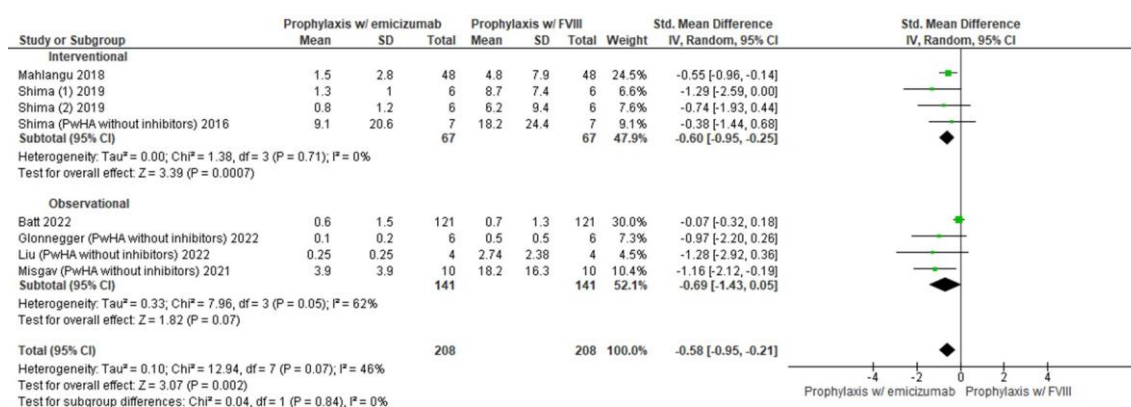
(OLDENBURG *et al.*, 2017, 2019; YOUNG *et al.*, 2019; ZHARKOV *et al.*, 2022), and 4 evaluated PwHA without and with inhibitors [13,15,17,24].

Bleed-related outcomes' results

Among the 10 publications reporting bleeding outcomes (Supplementary Table 7) [7-9,13-17,24,25], the ABR was estimated as the ratio between the number of bleeds and the duration of treatment multiplied by 365.25 in 2 publications [25,28] and by negative binomial regression models in 4 publications [7-9,14]. The method of estimating ABR was not described in the remaining publications [13 - 16].

Among PwHA without inhibitors (7 publications, n = 208) [9,13,15-17,25,28], emicizumab prophylaxis reduced ABR-all compared to FVIII prophylaxis (SMD -0.6 [95%IC -1.0 to -0.2], p-value = 0.0002; $I^2 = 46%$, p-value = 0.07) (Figure 1). In the subgroup analysis, the reduction in ABR-all during emicizumab prophylaxis, relative to FVIII prophylaxis, was demonstrated both in interventional (SMD -0.6 [95%CI -1.0 to -0.3]; p-value = 0.0007; $I^2 = 0%$, p-value = 0.71) [9,24,25] and observational studies (SMD -0.7 [95%CI -1.4 to 0.1], p-value = 0.07; $I^2 = 62%$, p-value = 0.05) [13,15,17] (Figure 1).

Figure 1 – Annualized bleeding rates for total treated bleeding events in people with hemophilia A without inhibitor



Shima (1): emicizumab 3 mg/kg, every two weeks.

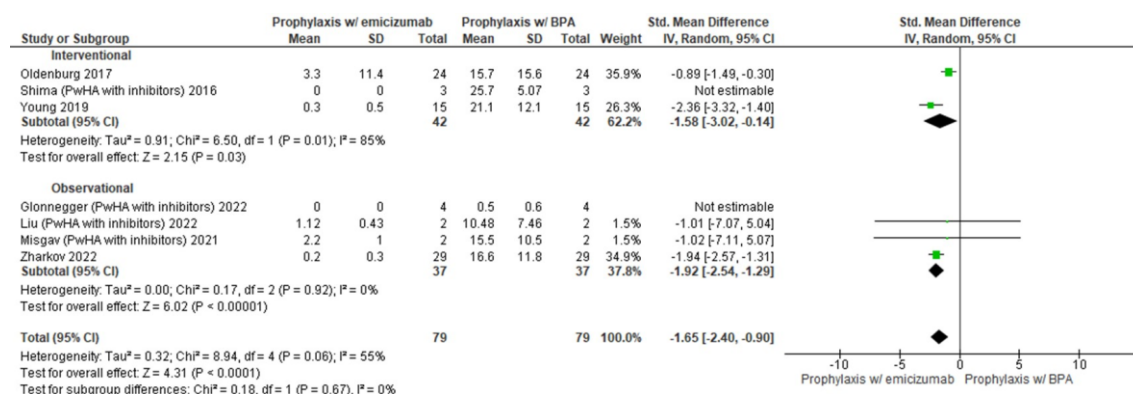
Shima (2): emicizumab 6 mg/kg, every four weeks.

Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Among PwHA without inhibitors, we also performed the meta-analysis for ABR-spo (3 publications, n = 131) [15 - 17] and ABR-tra (2 publications, n = 127) [15,16]. Prophylaxis with emicizumab, in relation to FVIII prophylaxis, reduced both ABR-spo (SMD -0.4 [95%CI -1.6 to 0.7], p-value = 0.45; $I^2 = 55%$, p-value = 0.14) (Supplementary Figure 4), as ABR-tra (SMD = -0.2 [95%CI -0.4 a 0.1], p-value = 0.18; $I^2 = 0%$, p-value = 0.58). (Supplementary Figure 5).

Among PwHA and inhibitors (7 publications, n = 79) [7,8,13-15,17,24], emicizumab prophylaxis reduced ABR-all compared to BPA prophylaxis (SMD -1.7 [95%CI -2.4 to -0.9], p-value < 0.00001; $I^2 = 55%$, p-value = 0.06) (Figure 2). In the subgroup analysis, the reduction in ABR-all during emicizumab prophylaxis, relative to BPA prophylaxis, was demonstrated both in interventional (SMD -1.6 [95%CI -3.0 to -0.1], p-value = 0.03; $I^2 = 85%$, p-value = 0.01) [7,8,24] as observational studies (SMD -1.9 [95%CI -2.5 to -1.3], p-value < 0.00001; $I^2 = 0%$, p-value = 0.92) [13-15,17] (Figure 2).

Figure 2 - Annualized bleeding rates for total treated bleeding events in people with hemophilia A with inhibitor

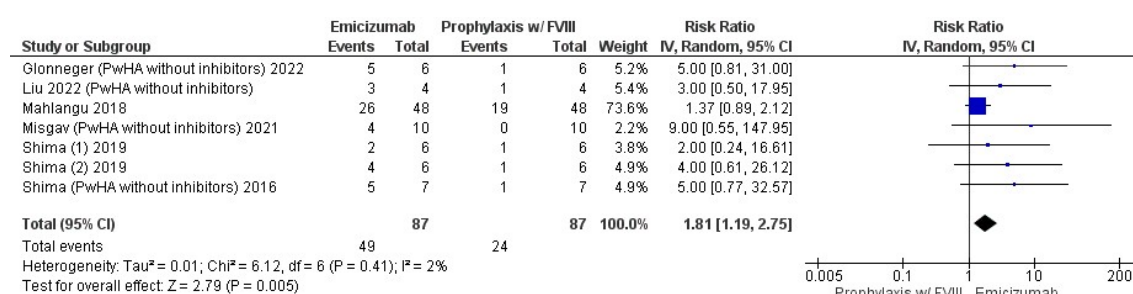


Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Although there were results specifically describing the effects of emicizumab prophylaxis on ABR-spo and ABR-tra, in relation to prophylaxis with BPA, it was not possible to measure the effect estimate, as there was no bleed during prophylaxis with emicizumab (Supplementary Figure 4 and 5).

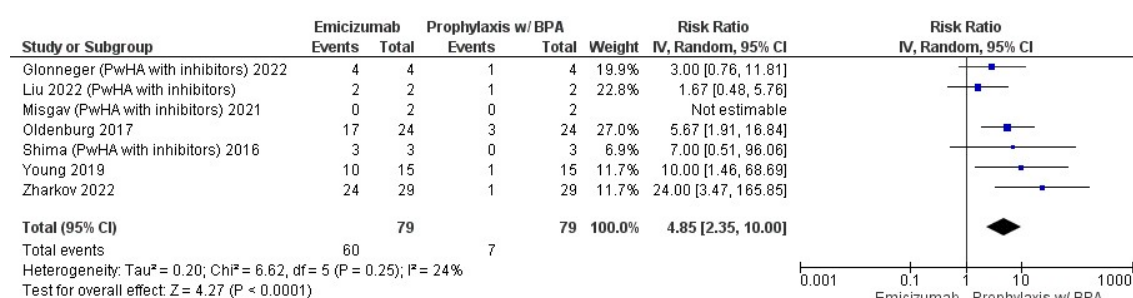
Emicizumab prophylaxis in PwHA without inhibitors was associated with an RR of 1.8 (95%CI 1.2 to 2.8, p-value = 0.005; I^2 = 2%, p-value = 0.41) of zero-bleed in relation to prophylaxis with FVIII (6 publications, n = 87) [9,13,15,17,24,25] (Figure 3). In PwHA and inhibitors (7 publications, n = 79) [7,8,13-15,17,24], emicizumab prophylaxis was associated with an RR of 4.9 (95%CI 2.4 to 10.0, p-value < 0,0001; I^2 = 24%, p-value = 0.25) of zero-bleed in relation to prophylaxis with BPA (Figure 4).

Figure 3 – Number of people with hemophilia A and zero bleed without inhibitors



Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Figure 4 - Number of people with hemophilia A and zero bleed with inhibitors



Legend: 95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Overall risks of bias ranged from moderate to severe for all ABR-related outcomes and for PwHA and zero bleed (Supplementary Figures 6 and 7).

Other outcomes' results

The meta-analysis of the outcome quality of life was not performed due to the use of different questionnaires (Haem-A-QoL, Haemo-QoL, and EQ-5D). However, individual results suggested that emicizumab prophylaxis improved the quality of life of PwHA compared to prior prophylaxes. This improvement occurred both in PwHA without and with inhibitors (Supplementary Table 8) [26,27].

