

# Custo-efetividade do fator VII ativado recombinante (rFVIIa) e complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) no tratamento sob demanda do sangramento leve/moderado de pacientes com hemofilia congênita complicada por inibidores sob a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil

*Cost-effectiveness of rFVIIa and CCPa in the on-demand treatment of congenital haemophilia with inhibitors in the Brazilian public setting*

Camila Pepe<sup>1</sup>, Gabriel Zaiden Zara Fagundes<sup>2</sup>, Brandon Goode<sup>2</sup>,  
Thiago de Menezes Gonçalves<sup>2</sup>, Flávia Sauer Tobaruella<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v9.n3.p249-59

## Palavras-chave:

hemofilia, inibidores, tratamento, rFVIIa, custo-efetividade

## Keywords:

haemophilia, inhibitors, treatment, rFVIIa, cost-effectiveness

## RESUMO

**Objetivo:** Fornecer evidências econômicas que suportem o uso do fator VII ativado recombinante (rFVIIa) em comparação ao complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) para o tratamento do episódio de sangramento leve a moderado devido a hemofilia com anticorpos inibidores no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Estudos que investigaram a eficácia clínica dos tratamentos CCPa e rFVIIa indicam diferenças entre eles na capacidade de controlar os sangramentos. A análise de custo-efetividade foi desenvolvida com base em dois modelos de árvore de decisão propostos por You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013). O desfecho clínico foi o percentual de pacientes que controlam o sangramento e o desfecho econômico incluiu custos médicos diretos. O horizonte de tempo variou com a gravidade da hemorragia. Os custos unitários foram obtidos do Diário Oficial da União (1 µg de rFVIIa R\$ 2,09 e 1U de CCPa R\$ 2,28). No modelo de You foram considerados também custos com ácido tranexâmico e centro de tratamento, extraídos da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) e do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos), respectivamente. **Resultados:** O modelo de You indicou maior percentual de pacientes que tiveram o sangramento controlado com rFVIIa comparado ao CCPa (89,2% vs. 75,1%) com menor custo de tratamento (R\$ 18.921 vs. R\$ 28.691). Considerando Jiménez-Yuste, o percentual de pacientes com sangramento controlado também é maior com rFVIIa (79,0% vs. 61,0%), com menor custo de tratamento (R\$ 63.446 vs. R\$ 68.952). **Conclusão:** O rFVIIa é uma alternativa *cost-saving* para o tratamento de pacientes com hemofilia congênita com inibidores comparado ao CCPa.

## ABSTRACT

**Objective:** To provide economic evidences that support the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in comparison to activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for the treatment of episodes of mild to moderate bleeding due to haemophilia with inhibitors in Sistema Único de

Recebido em: 30/10/2017. Aprovado para publicação em: 06/02/2018.

1. Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

2. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

**Nome da instituição onde o trabalho foi executado:** Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

**Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos:** O projeto foi financiado pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

**Congressos onde o estudo foi apresentado:** O presente estudo não foi apresentado em congressos.

**Autor correspondente:** Gabriel Zaiden Zara Fagundes. Av. Francisco Matarazzo, 1350, Torre II, 1º andar – Água Branca, São Paulo, SP, Brasil – CEP: 05001-100. Telefone +55 11 3868 9127. E-mail: gzzf@novonordisk.com.

Saúde (SUS). **Methods:** Studies that explored the clinical efficacy of aPCC and rFVIIa treatments have shown differences between them in their capacity for controlling bleeding episodes. The cost-effectiveness analysis was developed based on two decision tree models proposed by You *et al.* (2009) and Jiménez-Yuste *et al.* (2013). The clinical outcome was the percentage of patients with controlled bleeding, and the economic outcome was direct medical costs. The time horizon varied according to hemorrhage severity. Drugs unit costs were obtained from the Diário Oficial da União (1 µg of rFVIIa R\$ 2.09 and 1U of aPCC R\$ 2.28). In You model, also considered the costs with tranexamic acid and treatment center, extracted from CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) and SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos), respectively. **Results:** You model showed a higher percentage of patients that controlled bleeding with rFVIIa compared to aPCC (89.2% vs. 75.1%) and with lower treatment cost (R\$ 18,921 vs. R\$ 28,691). Considering Jiménez-Yuste, the percentage of patients that controlled bleeding was also greater with rFVIIa (79.0% vs. 61.0%) with lower treatment cost (R\$ 63,446 vs. R\$ 68,952). **Conclusion:** rFVIIa is a cost-saving alternative for the treatment of patients with congenital haemophilia with inhibitors compared to aPCC.

## Introdução

As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, decorrente de mutações no cromossomo X nos genes que codificam os fatores VIII e IX da coagulação, respectivamente. Sua transmissão ocorre quase exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mãe portadora (cerca de 70% dos casos). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de mutação nova, evento que pode acometer a mãe ou o feto (Ministério da Saúde, 2009).

A incidência das hemofilias nos diversos grupos étnicos é de aproximadamente 1:10.000 nascimentos, sendo a hemofilia A responsável por 75% a 80% dos casos e a hemofilia B por 20% a 25% (Ministério da Saúde, 2009).

