

Alfaefmoroctocogúe (Eloctate[®], fator VIII
de coagulação recombinante Fc) para
indução de imunotolerância em pacientes
com hemofilia A e inibidores

Novembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

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

Alfaefmorococogue (Eloctate[®], fator VIII
de coagulação recombinante Fc) para
indução de imunotolerância em pacientes
com hemofilia A e inibidores

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hereditariedade da hemofilia.....	8
Figura 2 - Níveis de títulos de inibidor durante a indução de imunotolerância.	25
Figura 3 - Tratamento para IT inicial: sem eloctate®	33
Figura 4 - Tratamento para IT inicial: com eloctate®	34
Figura 5 - Tratamento para IT de resgate.	35
Figura 6 - Comparação de custos anuais de pacientes tratados com Eloctate® ou com o padrão de tratamento atual para ITI inicial.	38
Figura 7 – Comparação de custos anuais de pacientes tratados com ELOCTATE® versus padrão de tratamento atual para ITI de resgate.	38
Figura 8 - Diagrama de tornado.....	39

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	17
QUADRO 2 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE.	21
QUADRO 3- CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	31
QUADRO 4 - Medicamentos potenciais para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA HEMOFILIA EM RELAÇÃO AO NÍVEL PLASMÁTICO DO FATOR IX E MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS.....	9
Tabela 2 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico).....	18
Tabela 3 - Bases de dados e estratégia de busca secretaria-executiva da conitec.	19
Tabela 4 -Características dos pacientes submetidos a ITI com rFVIIIc. Adaptado de Malec et al., 2016.	26
Tabela 5 - Achados clínicos no paciente com hemofilia A e sem seu primo, também com a doença. Adaptado de Ragni et al., 2016.	30
Tabela 6 - CUSTOS UNITÁRIOS.	36
Tabela 7 - CUSTOS MENSAIS.....	36
Tabela 8 - DURAÇÕES DE TRATAMENTO CONSIDERADAS NO MODELO.	37
Tabela 9 - Resultados da análise de custo-minimização apresentada pelo demandante (em 5 anos).	37
Tabela 10 - População elegível ao tratamento (2018-2022) - IT inicial.	40
Tabela 11 - População elegível ao tratamento (2018-2022) - IT de resgate.	41
Tabela 12 - Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$) – ITI inicial.	41
Tabela 13 - Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$) – ITI de resgate.	42
Tabela 14 - Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$) – Custo total.	42
Tabela 15. Estratégias de busca.	49

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	10
5.	A TECNOLOGIA	14
5.1	Descrição.....	14
5.2	Ficha técnica.....	14
5.3	Preço proposto para incorporação	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	18
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
6.2	Avaliação crítica da demanda	19
6.3	Evidência Clínica	22
6.4	Avaliação Econômica	31
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	40
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	43
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	43
6.8	Considerações gerais	44
7.	REFERÊNCIAS.....	47
8.	ANEXO 1.....	49

1. CONTEXTO

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

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

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

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

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

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

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

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



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere a análise crítica das evidências científicas apresentadas em 16 de maio de 2018, pela empresa Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfaefmorocotocogue (Eloctate®), para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfaefmoroctocogue (Eloctate®)

Indicação: Indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A

Demandante: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

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

Pergunta: O uso de Alfaefmoroctocogue (Eloctate® - rFVIII Fc) é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo na indução de imunotolerância em indivíduos com hemofilia A e inibidores quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

Evidências científicas: Todos os estudos apresentados são considerados por baixo nível de evidências devido às limitações metodológicas e vieses relacionados ao tipo de estudo. Os resultados mostram que ITI com rFVIII Fc é eficaz e pode resultar em erradicação de inibidores e ITIs bem-sucedidas em muitos pacientes com alto risco de intolerância a ITI em primeira tentativa e em alguns pacientes submetidos à ITI de resgate. Além disso, ITI com rFVIII Fc demonstrou uma rápida diminuição no título de Bethesda e a indução de tolerância em um tempo mais curto na maioria dos pacientes em ITI pela primeira vez apesar de seus perfis de risco. Apesar do benefício demonstrado pelos estudos que avaliaram ao todo apenas 25 pacientes, estudos mais robustos são necessários para avaliar melhor a eficácia do rFVIII Fc no tratamento de ITI em pacientes com hemofilia A.



Avaliação econômica: A análise de custo-minimização apresentada pelo demandante demonstrou o potencial de redução de custos proporcionado pela incorporação de Eloctate® ao SUS para tratamento de ITI. O modelo possui limitações importantes, principalmente relacionadas às premissas adotadas e as incertezas entre os parâmetros, sendo o próprio tipo de análise considerado inadequado.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário demonstrou um potencial de redução de custo de aproximadamente R\$ 13,5 milhões acumulados no período de 5 anos. Apesar das limitações da análise esta economia pode ser maximizada caso a taxa de difusão de Alfaefmoroctocogue (Eloctate®) seja ainda maior do que a proposta pelo demandante (50% do mercado no quinto ano após a incorporação).

Experiência internacional: As agências PBS/Austrália, SMC/Inglaterra e NICE/Reino Unido ainda não avaliaram Alfaefmoroctocogue (Eloctate®). A agência CADTH/Canadá concluiu que diante das incertezas de evidências, uma redução de preço seria necessária para justificar o financiamento da tecnologia.

Monitoramento do horizonte tecnológico: No horizonte foram detectadas duas tecnologias para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores, Fitusiran® (sem registro na ANVISA) e Emicizumabe (registrado na ANVISA em 2018).

Considerações: São necessárias novas evidências para melhor compreensão dos benefícios clínicos do Alfaefmoroctocogue (Eloctate®) para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A quando comparado às alternativas disponíveis atualmente no SUS.

Recomendação preliminar da CONITEC: O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 07 de novembro de 2018, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do Alfaefmoroctocogue (Eloctate®) para tratamento de pacientes com hemofilia A. Considerou-se que há grande incerteza a respeito da eficácia e segurança do medicamento quando comparado as opções de tratamento já disponíveis no SUS, devido aos poucos relatos encontrados na literatura e inexistência de estudos mais robustos e com maior número de pacientes.

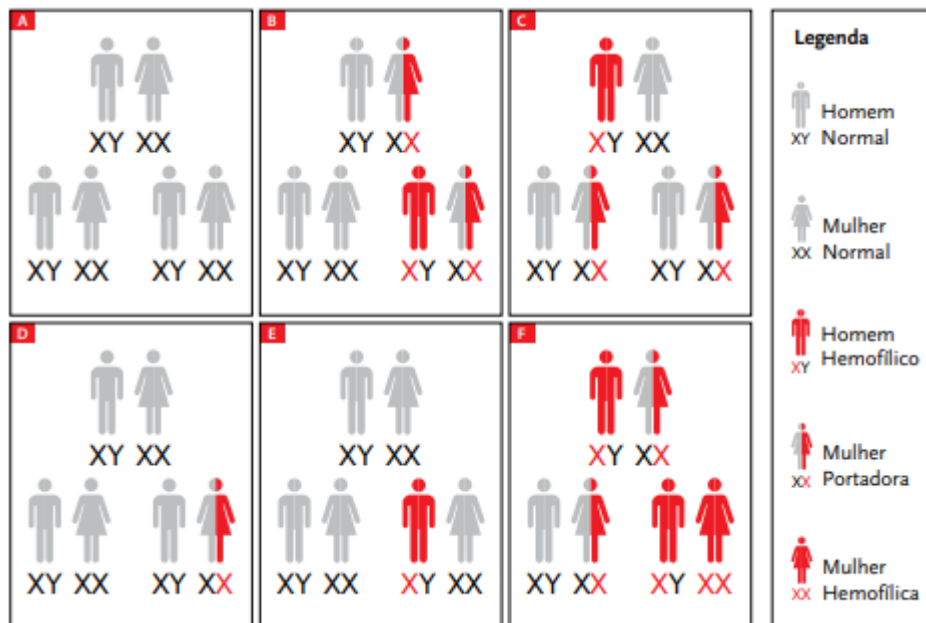


4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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

FIGURA 1 - HEREDITARIEDADE DA HEMOFILIA.



A hemofilia A, responsável por 75% a 80% dos casos de hemofilia, é caracterizada pela deficiência ou anormalidade do fator VIII da coagulação. É uma doença hereditária, ligada ao cromossoma X. Tal deficiência está associada com sangramento em tecidos profundos recorrentes e nas articulações, o que pode levar à incapacidade em longo prazo (3). De acordo com atividade do FVIII plasmático, a hemofilia A pode ser classificada em grave (nível de FIX inferior a 1%), moderada (nível de FIX entre 1% a 5%) ou leve (nível de FIX entre 5% a 40%) (4). A gravidade da doença vai determinar a magnitude e periodicidade dos episódios hemorrágicos.



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

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

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

O diagnóstico de hemofilia deve ser pensado sempre que há história de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos, ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária. É importante lembrar que embora a história familiar esteja frequentemente presente, em até 30% dos casos pode não haver antecedente familiar de hemofilia (1,5).

O coagulograma com alargamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) normal é observado na grande maioria das vezes, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPa permanece normal. O diagnóstico confirmatório é realizado por meio da dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Os exames laboratoriais completos, assim como as técnicas empregadas e avaliação dos resultados estão disponíveis no Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias (5).

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



4.2 Tratamento recomendado

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

Como não há cura para as hemofilias, os objetivos de tratamento são prevenir e tratar hemorragias de modo a evitar artropatias incapacitantes e dano tecidual, e melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência (7). As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático (1).

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

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

Hemofilia A:

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

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

4.2.1 IMUNOTOLERÂNCIA

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



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

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

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

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

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



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

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

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

Apesar de a ITI consistir na infusão de fator VIII, ela não trata episódios hemorrágicos se o título do inibidor estiver acima de 05 UB/mL. Assim, conforme a resposta de cada indivíduo, o episódio deve ser tratado com agente by-pass. Se este apresenta muitos episódios de sangramentos, deve receber concomitante ao uso do fator da ITI a profilaxia com o agente de by-pass adequado ao seu caso (9).