The frequencies of treatment discontinuation and adverse events during prophylaxes with FVIII or BPA were not reported. Therefore, it was not possible to perform a comparative analysis between emicizumab prophylaxis and FVIII or BPA prophylaxes. Treatment discontinuations reported during emicizumab prophylaxis occurred in 1.9% of the PwHA ($n = 7/351$) and were associated with the occurrence of adverse events (Supplementary Table 9) [7,9,13-15,25,28]. A total of 8 publications reported the occurrence of 1,635 adverse events. Most of them were non-serious and 49 (3.0%) were classified as serious (Supplementary Table 10). The most frequent adverse event was an inflammatory reaction at the injection site. Thromboembolic events and thrombotic microangiopathy related to emicizumab prophylaxis were considered severe (5 events) [7]. One death was reported in a PwHA who received aPCC during emicizumab prophylaxis to treat rectal hemorrhages. This participant developed thrombotic microangiopathy that resolved before death. The described reason of death was related to the severity of the hemorrhage. There were no reports of development of inhibitors during emicizumab prophylaxis. Six publications ($n = 397$ people) evaluated the development of ADA [7-9,25,28]. Among 4 (1.0%) PwHA who developed ADA [8,12], emicizumab treatment was discontinued in 2 (0.5%).

Overall risk of bias was serious for quality of life outcome. For the remaining outcomes, overall risks of bias ranged from moderate to serious. (Supplementary Figures 8-12).

GRADE

The levels of certainty of the evidence for the bleed-related outcomes were very low, for the ABRs (ABR-all, ABR-spo, and ABR-tra), and low, for PwHA without and with inhibitors and zero bleed. The levels of certainty of the evidence for the remaining outcomes were very low (Table 2).

DISCUSSION

Since bleeds, mainly spontaneous, are the hallmark of hemophilia A and its complications (e.g., hemophilic arthropathy and mortality), prophylaxis is the mainstem of hemophilia A treatment [2]. This is the first systematic review to compare the efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis with FVIII and/or BPA prophylaxes in PwHA without or with inhibitors, respectively, with a paired-wised meta-analysis. The estimated effect obtained from the meta-analyses demonstrated the capacity of emicizumab prophylaxis to prevent bleeds. Emicizumab prophylaxis also demonstrated an adequate safety profile, with low frequencies of serious adverse events.

Individualized publications demonstrated emicizumab prophylaxis was associated with low ABR for both PwHA without and with inhibitors. For the first group, efficacy/effectiveness of FVIII prophylaxis is high among interventional studies, demonstrating 61.4% of PwHA achieve zero bleed [29,30]. However, in a real-world setting, emicizumab prophylaxis effectiveness seems to be lower. These differences may be due to methodological disparities and the lack of evaluation of other factors associated with bleeding events, such as physical activities and adherence to treatment. In our analysis, we showed that emicizumab prophylaxis was superior to FVIII prophylaxis.

ABP prophylaxis for PwHA with inhibitors seems to be less effective than FVIII prophylaxis for PwHA without inhibitors [29,31,32]. As a result, PwHA with inhibitors are prone to worse outcomes than PwHA without inhibitors. Since emicizumab mechanism of action is not impaired by the presence of inhibitors [33], its effect is assumed to be similar for PwHA without and with inhibitors. As a result, we expected in advance that the prophylactic effect of emicizumab would be more pronounced when compared with BPA prophylaxis than with FVIII prophylaxis. Such easily-perceived protective effect of emicizumab against bleeds in PwHA with inhibitors was endorsed by the World Federation of Haemophilia (WFH) guideline that recommended the former over the latter (recommendation 8.3.13) [2]. Nevertheless, for PwHA without inhibitors, both emicizumab and FVIII prophylaxes were similarly recommended. Our findings support the superiority of emicizumab over FVIII as a prophylactic product for PwHA without inhibitors.

However, we found limitations in the publications included in our analysis that affected the certainty of the described prophylactic effect of emicizumab against bleeds in PwHA. There were no concurrent comparative study designs. While some studies prospectively followed the participants during emicizumab prophylaxis, the periods related to FVIII or BPA prophylaxes were retrospectively evaluated. Such methodology has a non-negligible risk of bias because data may have been missed during the retrospective evaluation [34]. For the bleeding episodes, for example, it is conceived that the calculation of ABR may correct the divergences between the follow-up times of retrospective and prospective periods, but experts have noticed that longer follow-up tended to register a higher number of bleed [35]. In addition, some studies did not aim to compare ABR-all for FVIII and/or BPA prophylaxes with emicizumab prophylaxis, although this data was evaluated [13,17,24,25]. Finally, due to the rare nature of HA, the studies were composed of small populations, with heterogenous musculoskeletal health and activity performance that were not evaluated. Since both are determinants of bleeding events [36], they might have influenced the ABR. However, the results were not adjusted for these variables.

The study designs also impacted the comparisons of adverse events between prophylaxes. Meanwhile, we recognize that the studies aimed to identify adverse events related to emicizumab while comparing, for example, ABR-all. The occurrence of thrombotic events, including the report of thrombotic microangiopathy for the first time among PwHA [37,38] was attributed to the provision of high concentrations of substrate (factors IXa and X) when aPCC was administered during emicizumab prophylaxis [39]. Avoidance of aPCC over recombinant activated factor VII (rFVIIa) and, when required, the prescription of lower doses of aPCC reduced the notification of association-related thromboses [7,40,41]. However, there is a report of an acute myocardial infarction in a PwHA with inhibitors who received episodic rFVIIa while he was on emicizumab prophylaxis [42]. For this reason, the WFH guidelines highlight that the association of emicizumab with any BPA has a thrombotic risk, although the risk is higher when aPCC is used [2].

Finally, the development of ADA is a rare event [43]. ADA is usually transient and non-neutralizing. Even when ADA is a neutralizing antibody, the hemostatic effect

remains at an adequate level to avoid bleeding. As we described, only a few PwHA discontinue emicizumab prophylaxis due to the neutralizing effect of an ADA.

As a strength, this systematic review has a high methodological quality, assessed by AMSTAR-2 [44]. The inclusion of ABR-all values in the meta-analysis estimated by different methodologies is a limitation of this work. However, we determined some parameters in the meta-analysis to reduce the effect of this heterogeneity, such as SMD and the use of random effect model [19].

Currently, the development of new therapies for HA is based on alternatives that do not involve FVIII replacement [45]. In this context, emicizumab is the first registered FVIII-mimicking bi-specific antibody. Prophylaxis with emicizumab represents a change in the treatment of HA due to its subcutaneous administration and non-interference at inhibitors [46]. Other similar FVIII-mimicking antibodies with enhanced hemostatic activity are under research, such as Mim8 and NXT007 [47,48].

The evidence presented in this systematic review suggests that emicizumab prophylaxis reduces bleeding episodes in PwHA without or with inhibitors more effectively than prophylaxes with FVIII or BPA, respectively. Despite previous reports of serious adverse events, currently emicizumab prophylaxis seems to have a safer profile. Nonetheless, such evidence has limitations that imply uncertainties about the extent of the effect of emicizumab.

REFERENCES

- [1] Seaman CD, Xavier F, Ragni M V. Hemophilia A (factor VIII deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 31];35:1117–1129. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985882100085X>.
- [2] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 1];26:1–158. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>.
- [3] Mancuso ME, Bidlingmaier C, Mahlangu JN, et al. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication

from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 13];16:2106–2110. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622023972>.

[4] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 12];12:1935–1939. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622040867>.

[5] Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 16];124:3365–3372.

Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/124/23/3365/33468/Toward-optimal-therapy-for-inhibitors-in>.

[6] 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 [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 9];127:1633–1641. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/127/13/1633/34778/A-firstinhuman-phase-1-study-of-ACE910-a-novel>.

[7] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809–818.

**First publication of a clinical trial assessing the efficacy of emicizumab in PwHA with inhibitors

[8] Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors.

Blood [Internet]. 2019;134:2127–2138. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-openlabel-phase-3-study-of>.

** First publication of a clinical trial assessing the efficacy of emicizumab in children with HA with inhibitors

[9] Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* [Internet].

2018;379:811–822. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803550>.

**First publication of a clinical trial assessing the efficacy of emicizumab in PwHA without inhibitors

- [10] Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2019;6:e295–e305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302619300547>.
- [11] Yang R, Wang S, Wang X, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2022;6:e12670. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12670>.
- [12] Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2023;10:e168–e177. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00377-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00377-5).
- [13] Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia* [Internet]. 2021;27:253–260. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14261>.
- [14] Zharkov PA, Voronin KA, Andreeva TA, et al. Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting. *Pediatr Hematol Immunopathol* [Internet]. 2022;21:66–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71>.
- [15] Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, et al. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to emicizumab. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022;22:487. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03546-1>.
- [16] Batt K, Schultz BG, Caicedo J, et al. A real-world study comparing pre-post billed annualized bleed rates and total cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia A switching from FVIII prophylaxis to emicizumab. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2022; Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2022.2105072>.
- [17] Liu G, Huang K, Li G, et al. Real-world experience of emicizumab prophylaxis in young children with hemophilia A: retrospective data from China. *Front Pediatr* [Internet]. 2022;10:1–7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.992267/full>.

- [18] Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;n160. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n160>.
- [19] Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) [Internet]. Cochrane; 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
- [20] Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Published by : International Biometric Society Stable URL : <https://www.jstor.org/stable/2529310>. 1977;33:159–174.
- [21] Rohatgi A. *WebPlotDigitizer* [Internet]. Pacifica, California, USA; 2022. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>.
- [22] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016;355:i4919. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>.
- [23] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction — GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 30];64:383–394. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435610003306>.
- [24] Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII–mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374:2044–2053. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511769>.
- [25] Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25:979–987.
- [26] Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia* [Internet]. 2019;25:33–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13618>.
- [27] Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with

- haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia* [Internet]. 2021;27:854–865. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14363>.
- [28] Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2044–2053.
- [29] Mannucci PM, Kessler CM, Germini F, et al. Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. *Haemophilia* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 10]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14803>.
- [30] Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, et al. Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014201>.
- [31] Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, et al. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 10];2020. Available from: www.cochranelibrary.com.
- [32] López-Fernández MF, Roca CA, Álvarez-Román MT, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* [Internet]. 2016;115:872–895. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH15-07-0568>.
- [33] Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity) Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Func. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 4];8:57479. Available from: www.plosone.org.
- [34] Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, et al. Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 10];113:c214–c217. Available from: www.karger.com.
- [35] Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Thabane L, et al. A systematic review of definitions and reporting of bleeding outcome measures in haemophilia.

Haemophilia [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 7];21:731–735. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.12750>.

[36] Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 10];20:607–615. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.12438>.

[37] Aledort LM. Deaths associated with emicizumab in patients with hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 4];381:1878–1879. Available from: <https://www.roche.com/dam/jcr:95d71790-eb20-436e-972d-044b1e979120/en/irp190725-a.pdf>.

[38] Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1269–1272.

[39] Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1580–1591.

[40] Linari S, Castaman G. Concomitant Use of rFVIIa and Emicizumab in People with Hemophilia A with Inhibitors: Current Perspectives and Emerging Clinical Evidence. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2020;Volume 16:461–469. Available from: <https://www.dovepress.com/concomitant-use-of-rfvii-a-and-emicizumab-in-people-with-hemophilia-a-w-peer-reviewed-article-TCRM>.

[41] Kizilocak H, Marquez-Casas E, Malvar J, et al. Safety of FEIBA and emicizumab (SAFE): Dose escalation study evaluating the safety of in vivo administration of activated prothrombin complex concentrate in haemophilia A patients on emicizumab. *Haemophilia* [Internet]. 2023;29:100–105. Available from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019757554&from=export>.

[42] Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and Pulmonary Embolism in a Hemophilia A Patient Receiving Emicizumab and recombinant Activated Factor VII. *Haemophilia* [Internet]. 2020;26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13871>.

[43] Schmitt C, Emrich T, Chebon S, et al. Low immunogenicity of emicizumab in persons with haemophilia A. *Haemophilia* [Internet]. 2021;27:984–992. Available from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013612948&from=export>.

[44] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.

[45] Gogia P, Tarantino M, Schramm W, et al. New directions to develop therapies for people with hemophilia. *Expert Rev Hematol* [Internet].

2023;16:417–433. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2023.2184341>.

[46] Blair HA. Emicizumab : A Review in Haemophilia A. *Drugs* [Internet].

2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2>.

[47] Teranishi Y, Soeda T, Koga H, et al. New factor VIII function-mimetic bispecific antibodies engineered from emicizumab for further improving the treatment of hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 6];4:579. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/new-factor-viii-function-mimetic-bispecific-antibodies-engineered-from-emicizumab-for-further-improving-the-treatment-of-hemophilia-a/>.

[48] Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, et al. A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. 2021 [cited 2023 Jun 5]; Available from:

[http://ashpublications.org/blood/article-](http://ashpublications.org/blood/article-pdf/138/14/1258/1827162/bloodbld2020010331.pdf)

[pdf/138/14/1258/1827162/bloodbld2020010331.pdf](http://ashpublications.org/blood/article-pdf/138/14/1258/1827162/bloodbld2020010331.pdf).

Anexo B: Material suplementar do artigo

Supplementary Table 1 – Prisma checklist

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|--|---------------------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review. | p.2 |
| ABSTRACT | | | |
| Abstract | 2 | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist. | p.4 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge. | p.6-7 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses. | p.7 |
| METHODS | | | |
| Eligibility criteria | 5 | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses. | p.7-8 |
| Information sources | 6 | Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted. | p.7 |
| Search strategy | 7 | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used. | p.7-8 |
| Selection process | 8 | Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | p.8 |
| Data collection process | 9 | Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process. | p.9 |
| Data items | 10a | List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect. | p.9-10 |
| | 10b | List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information. | p.10-11 |
| Study risk of bias assessment | 11 | Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | p.10 |
| Effect measures | 12 | Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results. | p.10-11 |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|--|---------------------------------|
| Synthesis methods | 13a | Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)). | p.10-11 |
| | 13b | Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions. | p.10-11 |
| | 13c | Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses. | p.10-11 |
| | 13d | Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used. | p.10-11 |
| | 13e | Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression). | p.11 |
| | 13f | Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results. | NA |
| Reporting bias assessment | 14 | Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases). | p.8 |
| Certainty assessment | 15 | Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome. | p.11 |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 16a | Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram. | p.11 |
| | 16b | Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded. | p.12 |
| Study characteristics | 17 | Cite each included study and present its characteristics. | p.12 |
| Risk of bias in studies | 18 | Present assessments of risk of bias for each included study. | p.14-15 |
| Results of individual studies | 19 | For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots. | p.12-15 |
| Results of syntheses | 20a | For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies. | p.14-15 |
| | 20b | Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect. | p.12-14 |
| | 20c | Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results. | p.12-11 |
| | 20d | Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results. | NA |
| Reporting biases | 21 | Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed. | p.11 |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|--|--------|--|---------------------------------|
| Certainty of evidence | 22 | Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed. | p.15 |
| DISCUSSION | | | |
| Discussion | 23a | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. | p.15-19 |
| | 23b | Discuss any limitations of the evidence included in the review. | p.17 |
| | 23c | Discuss any limitations of the review processes used. | p.18 |
| | 23d | Discuss implications of the results for practice, policy, and future research. | p.16,18 and 19 |
| OTHER INFORMATION | | | |
| Registration and protocol | 24a | Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered. | p.7 |
| | 24b | Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared. | p.7 |
| | 24c | Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol. | NA |
| Support | 25 | Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review. | NA |
| Competing interests | 26 | Declare any competing interests of review authors. | p.3 |
| Availability of data, code and other materials | 27 | Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review. | p.3 |

NA: not applicable

Supplementary Table 2 – PICOS question

| | |
|---|---|
| Question: Is prophylaxis with emicizumab effective and safe, when compared to prophylaxes with FVIII or BPA, in PwHA without and with inhibitor, respectively? | |
| P (population) | People with hemophilia A without or with inhibitors. |
| I (intervention) | Prophylaxis with emicizumab. |
| C (comparator) | Prophylaxes with FVIII or bypassing agents. |
| O (outcomes) | Bleeding rates, quality of life, treatment discontinuation, adverse events, inhibitor and antidrug antibody developments. |
| S (types of studies) | Randomized clinical trials, non-randomized clinical trials, prospective and retrospective cohorts, and cross-sectional studies. |

FVIII: factor VIII

Supplementary Table 3 – Search strategy according to the database

| Database | Strategy | Result (Aug/26/2022) | Result (Mar/16/2023) |
|------------------|--|-------------------------|-------------------------|
| PUBMED | ((((((((((((((((((((Hemophilia A[MeSH Terms]) OR (Hemophilia A)) OR (Hemophilia As)) OR (Hemophilia, Classic)) OR (Hemophilia)) OR (Hemophilia A, Congenital)) OR (Congenital Hemophilia A)) OR (Congenital Hemophilia As)) OR (Hemophilia As, Congenital)) OR (Classic Hemophilia)) OR (Classic Hemophilias)) OR (Hemophilias, Classic)) OR (Haemophilia)) OR (Autosomal Hemophilia A)) OR (As, Autosomal Hemophilia)) OR (Autosomal Hemophilia As)) OR (Hemophilia A, Autosomal)) OR (Hemophilia As, Autosomal)) OR (Factor VIII Deficiency)) OR (Factor 8 Deficiency, Congenital)) OR (Factor VIII Deficiency, Congenital)) OR (Deficiency, Factor VIII) AND (((("emicizumab"[Supplementary Concept]) OR (Emicizumab)) OR (emicizumab-kxwh)) OR (HemLibra)) OR (ACE910)) OR (ACE-910) | 435 | 84 |
| EMBASE | 'hemophilia a'/exp AND ('emicizumab'/exp OR 'emicizumab kxwh' OR (('emicizumab'/exp OR emicizumab) AND kxwh) OR 'hemLibra'/exp OR hemLibra OR 'ace 910'/exp OR 'ace 910' OR (('ace'/exp OR ace) AND 910)) AND [embase]/lim | 1169 | 232 |
| Cochrane Central | ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees #2 Hemophilia A | 72 | 0 |

| | | | |
|--------|---|------|-----|
| | #3 Congenital Hemophilia A #4 Hemophilia A, Congenital #5 Autosomal Hemophilia A #6 Hemophilia A, Autosomal #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 emicizumab #9 emicizumab-kxwh #10 HemLibra #11 ACE910 #12 ACE-910 #13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #7 AND #13 | | |
| LILACS | ((mh:(Hemofilia A)) OR (Hemofilia) OR (Deficiência do Fator VIII)) AND ((emicizumab) OR (emicizumab-kxwh) OR (HemLibra) OR (ACE910) OR (ACE-910)) | 1 | 3 |
| CRD | 1 MeSH DESCRIPTOR Hemophilia A EXPLODE ALL TREES 2 (Hemophilia A) 3 (Hemophilia As) 4 (Hemophilia) 5 (Haemophilia) 6 (Factor VIII Deficiency) 7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 8 (emicizumab) 9 (emicizumab-kxwh) 10 (Hemlibra) 11 (ACE910) 12 (ACE910) 13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 14 #7 AND #13 | 0 | 0 |
| | TOTAL | 1677 | 319 |