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

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



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

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

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

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



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O princípio ativo de Eloctate® é o alfaefmorocotocogue (rFVIII Fc, fator VIII de coagulação recombinante Fc), uma proteína de fusão totalmente recombinante, a qual compreende o fator VIII humano com deleção de domínio B (BDD), covalentemente ligado com o domínio Fc de imunoglobulina G1 (IgG1). A molécula foi desenvolvida como uma versão de longa duração do fator VIII recombinante, para controle e prevenção de episódios hemorrágicos, profilaxia de rotina e profilaxia cirúrgica em indivíduos com hemofilia A. Assim como o fator VIII recombinante, rFVIII Fc substitui temporariamente o fator VIII de coagulação ausente, necessário para uma hemóstase efetiva. Entretanto, rFVIII Fc também contém a região Fc da imunoglobulina humana G1 (IgG1), a qual se liga ao receptor neonatal (FcRn), que é parte de uma via natural que atrasa a degradação lisossomal de imunoglobulinas, por colocá-las de volta na circulação e é responsável por sua longa meia-vida de eliminação (11).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Alfaefmorocotocogue

Nome comercial: Eloctate®

Apresentação: O produto é fornecido em um frasco-ampola, que contém a quantidade nominal de 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI ou 3000 UI de alfaefmorocotocogue. Eloctate™ é fornecido em um kit contendo 1 frasco-ampola de uso único contendo pó liofilizado com alfaefmorocotocogue, 1 seringa preenchida contendo 3 mL de diluente água para injetáveis, 1 adaptador para frasco-ampola estéril (dispositivo de reconstituição), 1 conjunto de infusão, 2 lenços com álcool, 2 curativos e 1 compressa de gaze.

Detentor do registro: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

Fabricante: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha

Indicação aprovada na ANVISA: Eloctate® (alfaefmorocotocogue) é um fator anti-hemofílico (recombinante), proteína de fusão Fc, indicado para adultos e crianças previamente tratados, com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) para:

- Controle e prevenção de episódios hemorrágicos
- Manejo perioperatório (profilaxia cirúrgica)



- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios hemorrágicos.

Eloctate™ (alfaefmoroctocogue) não é indicado para o tratamento da doença de Von Willebrand.

Indicação proposta pelo demandante: Para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A com inibidores.

Posologia e Forma de Administração: Uso intravenoso exclusivo após reconstituição.

A dose e a duração do tratamento dependerão da gravidade da deficiência do fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia, perfil farmacocinético e do estado clínico do paciente.

O cálculo da dose requerida de fator VIII é baseado na constatação empírica que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal eleva o nível de fator VIII plasmático em 2 UI/dL.

Para o controle e prevenção de episódios hemorrágicos, o nível de FVIII requerido varia de acordo com a gravidade do sangramento. Para casos leves e moderados, recomenda-se um nível de FVIII requerido entre 40 e 60 UI/dl, com repetições cada 24-48 horas (12 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade) até que o episódio hemorrágico seja resolvido. Para casos graves, o nível de FVIII requerido é de 80-100 UI/dl, com repetição após 12-24 horas (8 a 24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade) até que o episódio hemorrágico seja resolvido (aproximadamente 7-10 dias).

O nível de FVIII requerido para o manejo perioperatório varia de acordo com o tipo de cirurgia em questão. Para cirurgias menores, o nível de FVIII circulante requerido é de 50-80 UI/dl, com repetições a cada 24-48 horas (12-24 horas para pacientes com menos de 6 anos de idade) até a recuperação do paciente. Em casos de cirurgias maiores, o nível de FVIII circulante requerido é de 80 a 120 UI/dl (pré e pós-operatório), com dose pré-operatória de 40 a 60 UI/kg seguida de repetição da dose de 40-50 UI/kg após 8-24 horas até a recuperação adequada da lesão e então continuar a terapia por pelo menos 7 dias para manter a atividade de fator VIII dentro do intervalo pretendido.

Para profilaxia de rotina, o regime inicial recomendado é de 50 UI/kg de Eloctate™, administrado a cada 4 dias. O regime deve ser ajustado com base na resposta do paciente com dosagem na faixa de 25-65 UI/kg em intervalos de 3-5 dias. Para crianças < 6 anos de idade, o regime inicial recomendado é de 50 UI/kg de Eloctate™ administrado duas vezes por semana. O regime deve ser ajustado com base na resposta do paciente, com administração na faixa de



25-65 UI/kg, em intervalos de 3-5 dias. Doses mais frequentes ou maiores até 80 UI/kg podem ser necessárias.

Patente:

Contraindicações: Eloctate® é contraindicado a pacientes que apresenta reações de hipersensibilidade com risco de morte quando exposto ao alfaefmoroctogue ou a outros componentes do produto.

Precauções: Reações de hipersensibilidade podem ocorrer, incluindo anafilaxia. Foi relatada a formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) com uso de Eloctate® no tratamento de hemofilia A, incluindo em pacientes não tratados, acompanhar a resposta ao tratamento e os níveis de fato VIII no plasma. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes (incidência >0,5% dos sujeitos) relatadas nos ensaios clínicos foram artralgia, mal-estar, mialgia, dor de cabeça e erupção cutânea (rash).



5.3 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação de Alfaefmoroctocogue (Eloctate® - rFVIII Fc) teve como base seu preço máximo de venda ao governo isento de impostos (PMVG 0% ICMS), obtido da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando um desconto adicional de 2,78% sobre este valor, sendo proposto então R\$ 2,05 o custo por UI.

QUADRO 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **	Preço proposto para a incorporação*	Preço unitário (Por UI)
Eloctate® 250 UI	R\$642,84	R\$512,50	R\$2,05
Eloctate® 500 UI	R\$1285,68	R\$1025,00	R\$2,05
Eloctate® 750 UI	R\$1928,53	R\$1537,50	R\$2,05
Eloctate® 1000 UI	R\$2571,37	R\$2050,00	R\$2,05
Eloctate® 1500 UI	R\$3857,05	R\$3075,00	R\$2,05
Eloctate® 3000 UI	R\$7714,11	R\$6150,00	R\$2,05

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [10/08/2018 - data da planilha consultada]. [Acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>].



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfaefmoroctocogue (Eloctate® - rFVIII Fc) para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

População	Pacientes com hemofilia A e inibidores
Intervenção (tecnologia)	Alfaefmoroctocogue (Eloctate®, fator VIII recombinante proteína de fusão Fc).
Comparação	Sem restrição de comparador
Desfechos (Outcomes)	Indução de imunotolerância
Tipo de estudo	Metanálise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais, séries de casos, relatos de casos, estudos econômicos.

Pergunta: O uso de Alfaefmoroctocogue (Eloctate® - rFVIII Fc) é eficaz e seguro na indução de imunotolerância em indivíduos com hemofilia A e inibidores quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 1).

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



O demandante selecionou quatro publicações, e como critérios de elegibilidade foram incluídos artigos completos com meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, séries de casos, relatos de casos e avaliações econômicas envolvendo pacientes com hemofilia A e inibidores que utilizassem Eloctate® (fator VIII recombinante, proteína de fusão Fc) na indução de imunotolerância.

Como critérios de qualidade metodológica dos estudos, o demandante adotou os questionários técnico-científicos adaptados para o português que constam nas Diretrizes Metodológicas: Diretrizes de Elaboração de Parecer Técnico-Científico recomendados para cada tipo de estudos.

6.2 Avaliação crítica da demanda

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

Considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Tabela 3).

TABELA 3 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

Bases Eletrônicas	Estratégias de Busca	Recuperados	Selecionados
MEDLINE (PUBMED)	((((((((((Hemophilia A[MeSH Terms]) OR hemophilias) OR hemophilia, classic) OR hemophilia a, congenital) OR congenital hemophilia a) OR factor viii deficiency) OR factor viii deficiency, congenital) OR deficiency, factor viii)) AND (((Immune Tolerance[MeSH Terms]) OR tolerance, immune) OR immunosuppression (physiology)) OR immunosuppression (physiology))) AND (((factor viii-fc fusion protein) OR fviii protein) OR eloctate)	338	3
LILACS	(tw:(hemophilia a)) OR (tw:(hemofilia a)) OR (tw:(hemophilia a, congenital)) OR (tw:(factor viii deficiency)) OR (tw:(deficiency, factor viii)) AND (tw:(immune tolerance)) OR (tw:(tolerance, immune)) OR (tw:(imunotolerância)) AND	13	0



	(instance:"regional") AND (db:"LILACS") AND type_of_study:("cohort" OR "clinical_trials" OR "health_technology_assessment"))		
EMBASE	('hemophilia a' OR (hemofilia AND a) OR (hemophilia AND a, AND congenital)) AND immune AND tolerance AND ('factor recombinant' OR (factor AND ('recombinant'/exp OR recombinant)))	569	1
COCHRANE LIBRARY	#1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees #2 Hemophilia As (Word variations have been searched) #3 Hemophilia, Classic (Word variations have been searched) #4 Hemophilia A, Congenital (Word variations have been searched) #5 Congenital Hemophilia A:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 Autosomal Hemophilia A (Word variations have been searched) #7 Factor VIII Deficiency (Word variations have been searched) #8 Factor VIII Deficiency, Congenital (Word variations have been searched) #9 Deficiency, Factor VIII (Word variations have been searched) #10 {or #1-#9} #11 "immune tolerance" (Word variations have been searched) #12 Tolerance, Immune (Word variations have been searched) #13 "immune tolerance induction":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14 "immune tolerance therapies" (Word variations have been searched) #15 {or #11-#14} #16 "recombinant" (Word variations have been searched) #17 #10 and #15 and #16	21	0

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados quatro estudos foram incluídos para análise neste relatório, os mesmos estudos apresentados pelo demandante.

Entre os estudos incluídos, três são relatos de casos clínicos envolvendo ao todo 6 pacientes e um estudo de série de casos, sendo uma revisão retrospectiva de 19 pacientes com características de alto risco de falha da ITI.



QUADRO 2 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	TÍTULO
Carcao <i>et al.</i> , 2018 (12)	Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis.
Groomes <i>et al.</i> , 2016 (13)	Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction With Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein.
Malec <i>et al.</i> , 2016 (14)	Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia.
Ragni <i>et al.</i> , 2016 (15)	Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein



6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Carcao *et al.*, 2018 (12)

Uma revisão retrospectiva de prontuários foi conduzida para avaliação da ITI, como terapia primária ou de resgate, com rFVIII Fc em pacientes com hemofilia A grave e altos títulos de inibidores (≥ 5 BU) em 10 centros nos Estados Unidos e Canadá, entre 1 de julho de 2014 e 1 de junho de 2017.