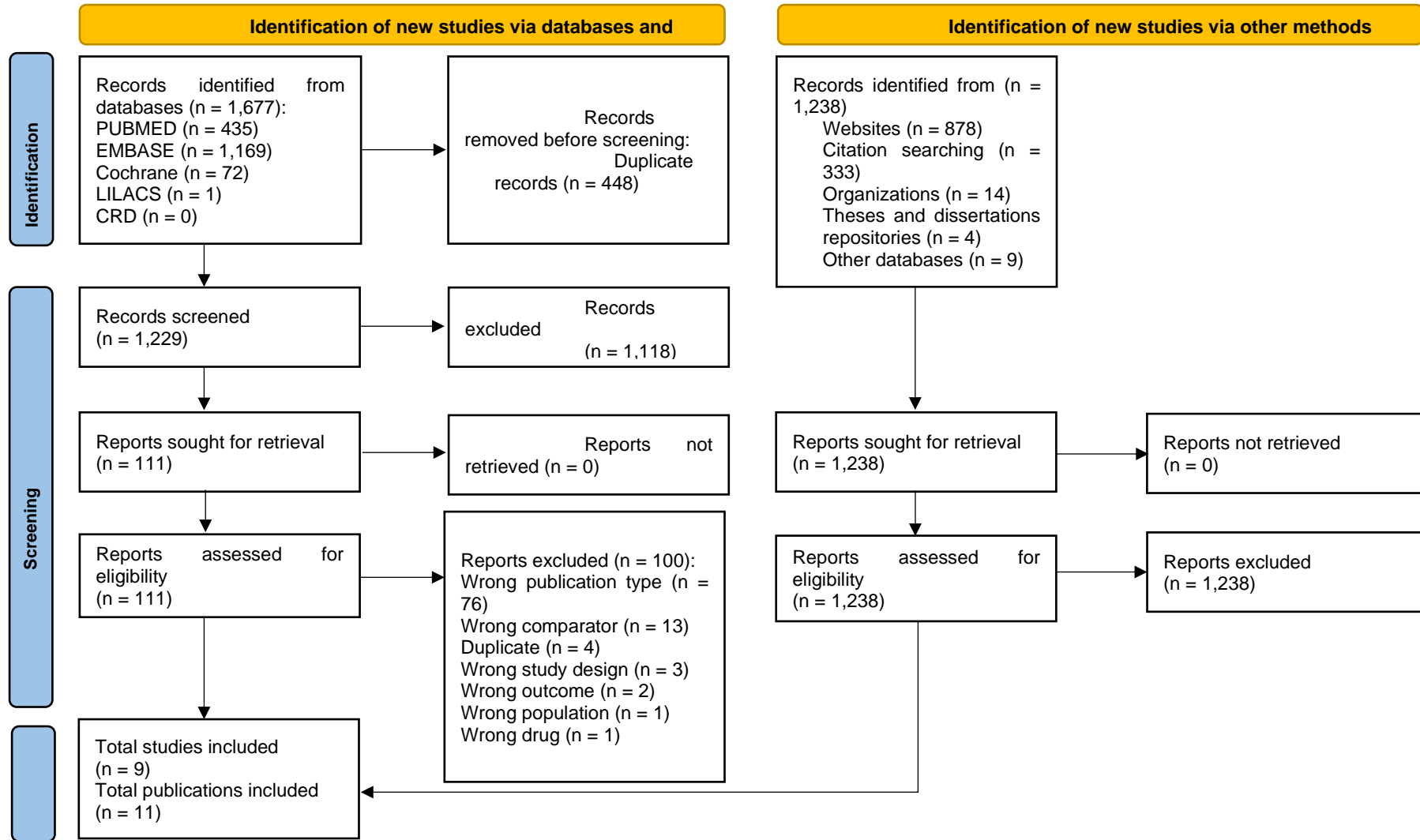
PUBMED: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; EMBASE: Excerpta Medical database; LILACS: Latin American and Caribbean Health Science Literature; CRD: Centre for Reviews and Dissemination.

Supplementary Table 4 – Search in other sources

| Thesis and dissertation repositories (Search term = "emicizumab") | Results – Aug/26/2022 | Inclusions | Results – Mar/16/2023 | Inclusions |
|---|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Digital Library of Theses and Dissertations of the University of São Paulo | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Catalogue of Theses and Dissertations of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Digital Library of Theses and Dissertations of the Federal University of Minas Gerais | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Networked Digital Library of Theses and Dissertations (NDLTD) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open Access Theses and Dissertations (OATD) | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Organizations (Search term = "emicizumab") | | | | |
| World Federation of Hemophilia | 11 | 0 | 3 | 0 |
| Brazilian Association of Hematology and Hemotherapy and Cell Therapy | 3 | 0 | 0 | 0 |
| WHO Library Database | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Websites of journals with publications related to hemophilia A (Search term = "emicizumab") | | | | |
| Haemophilia | 254 | 0 | 56 | 0 |
| Blood | 266 | 0 | 63 | 0 |
| Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis | 40 | 0 | 14 | 0 |
| Hamostaseologie | 79 | 0 | 41 | 0 |
| Journal of Thrombosis and Haemostasis | 77 | 0 | 3 | 0 |
| British Journal of Haematology | 33 | 0 | 3 | 0 |
| Blood Transfusion | 4 | 0 | 1 | 0 |
| The Japanese Journal of Clinical Hematology | 24 | 0 | 4 | 0 |
| Haematologica | 3 | 0 | 0 | 0 |

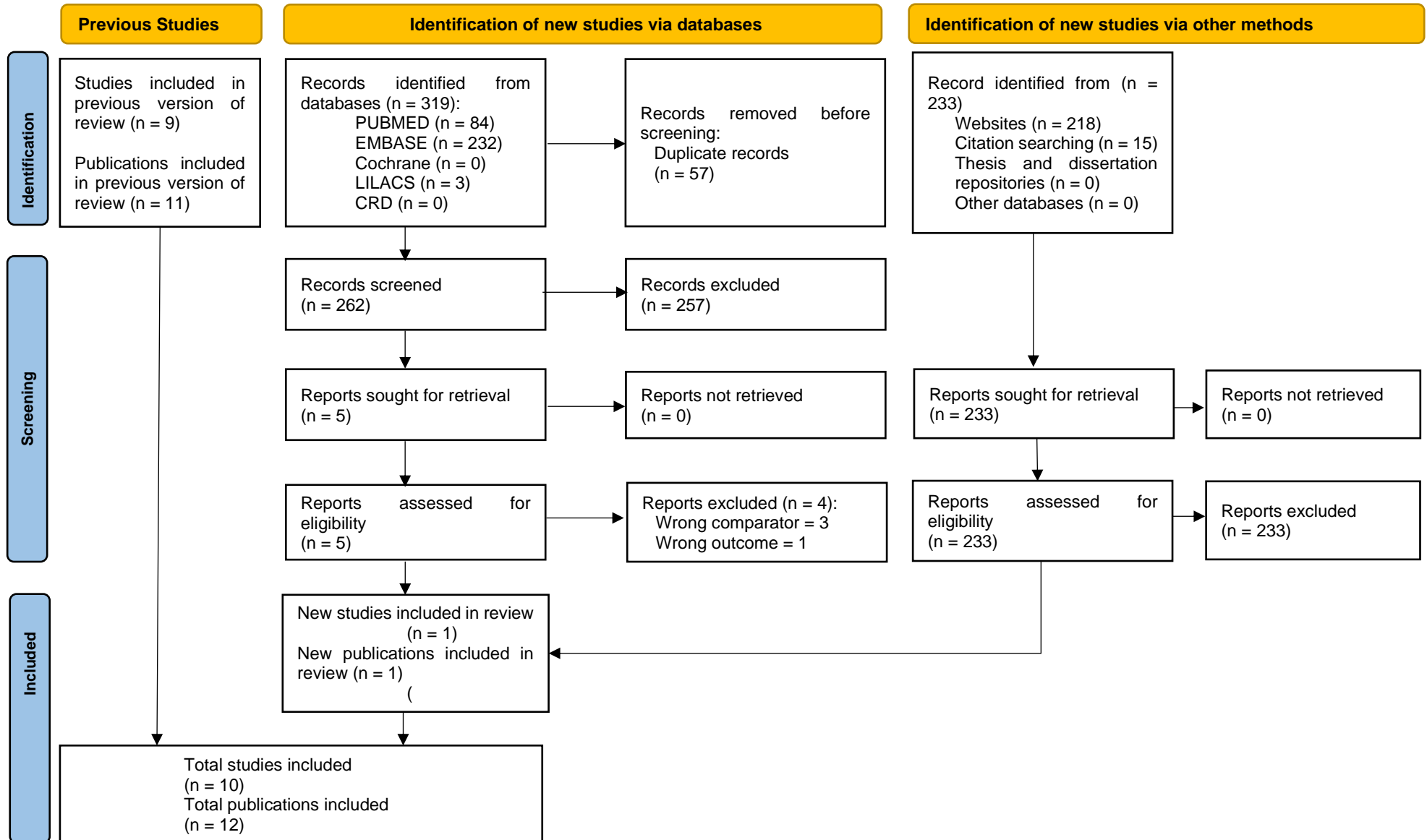
| | | | | |
|---|-------------|----------|------------|----------|
| Pediatric Blood and Cancer | 18 | 0 | 2 | 0 |
| Expert Review of Hematology | 26 | 0 | 10 | 0 |
| International Journal of Hematology | 13 | 0 | 3 | 0 |
| Transfusion and Apheresis Science | 18 | 0 | 0 | 0 |
| American Journal of Hematology | 9 | 0 | 1 | 0 |
| Therapeutic Advances in Hematology | 14 | 0 | 14 | 0 |
| Citation search (first author and year of publication) | | | | |
| Shima <i>et al.</i> (2016) (SHIMA <i>et al.</i> , 2016a) | 29 | 0 | - | - |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) (OLDENBURG <i>et al.</i> , 2017) | 20 | 0 | - | - |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) (MAHLANGU <i>et al.</i> , 2018) | 31 | 0 | - | - |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) (OLDENBURG <i>et al.</i> , 2019) | 43 | 0 | - | - |
| Shima <i>et al.</i> (2019) (SHIMA <i>et al.</i> , 2019) | 19 | 0 | - | - |
| Young <i>et al.</i> (2019) (YOUNG <i>et al.</i> , 2019) | 35 | 0 | - | - |
| Misgav <i>et al.</i> (2021) (MISGAV <i>et al.</i> , 2021) | 30 | 0 | - | - |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) (SKINNER <i>et al.</i> , 2021) | 39 | 0 | - | - |
| Zharkov <i>et al.</i> (2022) (ZHARKOV <i>et al.</i> , 2022) | 26 | 0 | - | - |
| Batt <i>et al.</i> (2022) (BATT, K <i>et al.</i> , 2022) | 38 | 0 | - | - |
| Glonnegger <i>et al.</i> (2022) (GLONNEGGER <i>et al.</i> , 2022) | 23 | 0 | - | - |
| Liu <i>et al.</i> (2022) (LIU <i>et al.</i> , 2022) | - | - | 15 | 0 |
| Other literature databases (Search term = "emicizumab") | | | | |
| Open Grey | 0 | 0 | 0 | 0 |
| medRxiv | 3 | 0 | 0 | 0 |
| bioRxiv | 6 | 0 | 0 | 0 |
| ProQuest | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 1238 | 0 | 233 | 0 |

Supplementary Figure 1 – Flowchart of publications included in the systematic review (Aug/26/2022)



CRD: Centre for Reviews and Dissemination; EMBASE: Excerpta Medical database; LILACS: Latin American and Caribbean Health Science Literature; PUBMED: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Supplementary Figure 2 – Flowchart of publications included in the systematic review after the search update in Mar/16/2023