Pacientes tratados pela primeira vez para ITI foram avaliados quanto a fatores de risco para falência da indução. Titulação negativa de Bethesda foi definida como $\leq 0,6$ BU. A tolerância foi definida como título negativo de Bethesda, recuperação de FVIII ($\geq 66\%$) e meia-vida (≥ 6 horas) normais. O objetivo primário do estudo foi relatar as características clínicas e os resultados da ITI com uso de rFVIII Fc.

Dezenove pacientes foram identificados. Destes, 7 estavam recebendo ITI pela primeira vez e 12 estavam em terapia de resgate. A mediana de idade no início da ITI de rFVIII Fc foi de 1,3 anos (intervalo: 0,8-4,3 anos) para terapia primária e 6,4 anos (variação: 1,6-12,6 anos) para terapia de resgate.

Pacientes em terapia primária apresentaram mediana histórica de picos de títulos de inibidor (pré-indução) de 151 BU (variação: 11-1126 BU) e mediana de títulos de inibidor no início do tratamento da indução de imunotolerância com rFVIII Fc de 52 BU (variação: 3-1126 BU). No início da indução, 6 de 7 pacientes em terapia primária tinham títulos > 10 BU, e 4 destes 6 tinham títulos > 50 BU. O tempo mediano desde o diagnóstico de presença de inibidores até o início da indução de imunotolerância com rFVIII Fc foi de 4,4 semanas (variação: 0-41 semanas).

Em quatro dos sete pacientes em terapia primária, a mediana de tempo para atingir título negativo de Bethesda foi de 27,7 semanas (variação: 4,1-64 semanas) e a mediana de tempo para tolerância relatada foi de 33,9 semanas (7,8 meses, variação: 21-64 semanas). Para os 3 pacientes tratados com rFVIII Fc diariamente, a tolerância levou apenas 29 semanas (6,7 meses; variação: 20,6-38 semanas), enquanto o paciente tratado três vezes por semana precisou de 64 semanas (14,8 meses). Entre os pacientes restantes ($n=3$), 2 apresentaram diminuição nos títulos de Bethesda (de 32 para 18 BU e de 378 para 23 BU, após 18 e 58 semanas de indução,



respectivamente) e 1 paciente apresentou um aumento inicial no título de Bethesda de 3 para 16 BU após 15 semanas (este paciente foi relatado como tendo pouca adesão ao tratamento).

Para pacientes em regime de ITI de resgate, o número médio de cursos anteriores de indução de IT com outros produtos FVIII foi de 2,6 (intervalo: 1-5) e a mediana de tempo de diagnóstico de inibidor até o início da indução de ITI foi de 5,5 anos (intervalo: 0,8-12 anos). Esses pacientes apresentaram um pico de inibidor histórico mediano (pré-ITI) de 124 BU (intervalo: 8-1024 BU) e um título mediano de inibidor no início do tratamento de indução de IT de 24,2 BU (intervalo: 0,6-237 BU).

Dos 12 pacientes em terapia de resgate, 7 inicialmente obtiveram um título de Bethesda negativo ($\leq 0,6$) em uma média de 3,3 meses, 1 teve um decréscimo no título de Bethesda e continua em tratamento de indução de IT e 4 não demonstraram uma diminuição no título de Bethesda. Destes 4, 3 continuam em indução de ITI com rFVIII Fc e 1 foi removido da indução e colocado em terapia de bypass apenas. Dois pacientes inicialmente responsivos fizeram a transição para outros fatores devido à recorrência.

Dezoito dos 19 pacientes utilizaram agentes de bypass simultaneamente com rFVIII Fc (14 primariamente em profilaxia – 9 com aPCCs e 5 com rFVIIa – e 4 tratados sob demanda com rFVIIa). No geral, 16 dos 19 pacientes permanecem em rFVIII Fc (profilaxia ou indução de ITI). Para aqueles que ainda estão em indução de ITI, um acompanhamento mais longo é necessário para determinar os resultados finais. Nenhum evento adverso relatado.

Os autores concluíram que rFVIII Fc demonstrou rápido tempo de tolerância em pacientes ITI de primeira vez e com alto risco. Para ITI de resgate, o rFVIII Fc mostrou benefício terapêutico em alguns pacientes que falharam previamente com outros produtos. Estes resultados destacam a necessidade de avaliar melhor o uso de rFVIII Fc para ITI.

Limitações:

Estudo aberto, não randomizado.

Os pacientes incluídos nos grupos (terapia primária e de resgate) possuem características heterogêneas e grandes diferenças na entrada do estudo (baseline), o que dificulta interpretação dos resultados e conclusões.

Os pacientes utilizaram agentes de bypass simultaneamente com rFVIII Fc.

6.3.2 Gommès *et al.*, 2016 (13)



Relato de caso clínico de um paciente do sexo masculino, com 15 meses de idade e hemofilia A grave, que se apresentou para avaliar um sangramento no local de acesso do cateter venoso central. Para profilaxia sanguínea, ele estava recebendo infusões três vezes por semana de 20 UI/kg/dose de rFVIII com domínio B deletado (Xyntha®). Após a infusão de Xyntha® na noite anterior à apresentação, o sangramento foi observado a partir do local do acesso do cateter, após sua retirada. Destaca-se que sua primeira exposição ao rFVIII ocorreu 111 dias antes desta visita, quando ele apresentou hemartrose. Posteriormente, houve 49 dias de exposição adicionais antes de o inibidor ser identificado.

O paciente foi hospitalizado depois de receber uma infusão adicional de 20 UI/kg de Xyntha®. Os resultados de testes laboratoriais incluíram nível normal de hemoglobina, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) elevado há 101 segundos e nível de atividade de FVIII inferior a 1%. Não houve sucesso na correção do TTPa, e foi encontrado inibidor anti-FVIII em altos títulos (8 BU/ml). Com o objetivo de suprimir o inibidor e corrigir a coagulopatia aguda, doses de 100 UI/kg de rFVIII (Kogenate®) foram infundidas a cada 12 horas. Após duas doses, o nível de atividade de FVIII aumentou para 29%, e a TTPa estava normalizando. O paciente recebeu sete infusões adicionais de Kogenate® duas vezes ao dia e, em seguida, recebeu alta hospitalar para continuar a ITI.

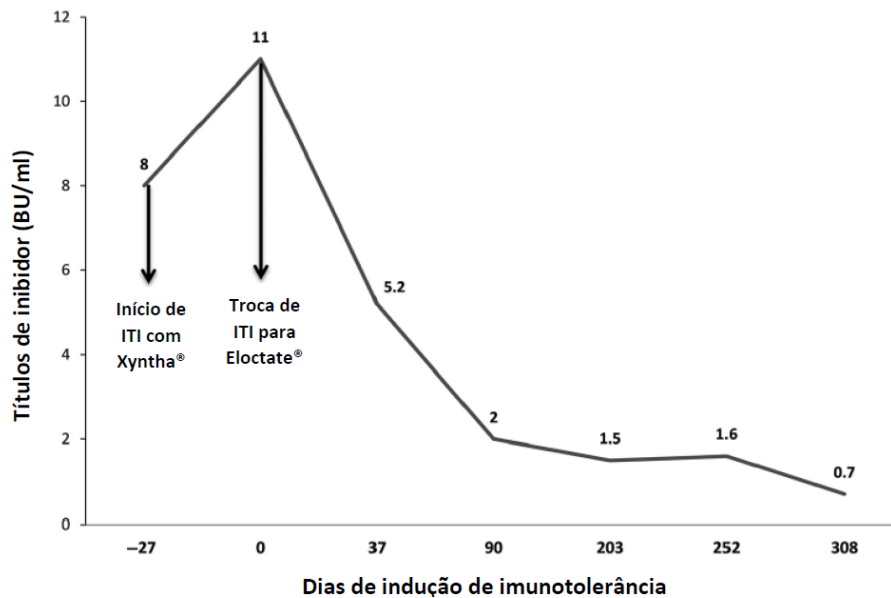
Devido a considerações logísticas, um protocolo típico de ITI com altas doses diárias de infusões de rFVIII não foi possível. Em vez disso, foi seguido um protocolo semelhante ao grupo International Immune Tolerance Study (IITS) de baixa dose, e o paciente começou a receber Xyntha® (50 UI/kg) três vezes por semana. Xyntha® foi inicialmente usado devido à preferência dos pais. Após uma discussão adicional sobre os méritos potenciais da junção de rFVIII-Fc na terapia de ITI, os pais deram seu consentimento para o uso de rFVIII-Fc (Eloctate®). O mesmo regime de infusão de fatores três vezes por semana (a 50 UI/kg/dose) foi continuado, mas com Eloctate® em vez de Xyntha®. O tratamento três vezes por semana com o concentrado de complexo de protrombina ativado, FEIBA (50 UI/kg/dose), também foi iniciado para diminuir o risco de hemorragia enquanto aguardava a indução de tolerância.

Durante a ITI, os níveis de títulos do inibidor foram monitorizados (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Pouco depois do início da indução de imunotolerância com Xyntha®, observou-se a resposta anamnésica esperada, com um nível máximo de inibidor documentado de 11 BU/ml. Após a primeira infusão de rFVIII-Fc, o nível de FVIII uma hora pós-infusão foi inferior a 1%, demonstrando a depuração rápida do rFVIII-Fc infundido, com nível de inibidor a



11 BU/ml. Embora não tenha sido realizado um estudo farmacocinético extensivo, o nível de atividade de FVIII 15 minutos após a infusão de 50 UI/kg foi de 26% (1,6 BU/ml), diminuindo para 22%, uma hora após a infusão. O paciente teve apenas um episódio de hemorragia (hemartrose do tornozelo), três meses depois da ITI, que foi tratado com uma dose maior de FEIBA (75 UI/kg/dose).

FIGURA 2 - NÍVEIS DE TÍTULOS DE INIBIDOR DURANTE A INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA.



BU: Unidades Bethesda; ITI: indução de imunotolerância.

Fonte: Dossiê do demandante.

Os autores concluíram que, embora os ensaios clínicos controlados randomizados sejam os melhores estudos para determinar a eficácia e a segurança, os títulos reduzidos alcançados com a infusão de rFVIIIc em baixa dose três vezes por semana para indução de imunotolerância neste paciente sugerem um uso potencial nos futuros protocolos de indução de imunotolerância.

Limitações:

Estudo não controlado, relato de apenas um caso clínico.