CRD: Centre for Reviews and Dissemination; EMBASE: Excerpta Medical database; LILACS: Latin American and Caribbean Health Science Literature; PUBMED: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Supplementary Table 5 – Reason for exclusion of publications

| Title | First author (Year of publication) | Reason |
|---|---------------------------------------|------------------|
| The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study | Oldenburg <i>et al.</i> (2018) | Duplicate |
| Factor VIII use in the treatment of breakthrough bleeds in persons with haemophilia a without inhibitors on emicizumab prophylaxis: The phase III HAVEN 3 study experience | Callaghan <i>et al.</i> (2020) | Duplicate |
| Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study. | Cohen <i>et al.</i> (2021) | Duplicate |
| A retrospective study of the impact of switching patients with haemophilia a to rurioctocog alfa pegol or emicizumab in US practice | Sun <i>et al.</i> (2021) | Duplicate |
| Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey | Krumb <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |
| Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients | Nakajima <i>et al.</i> (2022) | Wrong comparator |
| Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia a patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review | Hassan <i>et al.</i> (2022) | Wrong comparator |
| Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY) | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2022) | Wrong comparator |
| Emicizumab prophylaxis in haemophilia A with inhibitors: Three years follow-up from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) | Wall <i>et al.</i> (2023) | Wrong comparator |
| Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors | Ebbert <i>et al.</i> (2020) | Wrong comparator |
| Real-world experience on the tolerability and safety of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with severe haemophilia A with and without FVIII inhibitors | Fletcher <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |

| | | |
|--|------------------------------------|------------------|
| Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report | Warren <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |
| Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia A patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review | Hassan <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |
| Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring | Barg <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |
| Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data | Barg <i>et al.</i> (2020) | Wrong comparator |
| Emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study | Cohen <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |
| Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—Results from the HAVEN 2 study | Mancuso <i>et al.</i> (2020) | Wrong comparator |
| Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures | McCary <i>et al.</i> (2020) | Wrong comparator |
| Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study | Pipe <i>et al.</i> (2019) | Wrong comparator |
| Initial experience of emicizumab prophylaxis in children with inhibitor positive severe hemophilia A from a single center in India | Radhakrishnan <i>et al.</i> (2021) | Wrong comparator |
| A retrospective study of the impact of switching patients with haemophilia a to rurioctocog alfa pegol or emicizumab in US practice | Sun <i>et al.</i> (2021) | Wrong drug |
| Immune tolerance induction in the era of emicizumab - still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors? | Holstein <i>et al.</i> (2022) | Wrong outcome |
| Real-world study of rurioctocog alfa pegol and emicizumab in US clinical practice among patients with hemophilia A | Sun <i>et al.</i> (2022) | Wrong outcome |
| Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study | Negirer <i>et al.</i> (2023) | Wrong outcome |
| Emicizumab in tolerized patients with hemophilia A with inhibitors: A single-institution pediatric cohort assessing inhibitor status | Batsuli <i>et al.</i> (2021) | Wrong population |

| | | |
|---|---|------------------------|
| Real-world data about bleeding outcomes and joint health of paediatric severe haemophilia A patients on emicizumab prophylaxis | Hassan <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with hemophilia a previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: Updated analyses from the haven 1 study | Mancuso <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |
| Emicizumab prophylaxis administered once-weekly or every two weeks provides effective bleed prevention in persons with hemophilia A (PwHA) without Inhibitors-results from the phase III HAVEN 3 study | Oldenburg <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Use of bypassing agents prior to and post bypassing agent dosing guidance during emicizumab prophylaxis: Analyses from the haven 1 study | Callaghan <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |
| Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI) | Chugai Pharmaceutical Co., Ltd (sponsor) (2017) | Wrong publication type |
| Preference for emicizumab over prior factor treatments: Results from the haven 3 and haven 4 studies | Jimenez-Yuste <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |
| Real world efficacy of emicizumab in haemophilia a with inhibitors: A report from the UK national haemophilia database | Wall <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Real-World Experience Using Emicizumab Prophylaxis for Hemophilia a: Single-Center Experience | Vagrecha <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Emicizumab prophylaxis improves long-term physical health scores in persons with haemophilia A (PWHA) with and without inhibitors: update from the haven 3 and haven 4 studies | Skinner <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of emicizumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with haemophilia A with inhibitors (PwHAwI): Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 1) | Oldenburg <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |
| A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in persons with hemophilia A in the Asia-pacific region (HAVEN 5) | Wang <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |

| | | |
|--|---|------------------------|
| A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors | F. Hoffmann-La Roche Ltd (sponsor) (2016) | Wrong publication type |
| Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with haemophilia a previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: Updated analyses from the haven 1 study | Mancuso <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |
| A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors | F. Hoffmann-La Roche Ltd (sponsor) (2015) | Wrong publication type |
| Factor VIII use in the treatment of breakthrough bleeds in hemophilia A patients without inhibitors on emicizumab prophylaxis: the phase 3 haven 3 study experience | Callaghan <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Design of an international investigator-initiated study on MODern Treatment of Inhibitor-positive pATiEnts with haemophilia A (MOTIVATE). | Ettingshausen <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Emicizumab Prophylaxis in Persons with Mild or Moderate Hemophilia A: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 6 Study | Négrier <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Emicizumab Outcomes in Hemophilia A Using Real-World Data from the Canadian Hemophilia Bleeding Disorder Registry | Poon <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Use of Emicizumab in Patients with Hemophilia A with and without Inhibitors: A Single Center Experience | Giuffrida <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Hikoboshi Study: Remaining Burden and Current Medical Care Status of Patients with Congenital Hemophilia a: A Study Using Two Japanese Medical Information Databases | Nagao <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Global Coagulation Potentials and Breakthrough Bleeds in Emicizumab-Treated Hemophilia a Patients Were Similar to Mild Hemophilia a Patients | Nakajima <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| A single-arm, multicentre, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of prophylactic emicizumab in persons with haemophilia A (PWHA) with FVIII inhibitors (STASEY): Interim analysis results | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of emicizumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with hemophilia a with inhibitors (PwHAwl): Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 1) | Oldenburg <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |

| | | |
|--|---|------------------------|
| Prospective Controlled Monitoring of Hemlibra Prophylaxis Initiation in a Large Cohort of Hemophilia A Patients- Real World Data | Barg <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Emicizumab, beyond annualized bleeding rates: Real world joint health and physical activity data | Warren <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Rurioctocog alfa pegol PK-tailored prophylaxis may reduce bleed risk during physical activities vs emicizumab: Microsimulation with individual patient data from the propel phase 3 trial | Sun <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Decreased annual bleeding rate in paediatric patients with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab vs bypassing agents experience at the national institute of pediatrics, Mexico City, Mexico | Nunez Toscano <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of once-weekly prophylactic (Px) emicizumab (ACE910) in pediatric (< 12 years) persons with hemophilia A with inhibitors (PwHAWI): Interim analysis of single-arm, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 2) | Young <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |
| Analysis of Hemophilia A Outcomes and Treatment Patterns Using Real-World Data from the Canadian Hemophilia Bleeding Disorder Registry | Lee <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: Real-world data of 17 patients from 4 portuguese hemophilia treatment centers | Catarino <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Emicizumab therapy for infants and young pediatric patients-a single center experience | Barg <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Improved prophylaxis adherence after switching to emicizumab: Real-world data from a single center | Buckner <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Use of emicizumab prophylaxis in adult and pediatric hemophilia A patients with and without inhibitors: Single center experience | Montanez <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Motivate: Modern treatment of inhibitor-positive patients with hemophilia A-an international observational study | Escuriola-Ettinghausen <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Clinico-epidemiological profile of patients with inhibitor positive hemophilia from a referral center in North India | Tiwari <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| A bleed suppression efficacy of emicizumab in patients with hemophilia A whose therapies switched from conventional prophylaxis | Fujii <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |

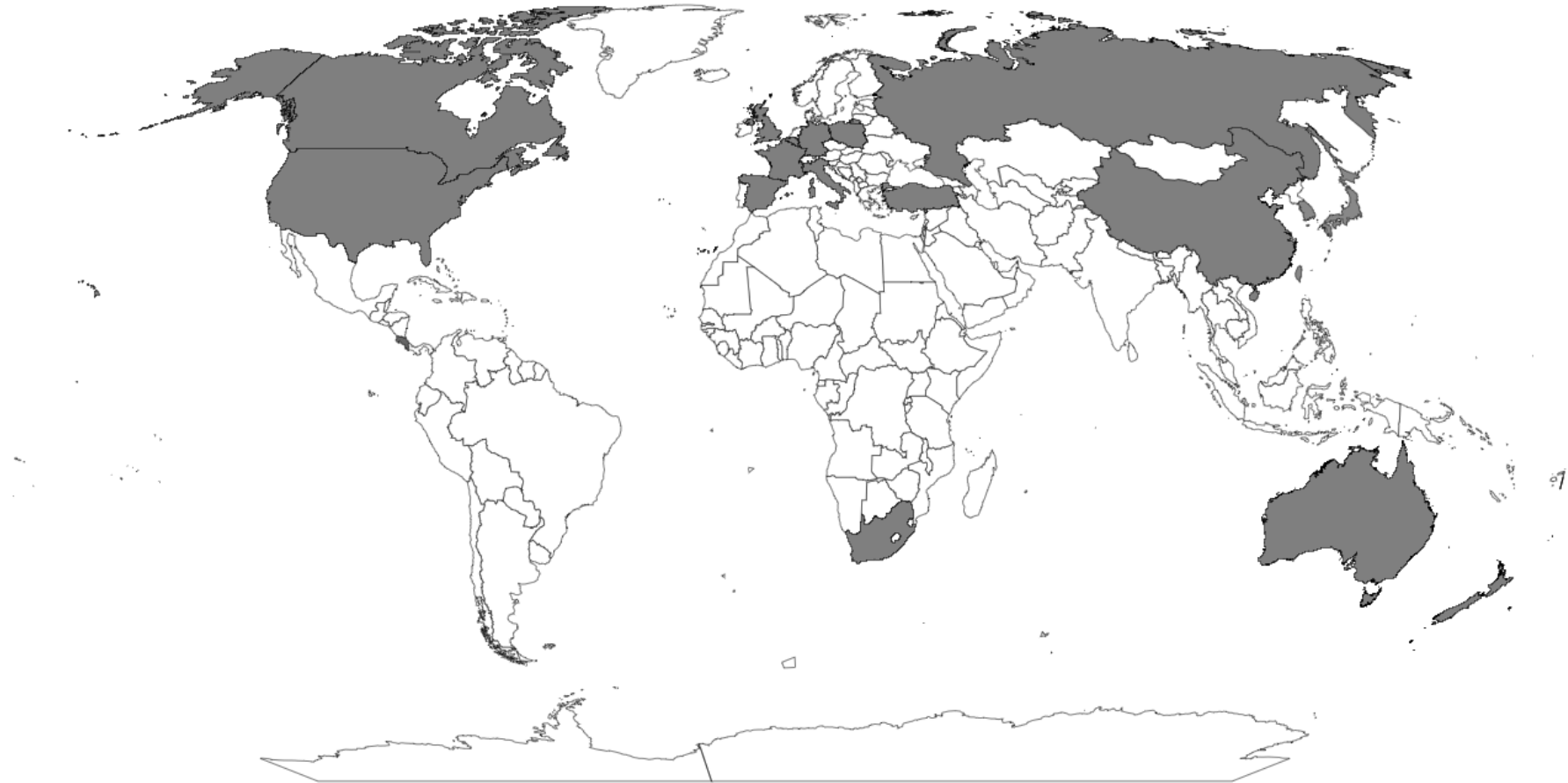
| | | |
|---|--|------------------------|
| Treatment patterns and clinical outcomes among patients with hemophilia A treated with factor VIII replacement therapies and nonfactor therapy: An assessment of us realworld data | Adeyemi <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Individualized prophylaxis in a hemophilia Portuguese center in 2019 - Prophylaxis paradigm shift with novel factor and non-factor therapies | Catarino <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Single center experience on safety and tolerability of emicizumab in the paediatric population with severe haemophilia A | Hassan <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Hemlibra treatment in pediatric hemophilia A patients-real world data of safety and uptake in the PedNet cohorts | Kenet <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Emicizumab treatment in pediatric patients with hemophilia a without inhibitors: A single-institution study | Mori <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| HAVEN 2 updated analysis: Multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia a with inhibitors | Young <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |
| HAVEN 2: Emicizumab prophylaxis for children with haemophilia a with FVIII inhibitors | Young <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Patterns and Predictors of Emicizumab Adherence in People with Hemophilia | Li <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| HAVEN 2 updated analysis: Multicentre, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with haemophilia a with inhibitors | Young <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |
| Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: Preliminary data on 7 patients of a portuguese hemophilia center | Catarino <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Modern treatment of inhibitor-positive patients with haemophilia A (motivate)-an international observational study | Escuriola-Ettingshausen <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Real-world safety of emicizumab: The first interim analysis of the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) database | Shang <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in severe haemophilia A without inhibitors: A report from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) | Wall <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |

| | | |
|--|---|------------------------|
| Changes in bleeding symptoms and daily life with emicizumab prophylaxis: A questionnaire in patients with hemophilia A (PWHA) without FVIII inhibitors in a long-term phase 1/2 study | Shima <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| Present status of infants with hemophilia a treated with emicizumab: A single center cohort | Mori <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Every 2 weeks or every 4 weeks subcutaneous injection of emicizumab in pediatric patients with severe hemophilia a without inhibitors: A multi-center, open-label study in Japan (HOHOEMI study) | Shima <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |
| Tsubasa study: An observational study of emicizumab to evaluate physical activity, bleeding events, quality of daily life, and safety in people with hemophilia A without FVIII inhibitors | Nogami <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Prophylaxis with emicizumab in 8 children with hemophilia A and inhibitors: Real-world data of a Portuguese hemophilia center | Catarino <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Modern treatment of inhibitor-positive patients with haemophilia A-motivate (www.motivate-study.com) | Escuriola-Ettingshausen <i>et al.</i> (2021)0 | Wrong publication type |
| Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis | Mahajerin <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Updates on the atlanta protocol cohort: Two-year institutional outcomes on immune tolerance induction in children with hemophilia A and inhibitors on emicizumab | Batsuli <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Emicizumab in the management of hemophilia A: Real world experience in East Malaysia | Tang <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Emicizumab prophylaxis in haemophilia A with and without inhibitors: Real-world data from Slovenia | Rener <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Emicizumab Prophylaxis in Patients with Hemophilia A with and without Inhibitors | Ebbert <i>et al.</i> (2019) | Wrong publication type |
| The safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, demonstrated in healthy adults | Shima <i>et al.</i> (2014) | Wrong publication type |
| Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study | Mancuso <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |

| | | |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Real-world efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with severe haemophilia A without inhibitors: A report from the UK haemophilia centre doctors' organisation | Wall <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Inhibitor status of patients with Hemophilia A who transition to Emicizumab after Immune Tolerance Induction | Batsuli <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Emicizumab Subcutaneous Dosing Every 4 Weeks for the Management of Hemophilia A: Preliminary Data from the Pharmacokinetic Run-in Cohort of a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study (HAVEN4) | Jimenez-Yuste <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |
| Emicizumab in the management of hemophilia A: Real world experience in Malaysia | Ong Tang <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Bleeding events and safety outcomes in persons with hemophilia A (PWHA) with inhibitors: The first large, prospective, multicenter, non-interventional study (NIS) from a real world setting | Mahlangu <i>et al.</i> (2017) | Wrong publication type |
| Akatsuki study: A prospective, multicenter, phase IV study to evaluate the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction (ITI) therapy in persons with congenital hemophilia A (PWHA) with factor (F) VIII inhibitors | Matsushita <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Real world experience with emicizumab with hemophilia A treated in private practice in Mexico | Pompa Garza <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Second interim analysis results from the stasey trial: A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A (PWHA) with FVIII inhibitors | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2020) | Wrong publication type |
| Emicizumab in pediatric hemophilia: A single-center retrospective study | Cohen, C and Diaz, R (2021) | Wrong publication type |
| Concomitant use of Advate® and emicizumab in patients with haemophilia A: Results and analysis from a UK NEQAS BC emicizumab exercise | Jennings <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Final analysis of the stasey trial: A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial evaluating the safety and tolerability of emicizumab prophylaxis in persons with hemophilia A (PWHA) with factor (F)VIII inhibitors | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Changes in bleeding and daily life with emicizumab prophylaxis: A questionnaire in patients with hemophilia A with inhibitors (PwHAWI) and their families in a long-term phase 1/2 study | Suzuki <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |

| | | |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Is zero bleeds in PWH an achievable goal? 3 years of emicizumab in persons with hemophilia A and inhibitors in a portuguese hemophilia treatment centers | Campaniço <i>et al.</i> (2021) | Wrong publication type |
| Emicizumab subcutaneous dosing every 4 weeks for the management of haemophilia a: Preliminary data from the pharmacokinetic run-in cohort of a multicentre, open-label, phase 3 study (haven 4) | Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2018) | Wrong publication type |
| Patients with haemophilia A with inhibitors in China: a national real-world analysis and follow-up. | Dou <i>et al.</i> (2021) | Wrong study design |
| The lived experience of a novel disruptive therapy in a group of men and boys with haemophilia A with inhibitors: Emi&Me | Fletcher <i>et al.</i> (2021) | Wrong study design |
| Efficacy of rFVIII Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials | Klamroth <i>et al.</i> (2021) | Wrong study design |

Supplementary Figure 3 – Countries where the studies included in the systematic review were carried out*



*Colored countries in the map represent the countries where the studies occurred

Supplementary Table 6 – Countries where the studies were conducted

| First author (year of publication) | Countries |
|---|--|
| Shima <i>et al.</i> (2016) (1) | Japan |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) (2) | Spain, Costa Rica, United States, Italy, United Kingdom, Germany, Poland, Australia, Republic of Korea, France, New Zealand, Taiwan, South Africa |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) (3) | Spain, Costa Rica, United States, Italy, United Kingdom, Germany, Poland, Australia, Republic of Korea, France, New Zealand, Taiwan, South Africa |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) (4) | Spain, Costa Rica, United States, Italy, United Kingdom, Germany, Poland, Australia, Republic of Korea, France, New Zealand, Taiwan, South Africa |
| Shima <i>et al.</i> (2019) (5) | Japan |
| Young <i>et al.</i> (2019) (6) | United Kingdom, United States, Spain, Germany, Italy, South Africa, Japan, Turkey, Costa Rica, France |
| Misgav <i>et al.</i> (2021) (7) | Israel |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) (8) | Spain, Costa Rica, United States, Italy, United Kingdom, Germany, Poland, Australia, Republic of Korea, France, New Zealand, Taiwan, South Africa, Belgium |
| Zhargov <i>et al.</i> (2022) (9) | Russia |
| Batt <i>et al.</i> (2022) (10) | United States |
| Glonneger <i>et al.</i> (2022) (11) | Germany |
| Liu <i>et al.</i> (2022) (12) | China |

Supplementary Table 7 – Annualized bleeding rates for total treated bleeding events reported in the publications included in the systematic review

| First author (year of publication) | Treatments | | Results | | |
|------------------------------------|--|---|---|---|----------|
| | Intervention | Control | Intervention* | Control* | P-value† |
| Shima <i>et al.</i> (2016) | Cohort 1: Emicizumab (80 mg/mL) initial dose of 1.0 mg/kg, followed by a weekly dose of 0.3 mg/kg from week 1 to week 12 | Prophylaxes with FVIII and BPA (Cohort 1 = 2, Cohort 2 = 2, Cohort 3 = 6) | Cohort 1: Mean 29.8 (95%CI -237.5 to 297.0) | Cohort 1: Mean 42.6 (95%CI -267.4 to 352.5) | 0.7285 |
| | Cohort 2: Emicizumab (80 mg/mL) initial dose of 3.0 mg/kg followed by a weekly dose of 1.0 mg/kg from week 1 to 12 | | Cohort 2: Mean 0.0 (95%CI 0.0 to 4.3) | Cohort 2: Mean 12.2 (95%CI -6.2 to 30.6) | - |
| | Cohort 3: Emicizumab (80 mg/mL) initial dose of 3.0 mg/mg, followed by a weekly dose of 3.0 mg/kg from week 1 to 12 | | Cohort 3: Mean 0.7 (95%CI -0.9 to 2.3) | Cohort 3: Mean 15.8 (95%CI 4.4 to 27.3) | 0.0073 |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2017) | Emicizumab 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly | Prophylaxis with BPA | Mean 5.1 (95%CI 2.3 to 11.2) | Mean 15.7 (95%CI 11.1 to 22.3) | 0.0029 |
| Mahlangu <i>et al.</i> (2018) | Emicizumab 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly | Prophylaxis with FVIII | Mean 1.5 (95%CI 1.0 to 2.3) | Mean 4.8 (95%CI 3.2 to 7.1) | 0.0076 |
| Shima <i>et al.</i> (2019) | Emicizumab for 3.0 mg/kg weekly for the first 4 weeks followed by doses of 3.0 mg/kg Q2W or 6.0 mg/kg Q4W | Prophylaxis with FVIII (Q2W = 6, Q4W = 6) | Q2W: Mean 1.3 (95%CI 0.2 to 2.4) | Q2W: Mean 8.7 (95%CI 0.9 to 16.5) | 0.04 |
| | | | Q4W: Mean 0.8 (95%CI -3.6 to 16.0) | Q4W: Mean 6.16 (95%CI -3.7 to 16.0) | 0.19 |
| Young <i>et al.</i> (2019) | Emicizumab 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly | Prophylaxes with FVIII and BPA | Mean 0.3 (95%CI 0.1 to 0.6) | Mean 21.1 (95%CI 16.0 to 27.8) | 0.0000 |
| Misgav <i>et al.</i> (2021) | Emicizumab 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly | Prophylaxes with FVIII and BPA | Mean 3.6 (95%CI 1.3 to 5.9) | Mean 17.8 (95%CI 7.9 to 27.6) | 0.0056 |