A redução no título de inibidores não pode ser atribuída somente a rFVIIIc, pois o tratamento do paciente incluiu inicialmente Kogenate e Xyntha, considerados rFVIII.



O estudo relata que o paciente não chegou a erradicar totalmente os inibidores, mas que o tratamento com rFVIII Fc diminuiu significativamente o título de inibidores reduzindo funcionalmente o inibidor ao efeito mínimo.

6.3.3 Malec *et al.*, 2016

Levando em consideração o potencial imunoregulatório de rFVIII Fc o estudo construiu a hipótese de que o rFVIII Fc pode encurtar e simplificar o tratamento de ITI. Para testar essa hipótese o estudo relata o uso de rFVIII Fc na ITI em três pacientes com hemofilia A e inibidores (anti-VIII).

Duas crianças não haviam sido previamente submetidas a ITI e uma foi submetida a ITI de resgate após não alcançar a tolerância devido ao não cumprimento de um esquema prévio de redução gradual de rFVIII (Tabela 4).

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SUBMETIDOS À ITI COM rFVIII Fc. ADAPTADO DE MALEC ET AL., 2016.

Paciente	1	2	3
Gravidade da hemofilia	FVIII:C <0,01 UI/mL	FVIII:C <0,01 UI/mL	FVIII:C <0,01 UI/mL
Mutação genética F8	<i>Intron 22 inversion</i>	<i>Nonsense</i>	N/A
Idade à detecção de anti-FVIII	13 meses	9 meses	10 anos
ITI prévia	Não	Sim	Não
Idade de início de ITI	18 meses	7,5 anos	10 anos
Pico de título de anti-FVIII	32 BU	422 BU	16 BU
Título de anti-FVIII ao início de ITI	8,4 BU	1,5 BU	3,8 BU
Dispositivo de acesso venoso central	Sim	Não	Não
Dose inicial de ITI	200 UI/kg em dias alternados	200 UI/kg três vezes por semana	100 UI/kg em dias alternados
Tempo até anti-FVIII = 0	12 semanas	4 semanas	11 semanas
Pico de anti-FVIII durante ITI	16,8 BU	N/A	N/A
Título atual de anti-FVIII	0 BU	0 BU	0 BU
Seguimento desde anti-FVIII = 0	13 meses	14 meses	13 meses

BU: unidades Bethesda; ITI: indução de imunotolerância; N/A: não disponível.

Fonte: Dossiê do demandante

Nenhum dos pacientes havia recebido previamente tratamento com rFVIII Fc. O paciente 1 recebeu o rFVIII (Advate®) antes da ITI. O paciente 2 recebeu o rFVIII (Advate®) antes da ITI e com sua tentativa anterior com falha da ITI. O paciente 3 foi tratado com pdFVIII e rFVIII (desconhecidos) e estava recebendo rFVIII (Kogenate®) antes do início da ITI com rFVIII Fc. O



tratamento de ITI foi iniciado nos dois pacientes com ITI inicial, uma vez que os títulos de inibidor eram <10 BU.

A utilização de rFVIII Fc ficou a critério do médico responsável após discussão com a família. O rFVIII Fc foi utilizado em vez de um produto de meia-vida padrão por razões que incluem a prevenção de uso de dispositivo para acesso venoso central, diminuição da frequência de dosagem e possíveis novos mecanismos para induzir tolerância. O tratamento de indução de ITI foi realizado com rFVIII Fc apenas. Os pacientes não receberam agentes imunossupressores adicionais e não estavam em profilaxia com agentes de bypass.

O acompanhamento foi programado a cada 4-8 semanas, por padrão institucional, com determinação planejada de recuperação e meia-vida do FVIII, uma vez que o anti-FVIII reduzisse para $<0,6$ BU. A tolerância foi definida como anti-FVIII $<0,6$ BU, recuperação de FVIII de pelo menos 60% e meia-vida ≥ 6 h.

Uma vez que a tolerância fosse alcançada, a redução incremental de rFVIII Fc foi realizada com base nos dados farmacocinéticos. Com evidência de manutenção da neutralização do inibidor e uma meia-vida de FVIII: C > 6 h, rFVIII Fc foi reduzido para uma dose de 50 UI/kg a 100 UI/kg em dias alternados ou três vezes por semana.

A ITI foi iniciada com uma dose de 100-200 UI/kg de rFVIII Fc, com intervalo de dosagem entre diariamente e três vezes por semana (Tabela 4). Os pacientes foram seguidos rotineiramente de acordo com o padrão de prática de cuidados de cada centro de tratamento de hemofilia. Todos os três indivíduos tiveram resolução de anticorpo anti-FVIII detectável em 3,1, 1,1 e 2,8 meses nos pacientes 1, 2 e 3, respectivamente.

Durante o período de ITI, nenhum indivíduo desenvolveu evento de sangramento que necessitasse de doses adicionais de rFVIII Fc ou de agentes de bypass, e não houve complicações do tratamento, como trombose. Um indivíduo (paciente 3) foi submetido à sinovectomia artroscópica do joelho com sucesso, que foi tratada com rFVIII Fc diário (administrado a 100 UI/kg) antes de regressar a uma administração em dias alternados. Na última avaliação, com uma duração média de seguimento de 13,3 meses desde o inibidor negativo e 10,4 meses desde a realização da avaliação de meia vida de rFVIII Fc resultando em 7 horas, nenhum paciente teve recorrência de inibidor detectável.



O estudo conclui que esta série de casos demonstra uma ITI segura e bem-sucedida com rFVIII Fc em três indivíduos, com duração mais curta e com menor frequência de dosagem do que a ITI com produtos de meia-vida padrão. Além disso, a ITI com rFVIII Fc foi bem-sucedida em um paciente que falhou anteriormente à ITI com rFVIII. Entretanto, outros estudos prospectivos são necessários para comprovar se ITI pode ser realizado com segurança e mais rapidamente com rFVIII Fc e a estimativa da dose ideal para o ITI.

Limitação:

Estudo aberto, não randomizado.

Pequeno número amostral e grandes diferenças nas características dos pacientes na entrada do estudo.

6.3.4 Ragni *et al.*, 2016 (15)

Esta publicação relata o desenvolvimento de baixos títulos de inibidor em uma criança de uma família propensa ao desenvolvimento de inibidores, com hemofilia A grave, tratada com rFVIII Fc (Eloctate®), em comparação com um primo materno tratado com rFVIII e altos títulos de inibidor.

O paciente 1 é uma criança com hemofilia A grave, FVIII <0,01 UI/mL, nascida em 2010, com uma forte história familiar de hemofilia e formação de inibidores em seu avô materno. O sequenciamento de última geração de seu gene F8 identificou uma variante patogênica nonsense no exon 14, c.5177G> A, resultando em p.W12726X. Aos 5 meses de idade, sem sangramentos prévios ou tratamento com fator, e para evitar a formação de inibidores, ele iniciou rFVIII (Kogenate®) 25 UI/kg semanalmente.

Embora a profilaxia padrão seja 2 a 3 vezes por semana com FVIII, ele foi tratado uma vez por semana para evitar a colocação de dispositivos para acesso venoso e complicações associadas. Após 15 exposições, inibidor anti-VIII foi detectado em 22,4 BU, confirmado como alto título (> 5,0 BU), com pico de título 43,2 BU. Após a confirmação, a profilaxia com rFVIII foi interrompida e, conforme o padrão de cuidado, quando o título de inibidores caiu para <10,0 BU, foi colocado um acesso e iniciada ITI, e um programa de fator de alta dose para suprimir o inibidor foi iniciado com rFVIII 200 UI/kg diariamente.

Os sangramentos foram tratados com agentes de bypass, rFVIIa 90 mcg/kg. Seu curso foi complicado devido a infecções recorrentes nos dispositivos de acesso que exigiam



antibióticos parenterais e hospitalização. Na semana 83, o título anti-VIII caiu para $<0,6$ BU, após o qual o rFVIII foi reduzido, e o anti-VIII permaneceu indetectável $<0,6$ UB, com pico VIII: C = 1,26 IU mL e meia vida superior a 5 horas, não alcançando a tolerância (meia vida > 6 horas). A profilaxia padrão foi iniciada com rFVIII 25 UI/kg em dias alternados, e subsequentemente, alterada para rFVIII Fc 25 UI/kg duas vezes por semana, quando disponível, com anti-VIII indetectável (0,0 BU). A adesão ao tratamento foi excelente, sem doses perdidas.

O paciente 2, primo materno de primeiro grau do paciente 1, nasceu em 2014 com hemofilia A grave, FVIII $<0,01$ UI/mL, com a mesma variante nonsense patogênica no éxon 14, c.5177G $> A$, resultando em p.W12726X. Aos 8 meses de idade, sem sangramentos prévios ou tratamento com fator, a profilaxia foi iniciada com rFVIII Fc 50 UI/kg semanalmente, pois seu primo havia desenvolvido inibidor com rFVIII (Tabela 5). Embora o padrão atual para a profilaxia de rFVIII Fc seja a dosagem duas vezes por semana em crianças, adolescentes e adultos, nenhum padrão existe em idade mais jovem, e a dosagem semanal foi escolhida para evitar a colocação de acesso.

Após 10 exposições, um título baixo inibidores de 1,0 BU, foi detectado. Antes da confirmação do inibidor, ele recebeu uma dose única de rFVIIa 90 mcg/kg para um sangramento por punção venosa. Após a confirmação do inibidor em 1,4 BU, também o título de pico, rFVIII Fc foi continuado na mesma dose, sem anamnese ou necessidade de ITI, como é típico para os inibidores de baixo título ($<5,0$ BU). À medida que se tornou mais ativo, desenvolveu hematomas traumáticos de sua testa e extremidades, e o rFVIII Fc foi aumentado para 100 UI/kg duas vezes por semana para superar a neutralização do FVIII no cenário de anti-VIII, 1,0 BU.

Na semana 27, o título anti-VIII era $<0,6$ UB e o rFVIII Fc foi reduzido para 65 UI/kg duas vezes por semana. A partir da semana 37, o inibidor permaneceu indetectável, $<0,6$ BU. Subsequentemente, para facilitar a dosagem, o rFVIII Fc foi reduzido para 90 UI/kg semanalmente, com anti-VIII persistente indetectável, meia-vida > 5 horas e um pico VIII: C $> 0,60$ UI/mL, apesar de um FVIII residual $<0,01$ UI/mL, como esperado com dosagem semanal. A adesão ao tratamento foi excelente, sem doses perdidas.

Esse estudo demonstra em uma criança de uma família propensa a inibidores tratada com rFVIII Fc, o acometimento de baixo título em comparação com os altos títulos apresentados por um primo materno com o mesmo genótipo para hemofilia A e tratado com rFVIII Fc antes do primeiro sangramento.



TABELA 5 - ACHADOS CLÍNICOS NO PACIENTE COM HEMOFILIA A E SEM SEU PRIMO, TAMBÉM COM A DOENÇA. ADAPTADO DE RAGNI ET AL., 2016.

Paciente	Paciente 1	Paciente 2
FVIII: C (UI/mL) no <i>baseline</i>	<0,01	<0,01
Status do paciente previamente não tratado	Sim	Sim
Tratamento inicial FVIII	rFVIII, Kogenate	rFVIII Fc, Eloctate
Idade na profilaxia inicial com FVIII (meses)	5	8
Dose de FVIII (UI/Kg semanalmente)	25	50
Exposições na detecção anti-VIII	15 exposições	10 exposições
Pico de anti-FVIII (BU)	43,2	1,4
Agente de bypass (rFVIIa)	Sim (múltiplas doses)	Sim (dose única)
Início de ITI	Sim	Não
Dose de FVIII para ITI	rFVIII 200 UI/kg/dia	-
Acesso para ITI	Sim	-
Hospitalizações	Sim	Não
Anemia por deficiência de ferro	Sim	Não
Tempo pós-ITI para anti-VIII durável <0,6	20 meses	37 semanas
Meia-vida de FVIII atual (horas)	5	5
Tratamento atual	rFVIII Fc 50 UI/kg quinzenal	rFVIII Fc 90 UI/kg/semana
Nível de anti-VIII atual (BU)	0,0	0,0

BU: unidades Bethesda; ITI: indução de imunotolerância.

Fonte: Dossiê do demandante.

Limitações:

Assim, enquanto não é possível atribuir absolutamente o baixo título de inibidores no paciente em tratamento com Eloctate, o resultado deste relatório levanta a questão de saber se rFVIII Fc tem potencial tolerogênico na hemofilia A grave, como demonstrado em estudos pré-clínicos em ratos com hemofilia A [4].

Iniciar rFVIII antes de uma primeira hemorragia não preveniu a formação de inibidores no paciente 1. É importante reconhecer que iniciar profilaxia como rFVIII Fc antes de um primeiro sangramento, mesmo na dose e frequência similar à profilaxia precoce usada por muitos centros, diverge dos protocolos clínicos existentes.

Não foi possível concluir que Eloctate suprimiu formação de inibidores, no estudo o seu uso foi associado a um baixo título inibidor e sangramento bem controlado.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo minimização, comparando Alfaefmoroctocogue (Eloctate® - rFVIII Fc) com os tratamentos recomendados pelo protocolo do MS (46) para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores.

Para pacientes recebendo o primeiro tratamento de indução da imunotolerância a comparação foi realizada com o fator VIII plasmático (pdFVIII) e fator VIII recombinante (rFVIII) (15). Parte destes pacientes, correspondendo àqueles com elevado risco de sangramento, receberiam também profilaxia com agentes *bypassing*: concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (aPCC) ou fator VII ativado recombinante (rFVIIa). Em pacientes tratados para ITI de resgate, considerou-se que já estariam recebendo profilaxia com agentes *bypassing*: aPCC ou rFVIIa (15).

A perspectiva adotada foi a do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde e o horizonte temporal de cinco anos, pois a duração máxima permitida para o protocolo de ITI do MS é de 33 meses e, após esse período, foram considerados ainda pelo menos 27 meses de tratamento profilático dos pacientes.

Nessa análise apresentada pelo demandante, os desfechos clínicos, tais como a taxa de sucesso do protocolo de ITI, foram considerados semelhantes entre pacientes tratados com Eloctate® ou com os fatores VIII de curta ação atualmente disponibilizados pelo MS. O benefício associado à incorporação do Eloctate® para ITI é proveniente da redução da duração do protocolo de ITI e do menor período de uso de agentes *bypassing* profiláticos concomitantes ao protocolo de ITI com fator VIII.

Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 1 abaixo.

QUADRO 3- CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização.	Não adequado: Nenhum estudo que comprove igualdade de



		eficácia entre os comparadores foi apresentado.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Eloctate® (rFVIII Fc) versus fator VIII plasmático e recombinante.	Adequado.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores, elegíveis ao protocolo de imunotolerância atualmente disponibilizado pelo Ministério da Saúde.	Adequado.
4. Desfecho(s) de saúde utilizado	Não se aplica.	
5. Horizonte temporal	Cinco anos.	Inadequado: A duração máxima permitida para o protocolo de ITI do MS é de 33 meses.
6. Taxa de desconto	Não houve nenhuma taxa de desconto.	
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
8. Medidas da efetividade	Não se aplica.	
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica.	
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram utilizados no modelo recursos diretos médicos (medicamentos).	Adequado para o tipo de estudo apresentado.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável).	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Não se aplica.	
13. Pressupostos do modelo	Não se aplica.	
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi adotada apenas análises de sensibilidade univariadas.	Inadequado: Poderiam ter explorado mais os resultados e incertezas.

Para o cálculo dos custos totais de tratamento adotou-se uma estrutura de árvore de decisão com o objetivo de avaliar e ponderar os custos de tratamento de acordo com os



desfechos clínicos dos pacientes. Os resultados foram apresentados ano a ano e segmentados em:

- Tratamento de ITI inicial;
- Tratamento de ITI de resgate;
- Custo total de tratamento (média ponderada dos custos de ITI inicial e ITI de resgate).

FIGURA 3 - TRATAMENTO PARA IT INICIAL: SEM ELOCTATE®.

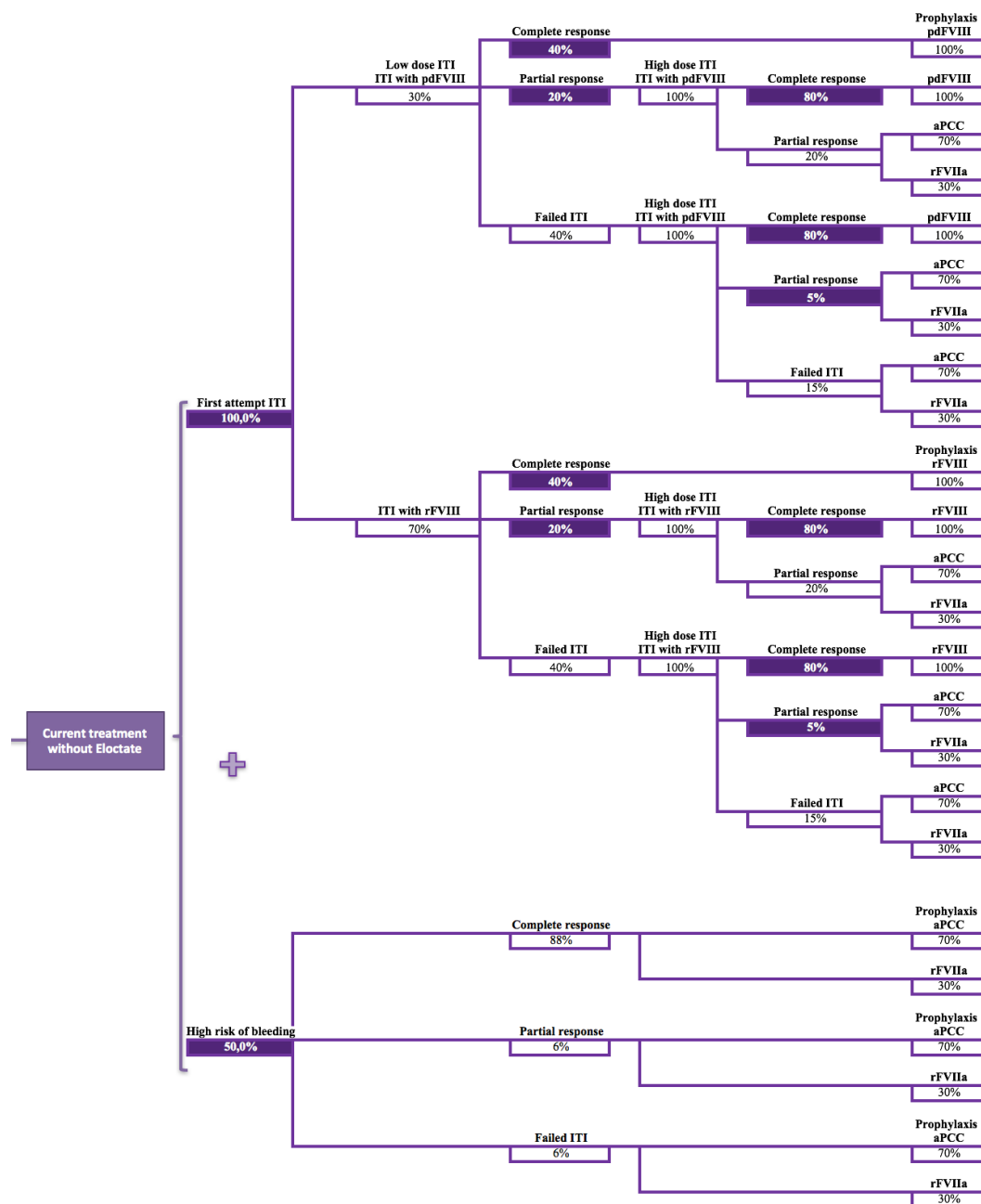




FIGURA 4 - TRTAMENTO PARA IT INICIAL: COM ELOCTATE®.