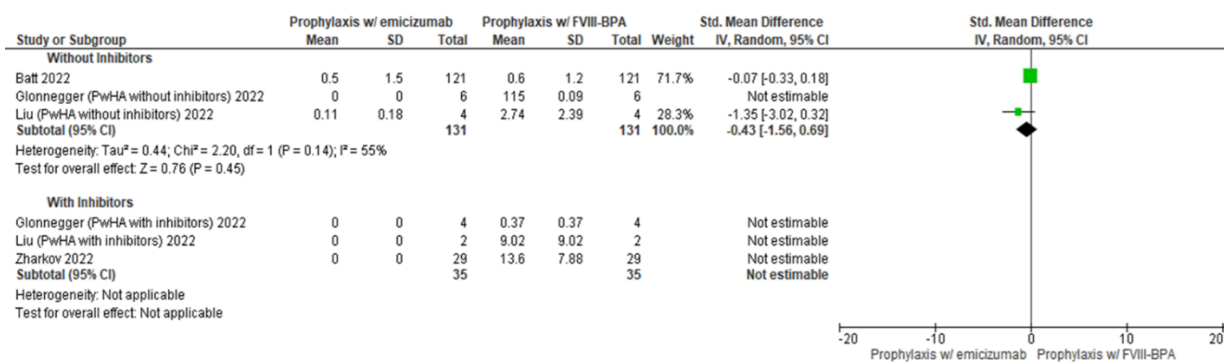
| | | | | | |
|---------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------|
| Zharkov <i>et al.</i> (2022) | Emicizumab for 3.0 mg/kg weekly for the first 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly, or 3.0 mg/kg Q2W | Prophylaxes with FVIII and BPA | Mean 0.0 (95%CI 0.1 to 0.4) | Mean 16.6 (95%CI 12.4 to 22.7) | 0.0000 |
| Batt <i>et al.</i> (2022) | Emicizumab dosage not described | Prophylaxis with FVIII | Mean 0.6 (SD 1.5) | Mean 0.7 (SD 1.3) | 0.58 |
| Glonnegger <i>et al.</i> (2022) | Emicizumab 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly | Prophylaxes with FVIII and BPA | Mean 0.1 (SD 0.1) | Mean 0.5 (SD 0.5) | 0.0093 |
| Liu <i>et al.</i> (2022) | Emicizumab for 3.0 mg/kg weekly for the first 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly, 3.0 mg/kg Q2W or 6.0 mg/kg Q4W | Prophylaxes with FVIII and BPA | Mean 0.5 (SD 0.5) | Mean 5.3 (SD 6.0) | - |

95%CI: 95% confidence interval; BPA: bypassing agents; FVIII: factor VIII; Q2W: every two weeks; Q4W: every four weeks; SD: standard deviation.

*Population considered in the systematic review.

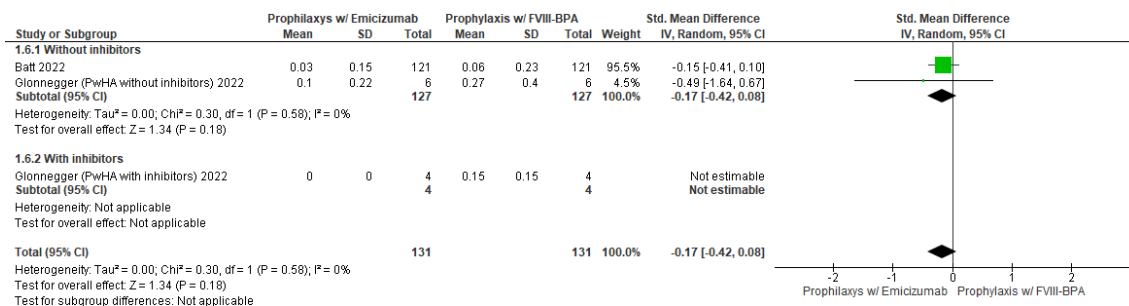
†Estimated values from the standardized mean difference calculated in RevMan 5.4 software

Supplementary Figure 4 – Annualized bleeding rates for treated spontaneous bleeding events in people with hemophilia A without or with inhibitors under prophylaxis



95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Supplementary Figure 5 – Annualized bleeding rates for treated traumatic bleeding events in people with hemophilia A without or with inhibitors under prophylaxis



95% IC: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

Supplementary Figure 6 – Risk of bias assessment of annualized bleeding rates for treated (total, spontaneous, and traumatic) bleeding events

| Publication | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Shima et al., 2016 (1) | ✖ | ✖ | + | + | + | ✖ | - | ✖ |
| Oldenburg et al., 2017 (2) | - | + | + | + | + | - | - | - |
| Mahlangu et al., 2018 (3) | - | + | + | + | + | - | - | - |
| Shima et al., 2019 (5) | ✖ | + | + | + | + | ✖ | + | ✖ |
| Young et al., 2019 (6) | - | + | + | + | + | ✖ | + | ✖ |
| Misgav et al., 2021 (7) | ✖ | + | + | - | + | ✖ | + | ✖ |
| Zharkov et al., 2022 (9) | ✖ | - | + | + | + | + | + | ✖ |
| Batt et al., 2022 (10) | - | + | + | + | - | ✖ | + | ✖ |
| Glonnegger et al., 2022 (11) | - | + | + | + | + | ✖ | + | ✖ |
| Liu et al., 2022 (12) | - | + | + | + | + | ✖ | + | ✖ |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✖ Serious
- Moderate
+ Low

Supplementary Figure 7 – Risk of bias assessment of people with hemophilia A and zero bleed

| Publication | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Shima et al., 2016 (1) | ⊗ | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Oldenburg et al., 2017 (2) | - | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Mahlangu et al., 2018 (3) | - | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Shima et al., 2019 (5) | ⊗ | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Young et al., 2019 (6) | - | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Misgav et al., 2021(7) | ⊗ | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Zharkov et al., 2022 (9) | - | - | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Glönnegger et al., 2022 (11) | - | - | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |
| Liu et al., 2023 (12) | - | + | + | + | + | ⊗ | + | ⊗ |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Serious
- Moderate
+ Low

Supplementary Table 8 – Health-related quality of life reported in the publications included in the systematic review

| First author (year of publication) | Treatments | | Results | | |
|------------------------------------|--|--------------------------------|--|--|----------|
| | Intervention | Control | Intervention* | Control* | P-value† |
| Oldenburg <i>et al.</i> (2019) | Emicizumab 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly | Prophylaxis with BPA | Haem-A-QoL total score: Mean 22.5 (95%CI 11.9 to 33.0) | Haem-A-QoL total score: Mean 49.4 (95%CI 40.4 to 58.4) | 0.0018 |
| | | | Haemo-QoL SF: Mean 16.8 (95%CI -52.3 to 84.3) | Haemo-QoL SF: Mean 30.7 (95%CI 24.3 to 37.2) | 0.0010 |
| | | | EQ-VAS: Mean 86.9 (95%CI 79.5 to 94.3) | EQ-VAS: Mean 75.8 (95%CI 68.4 to 83.2) | 0.0552 |
| | | | EQ-5D-5L IUS: Mean 0.9 (95%CI 0.8 to 1.0) | EQ-5D-5L IUS: Mean 0.7 (95%CI 0.7 to 0.8) | 0.0115 |
| Skinner <i>et al.</i> (2021) | HAVEN 3: Emicizumabe 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 1.5 mg/kg weekly. HAVEN 4: Emicizumabe 3.0 mg/kg weekly for 4 weeks followed by 6.0 mg/kg Q4W | Prophylaxis with FVIII and BPA | Haem-A-QoL PH: Mean 29.3 (95%CI 21.7 to 36.6) | Haem-A-QoL PH: Mean 35.7 (95%CI 29.5 to 41.5) | 0.1960 |
| | | | Haem-A-QoL total score: Mean 23.4 (95%CI 19.5 to 27.7) | Haem-A-QoL total score: Mean 31.6 (95%CI 27.0 to 35.9) | 0.0130 |
| | | | EQ-VAS: Mean 81.7 (95%CI 77.7 to 87.5) | EQ-VAS: Mean 77.0 (95%CI 72.5 to 81.5) | 0.1490 |
| | | | EQ-5D-5L: Mean 0.8 (95%CI 0.7 to 0.8) | EQ-5D-5L: Mean 0.7 (95%CI 0.7 to 0.8) | 0.1803 |

*Sample considered in systematic review

†Estimated values from the standardized mean difference calculated in RevMan 5.4 software.

95%CI: 95% confidence interval; BPA: bypassing agents; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimensions 5-levels; EQ-VAS: European Quality of Life Visual Analogue Scale; FVIII: factor VIII; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haem-A-QoL PH: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults Physical Health Domain; Haemo-QoL SF: Haemophilia-specific Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Short Form; IUS: Index Utility Score; Q4W: every four weeks.