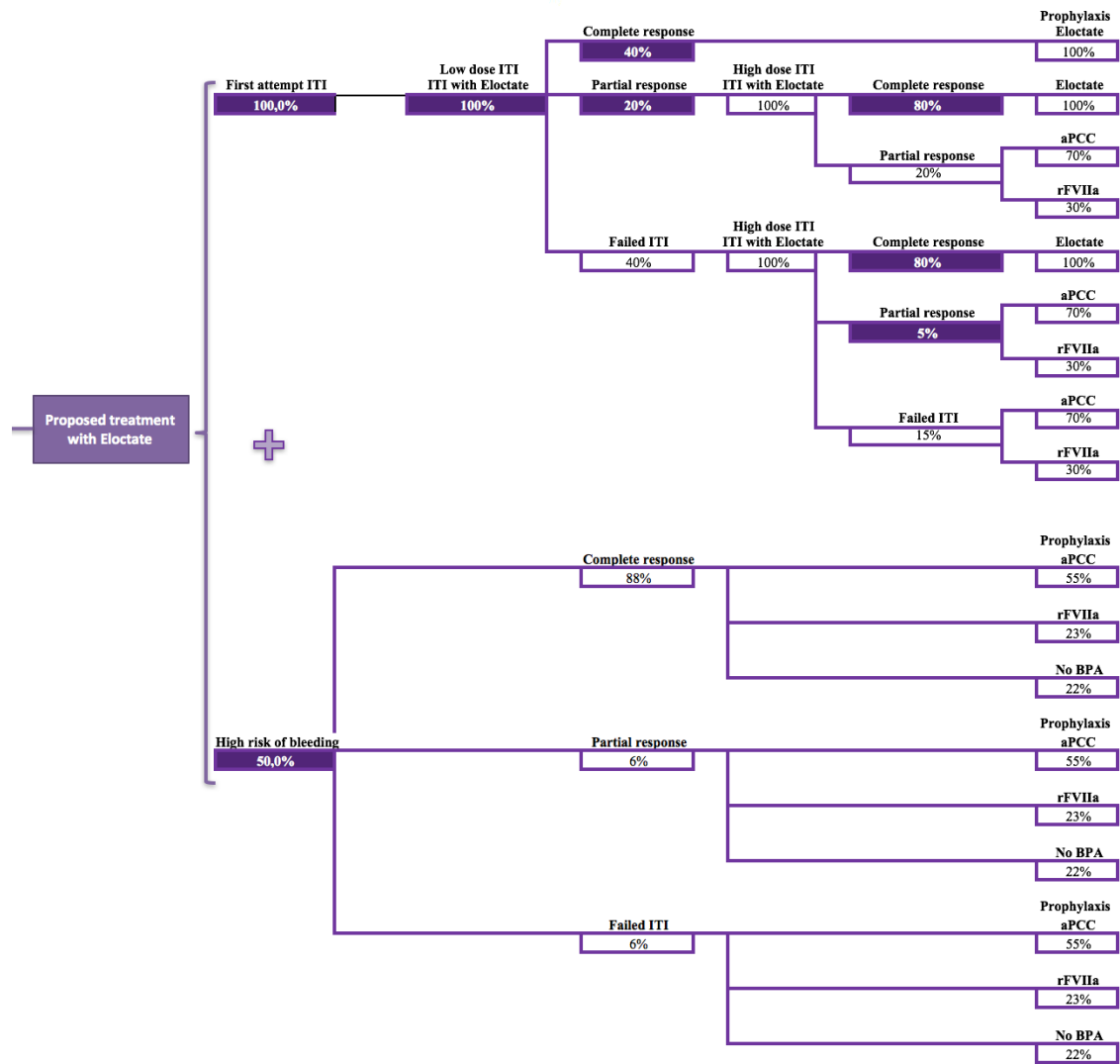
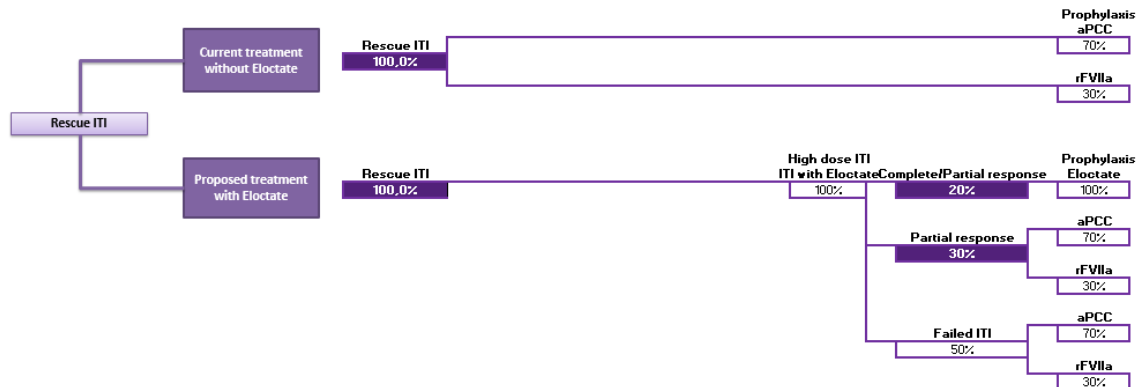




FIGURA 5 - TRATAMENTO PARA IT DE RESGATE.



As probabilidades de transição adotadas na árvore de decisão foram estabelecidas pelo demandante através de estudos epidemiológicos, relatórios, diretrizes e principalmente opinião de especialista.

O percentual de pacientes que utilizam fator VIII plasmático foi obtido do relatório da World Federation of Hemophilia de 2015 (16), o percentual de pacientes que atingem resposta completa foi obtido de um estudo desenvolvido para comparar protocolos de baixa versus alta dose de fator VIII para indução da imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores (17), foram consideradas no modelo as recomendações do protocolo de ITI do MS para aumento de dose de fator (9) e os demais parâmetros foram obtidos a partir da estimativa de uma especialista.

Para os custos de tratamento, adotaram-se as posologias publicadas em bulas e recomendadas pelo MS, o peso médio dos pacientes foi estimado segundo opinião de especialista, que variou entre pacientes submetidos à ITI inicial (15 kg) ou de resgate (40 kg).

- **Eloctate[®], pdFVIII e rFVIII – baixa dose:** 50 UI/kg por dia 3 vezes por semana (46,49–51);
- **Eloctate[®], pdFVIII e rFVIII – alta dose:** 100 UI/kg por dia 7 dias por semana (46);
- **Eloctate[®], pdFVIII e rFVIII – profilaxia:** 25 UI/kg por dia 3 vezes por semana (46);
- **aPCC – profilaxia:** 85 UI/kg por dia 3 vezes por semana (46);
- **rFVIIa – profilaxia:** 80 mcg/kg por dia 7 dias por semana. (46)

Os custos unitários dos medicamentos foram definidos com base em fontes de dados públicas (CMED (18) e Diário Oficial da União – DOU (19)), para Eloctate[®] adotou-se o preço



proposto para incorporação e para os outros fatores de coagulação VIII, adotou-se o preço das negociações mais recentes entre o governo federal e as empresas produtoras (Tabelas 6 e 7).

TABELA 6 - CUSTOS UNITÁRIOS.

Medicamento	Custo unitário	Referência
Eloctate®	R\$ 2,05 por UI	PMVG 0% com desconto de 2,78%
rFVIII	R\$ 1,15 por UI	DOU
pdFVIII	R\$ 0,32 por UI	DOU
aPCC	R\$ 2,12 por UI	DOU
rFVIIa	R\$ 1,86 mcg	DOU

Fonte: Dossiê do demandante

TABELA 7 - CUSTOS MENSAIS

Medicamento	ITI inicial	ITI de resgate
Eloctate® – baixa dose	R\$ 19.987,50	-
rFVIII – baixa dose	R\$ 11.212,50	-
pdFVIII – baixa dose	R\$ 3.139,50	-
Eloctate® – alta dose	R\$ 93.275,00	R\$ 248.733,33
rFVIII – alta dose	R\$ 52.325,00	-
pdFVIII – alta dose	R\$ 14.651,00	-
Eloctate® – profilaxia	R\$ 9.993,75	R\$ 26.650,00
rFVIII – profilaxia	R\$ 5.606,25	-
pdFVIII – profilaxia	R\$ 1.569,75	-
aPCC – profilaxia	R\$ 40.956,83	R\$ 109.218,20
rFVIIa – profilaxia	R\$ 76.015,49	R\$ 202.707,96

Fonte: Dossiê do demandante

A duração do tratamento foi estimada pelo demandante baseando-se em evidências científicas e na opinião de especialista. A duração do tratamento com baixa dose de fator VIII foi obtida do estudo de Hay & DiMichele, 2012 (20). A duração de 14 meses após aumento de dose do fator VIII foi baseado na opinião de especialista.



A redução de duração considerada para o tratamento com rFVIII Fc foi baseada em uma análise de dados de 6 pacientes incluídos nos estudos publicados por Carcao 2017 (21) e Ragni 2016 (15) e que haviam completado o tratamento de ITI com rFVIII Fc (Tabela 8).

TABELA 8 - DURAÇÕES DE TRATAMENTO CONSIDERADAS NO MODELO.

Fase do tratamento	Fator VIII plasmático ou recombinante	Eloctate
Indução de ITI com baixa dose de fator VIII	10,6 meses	2,5 meses
Indução de ITI com alta dose de fator VIII até CR ou PR	14,0 meses	3,4 meses
Indução de ITI com alta dose de fator VIII até FT	22,4 meses	5,4 meses

Fonte: Dossiê do demandante

Os resultados foram segmentados entre ITI inicial e de resgate. Os resultados foram definidos através da ponderação dos custos de tratamento por tipo de resposta alcançada e tempo médio de tratamento. Os custos totais (ITI inicial + de resgate) foram definidos por meio da média ponderada entre custos de tratamento e percentual de pacientes em cada modalidade.

Os custos totais por paciente, no horizonte de tempo de 5 anos, estão apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

TABELA 9 - RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO APRESENTADA PELO DEMANDANTE (EM 5 ANOS).

Desfechos	Com Eloctate®	Sem Eloctate®	Incremental
ITI inicial (60%)	R\$ 1.128.866	R\$ 1.141.728	-R\$ 12.862
Protocolo de ITI	R\$ 1.067.273	R\$ 812.704	R\$ 254.569
Profilaxia	R\$ 61.593	R\$ 329.025	-R\$ 267.431
ITI de resgate (40%)	R\$ 7.469.753	R\$ 8.235.908	-R\$ 766.155
Custo total por paciente	R\$3.665.221	R\$3.979.400	-R\$ 314.179

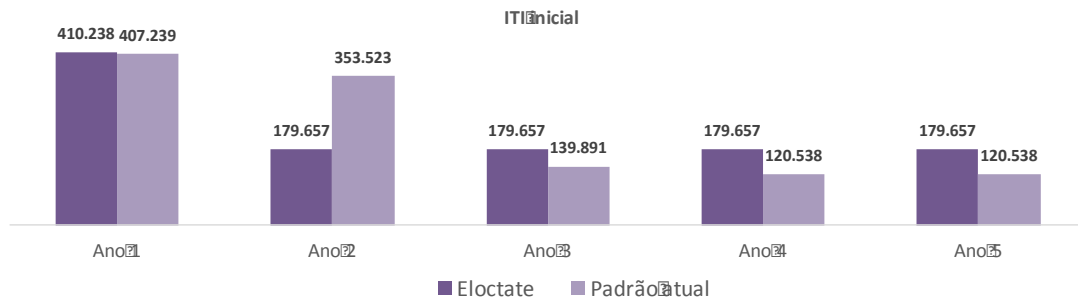
Fonte: Dossiê do demandante

Os resultados da análise de custo-minimização demonstram que rFVIII Fc reduziu custos quando comparado ao tratamento padrão. Para ITI inicial, rFVIII Fc apresentou uma redução de



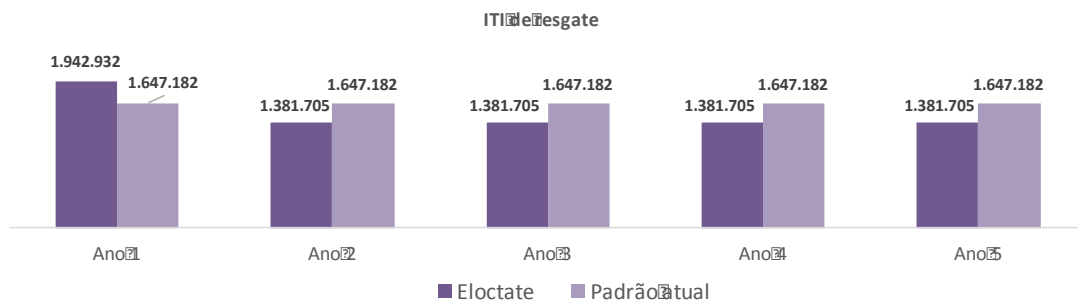
custos significativa no segundo ano de tratamento, que foi capaz de compensar o aumento de custos nos outros anos, como apresentado no gráfico da Figura 6.

FIGURA 6 - COMPARAÇÃO DE CUSTOS ANUAIS DE PACIENTES TRATADOS COM ELOCTATE® OU COM O PADRÃO DE TRATAMENTO ATUAL PARA ITI INICIAL.



Para ITI de resgate, é importante ressaltar que o medicamento apresentou custo superior no primeiro ano do tratamento de resgate, porém, esse aumento foi compensado por reduções de custo nos anos subsequentes. Isso ocorre pela redução da necessidade de tratamento com agentes bypassing, que apresentam custo elevado e tempo de uso prolongado. Estes resultados podem ser observados no gráfico da Figura 7.

FIGURA 7 - COMPARAÇÃO DE CUSTOS ANUAIS DE PACIENTES TRATADOS COM ELOCTATE® COM O PADRÃO DE TRATAMENTO ATUAL PARA ITI DE RESGATE.

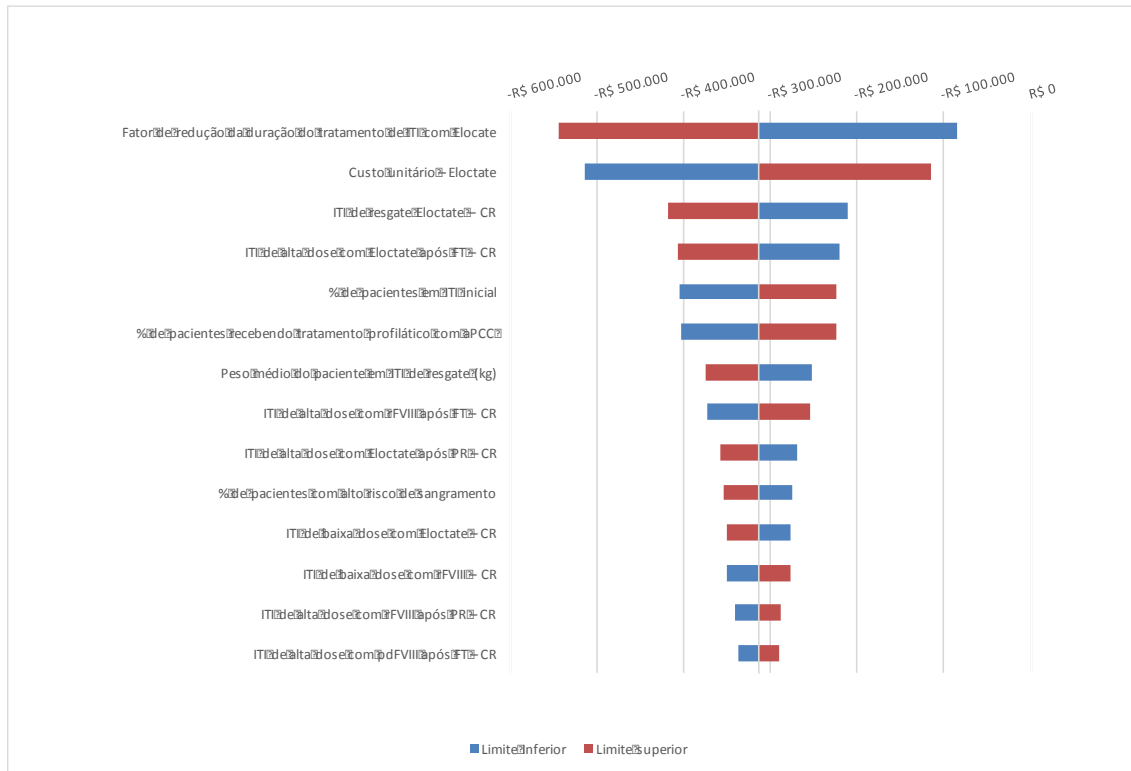


De forma geral, rFVIII Fc (Eloc Tate®) apresenta grande potencial de reduzir custos ao SUS quando comparado ao tratamento padrão atualmente vigente no país.

O demandante também realizou análise de sensibilidade univariada para determinar os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise. O parâmetro com maior impacto sobre os resultados da análise foi o fator de redução da duração do tratamento de ITI com rFVIII Fc, seguido pelo custo unitário do produto. Vale ressaltar que em todos os cenários avaliados, Eloc Tate® continuou levando a reduções de custo para o tratamento de pacientes com ITI no SUS.



FIGURA 8 - DIAGRAMA DE TORNADO



Limitações:

De acordo com as Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2014), estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade/eficácia equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários. A efetividade/eficácia equivalente entre alternativas usadas no modelo não foi demonstrada por nenhum estudo apresentado.

Esse tipo de estudo limita-se aos custos diretos dos medicamentos, não levando em consideração os custos com outros produtos de coagulação, eventos adversos e complicações além de desconsiderar os reais benefícios das alternativas, acompanhamento e logística.

O horizonte temporal (HT) de 5 anos é uma limitação importante, tendo em vista que o protocolo do MS para ITI determina uma duração máxima de 33 meses. O demandante considerou na análise um HT com 33 meses referentes ao tratamento de ITI mais 27 de profilaxia. No protocolo, após definição de sucesso total os pacientes deverão iniciar profilaxia indefinida com concentrado de fator VIII 25 UI/kg/dia 3 vezes por semana, com o produto



disponível conforme orientação do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde.

Recomendações oriundas de opiniões de especialistas são classificadas como nível de evidência “muito baixo”. Opiniões de especialista não é caracterizada formalmente como evidência, o que prejudica a interpretação dos resultados do modelo econômico.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo de impacto orçamentário para incorporação de Eloctate® ao SUS, para o tratamento de pacientes com hemofilia A, que desenvolveram inibidores.

Para o cálculo da população elegível foram utilizados dados publicados pela *World Federation of Hemophilia*, que estimou um total de 279 pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores, no Brasil (16). A mesma publicação estima um total de 33 novos pacientes para o ano de 2015 (ano subsequente da publicação), assim esse crescimento foi adotado para cada ano da análise partir de 2018.

Com base no fluxo de tratamento apresentado, o demandante pode calcular o número total de pacientes que iniciariam tratamento a cada ano para ITI inicial e de resgate e se manteriam em acompanhamento nos anos subsequentes até um máximo de 5 anos do horizonte de análise.

TABELA 10 - POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO (2018-2022) - ITI INICIAL.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022
Ano 1	167	33	33	33	33
Ano 2		167	33	33	33
Ano 3			167	33	33
Ano 4				167	33
Ano 5					167



TABELA 11 - POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO (2018-2022) - IT DE RESGATE.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022
Ano 1	112	0	20	4	4
Ano 2		112	0	20	4
Ano 3			112	0	20
Ano 4				112	0
Ano 5					112

Foi considerado um *market-share* de 10% para rFVIII Fc (Eloctate®) no primeiro ano após incorporação, aumentando gradativamente até atingir 50% ao final de 5 anos.

Foram utilizados os custos de tratamento, ano a ano, conforme estimados pelo modelo econômico.

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 7 e **Erro! Fonte de referência não encontrada.** 8 e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação de Eloctate® ao SUS, para o tratamento de pacientes com hemofilia A, que desenvolveram inibidores.

A Tabela 12 apresenta os custos exclusivos com o tratamento de ITI inicial, enquanto a Tabela 13 apresenta os custos do tratamento de IT de resgate. A Tabela 14 apresenta os custos totais ponderados.

TABELA 12 - RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (EM R\$) – ITI INICIAL.

Cenário	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Após incorporação de Eloctate®	68.222.032	69.727.947	48.070.729	49.469.963	53.405.258	288.895.929
Antes da incorporação de Eloctate®	68.171.838	72.618.674	48.522.870	49.899.536	53.877.275	293.090.194
Incremental	50.194	-2.890.727	-452.141	-429.573	-472.017	-4.194.265



TABELA 13 - RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (EM R\$) – ITI DE RESGATE.

Cenário	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Após incorporação de Eloctate®	187.126.031	180.862.744	215.733.635	219.342.767	225.562.209	1.028.627.387
Antes da incorporação de Eloctate®	183.825.459	183.825.459	216.914.042	223.436.881	229.959.720	1.037.961.562
Incremental	3.300.572	-2.962.716	-1.180.407	-4.094.114	-4.397.511	-9.334.175

TABELA 14 - RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (EM R\$) – CUSTO TOTAL.