Supplementary Table 9 – Description of the treatment discontinuation events

| First author (year of publication) | Reasons for treatment discontinuation (n) |
|------------------------------------|--|
| Shima et al. (2016) | recurrence of reaction at the injection site (1) |
| Oldenburg et al. (2017) | serious adverse events (2) |
| Mahlangu et al. (2018) | several low-severity drug-related adverse reactions (1) |
| Shima et al. (2019) | None reported |
| Young et al. (2019) | lack of efficacy caused by the emergence of antidrug antibodies (1) |
| Misgav et al. (2021) | severe headache (1) recurrent bleeding episodes and preference for prophylaxis with FVIII (1) |
| Zhargov et al. (2022) | None reported |
| Glonneger et al. (2022) | None reported |

FVIII: factor VIII

Supplementary Table 10 – Description of adverse events

| First author (year of publication) | Adverse Events, n (%) |
|--|--|
| Shima et al. (2016)* | <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events related to emicizumab n = 8: <ul style="list-style-type: none"> ○ Increase in C-reactive protein 1 (12.5) ○ Injection-site discomfort 1 (12.5) ○ Injection-site erythema 1 (12.5) ○ Increase in blood creatine kinase 1 (12.5) ○ Diarrhea 1 (12.5) ○ Injection-site pruritus 1 (12.5) ○ Injection-site rash 1 (12.5) ○ Malaise 1 (12.5) • Adverse events n = 31 <ul style="list-style-type: none"> ○ Nasopharyngitis 3 (17) ○ Contusion 2 (11) ○ Erythema 2 (11) ○ Excoriation 2 (11) ○ Myalgia 2 (11) ○ Tongue injury 2 (11) ○ Injection-site hematoma 2 (11) ○ Increase in C-reactive protein 1 (6) ○ Heat rash 1 (6) ○ Injection-site discomfort 1 (6) ○ Stab wound 1 (6) ○ Thermal burn 1 (6) ○ Wound 1 (6) ○ Arthralgia 1 (6) ○ Back pain 1 (6) ○ Eyelid folliculitis 1 (6) ○ Injection-site erythema 1 (6) ○ Pharyngitis 1 (6) ○ Procedural-site reaction 1 (6) ○ Upper respiratory tract infection 1 (6) ○ Increase in blood creatine kinase 1 (6) ○ Burns, first-degree 1 (6) ○ Dermatitis, contact 1 (6) ○ Diarrhea 1 (6) ○ Headache 1 (6) ○ Infected dermal cyst 1 (6) ○ Injection-site pruritus 1 (6) ○ Injection-site rash 1 (6) ○ Insomnia 1 (6) ○ Laceration 1 (6) ○ Malaise 1 (6) ○ Postprocedural hematoma 1 (6) ○ Pruritus 1 (6) ○ Rash 1 (6) |
| Oldenburg et al. (2017)† | <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events that occurred in at least 5% of participants n = 18: <ul style="list-style-type: none"> ○ Headache 6 (12.2) ○ Injection site reaction 5 (10.2) ○ Arthralgia 3 (6.1) ○ Fatigue 2 (4.1) ○ Upper respiratory tract infection 2 (4.1) • Serious adverse events n = 6: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombotic microangiopathy 1 (2) ○ Cavernous sinus thrombosis 1 (2) |

















| | |
|---------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Sepsis 1 (2) ○ Gastric ulcer hemorrhage 1 (2) ○ Headache 1 (2) ○ Hematuria 1 (2) |
| Mahlangu et al. (2018)*,† | <ul style="list-style-type: none"> ● Adverse events that occurred in at least 5% of participants n = 65*: <ul style="list-style-type: none"> ○ Injection site reaction 20 (32) ○ Arthralgia 14 (22) ○ Nasopharyngitis 10 (16) ○ Upper respiratory tract infection 8 (13) ○ Headache 8 (13) ○ Influenza 5 (8) ● Serious adverse events n = 14†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bleeding event 4 (28.6) ○ Cardiac disorder 1 (7.1) ○ Infection 3 (21.4) ○ Musculoskeletal disorder 3 (21.4) ○ Loosening of an orthopedic device 1 (7.1) ○ Psychiatric disorder 1 ○ Trauma 1 (7.1) |
| Shima et al. (2019)* | <ul style="list-style-type: none"> ● Adverse events n = 52: <ul style="list-style-type: none"> ○ Contusion 10 (76.9) ○ Nasopharyngitis 5 (38.5) ○ Excoriation 4 (30.8) ○ Fall 4 (30.8) ○ Ligament sprain 3 (23.1) ○ Influenza 3 (23.1) ○ Oral contusion 3 (23.1) ○ Bite 2 (15.4) ○ Procedural pain 2 (15.4) ○ Scratch 2 (15.4) ○ Wound 2 (15.4) ○ Gastroenteritis 2 (15.4) ○ Upper respiratory tract infection 2 (15.4) ○ Diarrhoea 2 (15.4) ○ Stomatitis 2 (15.4) ○ Arthralgia 2 (15.4) ○ Eczema 2 (15.4) ● Serious adverse events n = 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Post-traumatic pain 1 ○ Soft tissue hemorrhage 1 |
| Young et al. (2019)* | <ul style="list-style-type: none"> ● Adverse events related to emicizumabe n = 67: <ul style="list-style-type: none"> ○ Injection-site reaction 57 (85) ○ Indeterminable abo blood type 3 (4.5) ○ Eosinophil count increased 1 (1.5) ○ Positive for ADA with neutralizing potential 1 (1.5) ○ Ecchymosis 1 (1.5) ○ Erythema 1 (1.5) ○ Urticaria 1 (1.5) ○ Nausea 1 (1.5) ○ Cough 1 (1.5) ● Serious adverse events n = 20: <ul style="list-style-type: none"> ○ Device-related infection 2 (9.5) ○ Muscle hemorrhage 2 (9.5) ○ Hemorrhage 2 (9.5) ○ Asthma 2 (9.5) ○ Mouth hemorrhage 1 (4.8) ○ Appendicitis 1 (4.8) ○ Bronchiolitis 1 (4.8) ○ Catheter site infection 1 (4.8) |

| | |
|--------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Epididymitis 1 (4.8) ○ Clavicle fracture 1 (4.8) ○ Fall 1 (4.8) ○ Head injury 1 (4.8) ○ Ligament sprain 1 (4.8) ○ Mouth injury 1 (4.8) ○ Positive for ADA with neutralizing potential 1 (4.8) ○ Ketoacidosis 1 (4.8) ○ Headache 1 (4.8) |
| Misgav et al. (2021)* | None reported |
| Zharkov et al. (2022)† | There were 4 (13.8%) episodes of transient local cutaneous hyperemia after injection that did not require treatment. |
| Glonneger et al. (2022)* | Two patients presented with local skin reaction at the injection site after the first emicizumab dose. |




*People with hemophilia A who used prophylactic and episodic FVIII or BPA prior to emicizumab prophylaxis.

† Only people with hemophilia A who used prophylactic FVIII or BPA prior to emicizumab prophylaxis
 ADA: antidrug antibody; BPA: bypassing agents; COVID-19: coronavirus disease 2019; FVIII: factor VIII.

Supplementary Figure 8 – Risk of bias assessment of quality of life

| | | Risk of bias domains | | | | | | | |
|-------------|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | Overall |
| Publication | Oldenburg et al., 2019 (4) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| | Skinner et al., 2021 (8) |  |  |  |  |  |  |  |  |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Serious
 Moderate
 Low

Supplementary Figure 9 – Risk of bias assessment of treatment discontinuation

| Publication | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Shima et al., 2016 (1) | | | | | | | | |
| Oldenburg et al., 2017 (2) | | | | | | | | |
| Mahlangu et al., 2018 (3) | | | | | | | | |
| Shima et al., 2019 (5) | | | | | | | | |
| Misgav et al., 2021 (7) | | | | | | | | |
| Zharkov et al., 2022 (9) | | | | | | | | |
| Glonnegger et al., 2022 (11) | | | | | | | | |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Serious
 Moderate
 Low

Supplementary Figure 10 – Risk of bias assessment of adverse events

| Publication | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Shima et al., 2016 (1) | | | | | | | | |
| Oldenburg et al., 2017 (2) | | | | | | | | |
| Mahlangu et al., 2018 (3) | | | | | | | | |
| Shima et al., 2019 (5) | | | | | | | | |
| Zharkov et al., 2022 (9) | | | | | | | | |
| Glonnegger et al., 2022 (11) | | | | | | | | |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Serious
 Moderate
 Low

Supplementary Figure 11 – Risk of bias assessment of inhibitor development

| | | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|-------------|---------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Publication | Mahlangu et al., 2018 (3) | - | + | + | + | + | + | + | - |
| | Shima et al., 2019 (5) | X | + | + | + | + | + | + | X |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low

Supplementary Figure 12 – Risk of bias assessment of antidrug antibody development

| | | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|-------------|----------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Publication | Shima et al., 2016 (1) | X | + | + | + | + | + | + | X |
| | Oldenburg et al., 2017 (2) | - | + | + | + | + | + | + | - |
| | Mahlangu et al., 2018 (3) | - | + | + | + | + | + | + | - |
| | Young et al., 2019 (6) | - | + | X | + | + | + | + | X |
| | Shima et al., 2019 (5) | X | + | + | + | + | + | + | X |
| | Misgav et al., 2021 (7) | X | + | + | + | + | + | + | X |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low

REFERENCES

1. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII–mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 May 26;374(21):2044–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511769>
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809–18.
3. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Aug 30;379(9):811–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803550>
4. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, Trask P, Callaghan MU, Young G, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia* [Internet]. 2019 Jan;25(1):33–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13618>
5. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979–87.
6. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* [Internet]. 2019 Dec 12;134(24):2127–38. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-openlabel-phase-3-study-of>
7. Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Schapiro J, Bashari D, et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia* [Internet]. 2021

Mar 17;27(2):253–60. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14261>

8. Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, Chebon S, Jiménez-Yuste V, Callaghan MU, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia* [Internet]. 2021 Sep 25;27(5):854–65. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14363>

9. Zharkov PA, Voronin KA, Andreeva TA, Asekretova T V, Belkina YE, Demikhov VG, et al. Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting. *Pediatr Hematol Immunopathol* [Internet]. 2022 Mar 28;21(1):66–71. Available from:

<http://dx.doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71>

10. Batt K, Schultz BG, Caicedo J, Hollenbeak CS, Agrawal N, Chatterjee S, et al. A real-world study comparing pre-post billed annualized bleed rates and total cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia A switching from FVIII prophylaxis to emicizumab. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2022; Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2022.2105072>

11. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Büchsel M, Zieger B. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to emicizumab. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022 Aug 15;22(1):487. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03546-1>

12. Liu G, Huang K, Li G, Zhen Y, Li Z, Chen Z, et al. Real-world experience of emicizumab prophylaxis in young children with hemophilia A: retrospective data from China. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Oct 19;10(October):1–7. Available from:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.992267/full>