Cenário	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Após incorporação de Eloctate®	255.348.063	250.590.690	263.804.365	268.812.731	278.967.467	1.317.523.316
Antes da incorporação de Eloctate®	251.997.297	256.444.133	265.436.912	273.336.417	283.836.995	1.331.051.755
Incremental	3.350.766	-5.853.443	-1.632.548	-4.523.687	-4.869.528	-13.528.440

Os resultados da análise de impacto orçamentário indicam uma economia total acumulada de aproximadamente R\$ 13,5 milhões no horizonte de tempo de 5 anos. Estes resultados indicam que rFVIIIc é capaz de proporcionar economia ao SUS com a sua incorporação.

Limitações:

Existe uma incerteza nos dados de estimativa da população, calculado a partir de dados publicados pela World Federation of Hemophilia (2016), que estimou um total de 279 pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores no Brasil não reflete o número atual de pacientes com hemofilia A e inibidores e nenhuma projeção ou ajuste foi feito para tentar minimizar possíveis erros amostrais.

O demandante estimou a população com um market-share inicial de 10, no primeiro ano após a incorporação, até atingir uma participação de mercado de 50%, ao final de 5 anos, o que pode ter subestimado a população elegível e a taxa de difusão da tecnologia. O benefício



associado à incorporação do rFVIII Fc para ITI é proveniente da redução da duração do protocolo de ITI e do menor período de uso de agentes bypassing profiláticos concomitantes ao protocolo de ITI com fator VIII, podendo potencialmente impactar na taxa de difusão da tecnologia.

Os custos indiretos potencialmente impactados pela incorporação de rFVIII Fc ao SUS não foram quantificados e não foram incluídos na análise, tal como uso de outros produtos coagulantes, complicações, eventos adversos e custos de logística.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Não foram encontradas avaliações do rFIX Fc para o tratamento de hemofilia A nos seguintes órgãos: NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido), SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) e PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme – Austrália).

O CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá) em novembro de 2015 após análise comparativa de custos de tratamento e impacto orçamentário concluiu que diante das incertezas de evidências sob a superioridade ou igualdade de rFVIII Fc (Eloctate®) frente às alternativas disponíveis (Advate, Kogenate, Xyntha – Fatores VIII recombinantes), uma redução de preço seria necessário para justificar o financiamento da tecnologia.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores. Utilizou-se o termo “Hemophilia A with Inhibitor”.

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



relatório. Não se considerou, ainda, fator VIII de coagulação derivado de plasma humano, pois está disponível no SUS para tratamento da hemofilia A.

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

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas duas tecnologias para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores (Quadro 3).

QUADRO 4 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores.
Oligonucleotídeo sintético siRNA de cadeia dupla dirigido contra o mRNA da antitrombina e com ligação covalente a um ligante contendo três resíduos de Nacetilgalactosamina (Fitusiran®)	Inibidor de antitrombina III	Subcutânea	• Fase 3 ⁱ	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2014) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2013)
Emicizumabe	Antagonista dos fatores IXa e X; mimetiza a função do fator VIII	Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA</u> Registrado (2018) <u>FDA</u> Registrado (2017)

6.8 Considerações gerais

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

ⁱ Recrutando.



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

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

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

Os estudos incluídos na análise são do tipo série e relatos de casos e são considerados por baixo nível de evidências devido às limitações metodológicas e vieses relacionados ao tipo de estudo. Esse tipo de estudo às vezes restringe-se a situações incomuns de pacientes em pior estado de saúde, casos de evolução atípos, resultado terapêutico inesperado e por possuírem pequeno número amostral raramente abrangem todas as fases de manifestação da doença. Além disso, estes estudos são abertos, não randomizados e não possuem comparador.

Coletivamente, os estudos mostram que ITI com rFVIIIc é eficaz e pode resultar em erradicação de inibidores e ITIs bem-sucedidas em muitos pacientes com alto risco de intolerância a ITI em primeira tentativa e em alguns pacientes submetidos à ITI de resgate. Além disso, ITI com rFVIIIc demonstrou uma rápida diminuição no título de Bethesda e a indução de tolerância em um tempo mais curto na maioria dos pacientes em ITI pela primeira vez apesar de seus perfis de risco.

Para o ITI de resgate, é mais difícil concluir, já que a maioria desses pacientes ainda estava passando por ITI com rFVIIIc no momento da coleta de dados dos estudos. No entanto, alguns pacientes que receberam ITI de resgate pareciam ter benefício terapêutico na medida em que obtiveram negatividade Bethesda ou apresentaram quedas significativas nos títulos de inibidores. Foi particular o caso em que altas doses de rFVIIIc foram administradas diariamente. Esses casos particulares ressaltados necessitam de dados adicionais;



Atualmente dois ensaios prospectivos estão sendo iniciados usando rFVIII Fc para ITI em pacientes com hemofilia A com inibidores (NCT03093480 e NCT03103542).

A análise de custo-minimização apresentada pelo demandante demonstrou o potencial de redução de custos proporcionado pela incorporação de Eloctate® ao SUS para tratamento de ITI. O modelo possui grandes limitações principalmente relacionadas às premissas adotadas e incertezas presentes entre os parâmetros, sendo o próprio tipo de análise considerada inadequado.

A análise de impacto orçamentário demonstrou um potencial de redução de custo de aproximadamente R\$ 13,5 milhões acumulados no período de 5 anos. Apensar das limitações da análise esta economia pode ser maximizada caso a taxa de difusão de Eloctate® seja ainda maior do que a proposta pelo demandante (50% do mercado no quinto ano após a incorporação).

Encontram-se mínimas evidências satisfatórias na análise dos estudos, contra ou a favor da tecnologia.

6.9 Recomendação preliminar da CONITEC

O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 07 de novembro de 2018, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do Alfaefmoroctocogue (Eloctate®) para tratamento de pacientes com hemofilia A. Considerou-se que há incerteza a respeito da eficácia e segurança do medicamento quando comparado as opções de tratamento já disponíveis no SUS, devido aos poucos relatos encontrados na literatura e inexistência de estudos mais robustos e com maior número de pacientes.



REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed; 2015.
2. BLANCHETTE, V. S. et al. DefinITons in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014
3. Nazeef, M.; Sheehan, J.P. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*. V. 7, p. 27-38, 2016.
4. White, G.C.; Rosendaal, F.; Aledort, L.M.; Lusher, J.M.; Rothschild, C.; Ingerslev, J. DefinITons in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. v. 85, n. 3, p.560,2001.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias. 1ª ed; 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006.
8. VEIGA, M. T. A.; MONTALVÃO, S. A. L.; REZENDE, S. M. Hemofilia Congênita e Inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. 2009.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2015.
10. PREZOTTI, Alessandra Nunes Loureiro et al. Indução de imunotolerância em pacientes adultos com hemofilia A e inibidor. 2016.
11. ELOCTATE™ (alfaefmorococogue). Bula. Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha. 22/08/2016.
12. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, Hwang N, Druzgal C, Lieuw K, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24(2):245–52.
13. Groomes C, Gianferante D, Crouch G, Parekh D, Scott D, Lieuw K. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction With Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. *J Clin Oncol*. 2016;63:922–4.
14. Malec LM, Journeycake J, Ragni M V. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(6):e552–4.
15. Ragni M V., Alabek M, Malec LM. Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2016;22(5):e462–4.
16. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2015 [Internet]. Montréal: WFH; 2016 [cited 2017 Aug 31]. p. 64. Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>.



17. Hay CRM, Dimichele DM, Dc W. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–44.
18. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Lista de Preços de Medicamentos – Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo. 2018. Available from: <https://goo.gl/CRcRZ>.
19. Imprensa Nacional (Brasil). Diário Oficial da União [Internet]. Available from: <http://portal.imprensanacional.gov.br/>
20. Hay CRM, Dimichele DM, Dc W. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–44.
21. Carcao M, Shapiro A, Staber J, Al. E. rFVIII Fc for immune tolerance induction in severe hemophilia A patients with inhibitors – a retrospective analysis. In: International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Annual Congress. Berlin; 2017. p. LB04.



ANEXO 1

TABELA 15. ESTRATÉGIAS DE BUSCA.

PUBMED

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Hemophilia A"[Mesh]) AND ("factor VIII-Fc fusion protein" [Supplementary Concept] OR "rFVIII Fc protein" OR "Eloctate") AND ("Immune Tolerance"[Mesh] OR "Tolerance, Immune" OR "Immune Tolerance Induction")

Resultados: 2

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((("Hemophilia A"[Mesh]) AND ("factor VIII-Fc fusion protein" [Supplementary Concept] OR "rFVIII Fc protein" OR "Eloctate") AND ("Immune Tolerance"[Mesh] OR "Tolerance, Immune" OR "Immune Tolerance Induction"))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (exp economics, hospital) OR (exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (exp AND "fees and charges") OR (exp budgets) OR ((low adj cost) AND .mp.) OR ((high adj cost) AND .mp.) OR ((health?care adj cost\$) AND .mp.) OR ((fiscal OR funding OR financial OR finance) AND .tw.) OR ((cost adj estimate\$) AND .mp.) OR ((cost adj variable) AND .mp.) OR ((unit adj cost\$) AND .mp.) OR ((economic\$ OR pharmaco-economic\$ OR price\$ OR pricing) AND .tw.)))

Resultados: 0

LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**



((Hemophilia A) OR (Hemofilia A)) AND (("fator VIII" OR "factor VIII") AND ("recombinante" OR "recombinant")) AND ((Immune Tolerance) OR (Tolerance, Immune) OR (Immune Tolerance Induction) OR (imunotolerância))

Resultados: 0

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)**

((Hemophilia A) OR (Hemofilia A)) AND (("fator VIII" OR "factor VIII") AND ("recombinante" OR "recombinant")) AND ((Immune Tolerance) OR (Tolerance, Immune) OR (Immune Tolerance Induction) OR (imunotolerância)) AND ((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))



Resultados: 0

CRD

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Hemophilia A) AND (Factor VIII) AND (recombinant) AND ((Immune Tolerance) OR (Tolerance, Immune) OR (Immune Tolerance Induction))

Resultados: 5

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Hemophilia A) AND (factor VIII) AND (recombinant) AND ((Immune Tolerance) OR (Tolerance, Immune) OR (Immune Tolerance Induction))

Resultados: 5 (revisões completas)