Os indivíduos acometidos por hemofilia podem ter sangramentos de gravidade variável dependendo do nível de atividade do fator de coagulação presente no plasma. O nível normal de atividade coagulante dos fatores VIII e IX é definido como 100% e a hemofilia é classificada como grave, moderada ou leve quando a atividade do fator é menor que 1%, entre 1% e 5% e de menos de 5% a menos de 40% do normal, respectivamente. As hemorragias podem ser espontâneas ou pós-traumáticas, presentes ao nascimento ou somente diagnosticadas ocasionalmente mais tarde. As manifestações clínicas mais características da doença são as hemartroses e hematomas, podendo ainda ser constatados hematúria, epistaxe, melena, hematêmese e sangramentos retroperitoniais e intracranianos (Rezende, 2010).

O tratamento das coagulopatias tem como principal pilar a reposição dos fatores de coagulação que se encontram deficientes, devendo-se respeitar as características biológicas individuais de cada fator (Ministério da Saúde, 2009).

Os concentrados do fator de coagulação permitem que os pacientes hemofílicos recebam a reposição do fator de coagulação para atingir a hemostasia em caso de episódios hemorrágicos e também para prevenir esses episódios (Manco-Johnson *et al.*, 2007). Os concentrados inicialmente eram

derivados do plasma humano; atualmente existem concentrados de fator VIII e fator IX recombinantes (obtidos por meio da engenharia genética).

Um desafio clínico no tratamento da hemofilia é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos que são formados contra os fatores de coagulação exógenos pelos pacientes. De maneira geral, cerca de 30% das pessoas com hemofilia desenvolvem inibidores (Ettingshausen & Kreuz, 2005). Os inibidores podem ser transitórios, mas persistem em aproximadamente 20% das pessoas com hemofilia A e em 1% daquelas com hemofilia B (Gouw *et al.*, 2007; Hay *et al.*, 1997). Medidas adicionais devem ser tomadas para atingir a hemostasia em pessoas hemofílicas portadoras dos inibidores e que, dessa forma, se tornam “resistentes” aos fatores de coagulação (Ministério da Saúde, 2009).

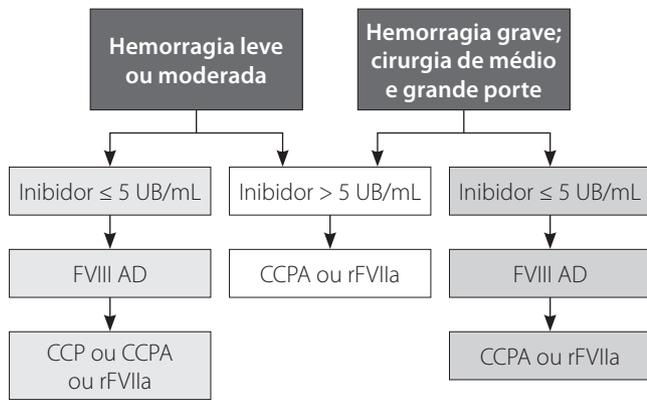
Nesse caso, faz-se necessário utilizar agentes que consigam sobrepujar (agentes de *by-pass*) esses inibidores, que são os concentrados de complexo protrombínico (CCP), ou concentrados de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) ou fator VII ativado (FVIIa). Várias evidências apontam para o FVIIa como o principal agente presente nos CCP e nos CCPa. Após a infusão de CCP em pacientes com hemofilia B, a atividade do fator VII (FVII) aumenta significativamente mais do que a atividade dos fatores IXa ou do fator Xa. Além disso, a taxa FVIIa/FVII é alta nos CCP e ainda mais alta nos CCPa (Hedner & Kisiel, 1983).

O Manual do Ministério da Saúde (2009) afirma que os agentes de *by-pass* devem ser utilizados seguindo o fluxograma mostrado na Figura 1.

Os esquemas de tratamento sugeridos são:

- CCPa: máximo de 200 U/kg/dia, dividido em duas doses, pelo tempo necessário para o controle da hemorragia;
- rFVIIa: 90 µg/kg, em *bolus*, a cada 2 a 3 horas, nas primeiras 24 horas. A seguir, deve-se prolongar os intervalos para cada 3, 4 ou 6 horas pelo tempo necessário para o controle da hemorragia.

Textualmente, o Ministério da Saúde (2009) afirma: “Deve-se lembrar que um paciente pode ter resposta variável



**UB:** Unidade Bethesda; **FVIII AD:** Fator VIII em altas doses; **AR:** Ausência de resposta; **CCP:** concentrado de complexo protrombínico; **CCPa:** Concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **rFVIIa:** Fator VII ativado recombinante.  
 Adaptada de: Ministério da Saúde (2009).

**Figura 1.** Tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores.

ao CCPa e rFVIIa, de tempos em tempos. Assim, não se deve afirmar que um paciente não é responsivo a um determinado produto indefinidamente”.

Uma busca na literatura sobre estudos econômicos avaliando a relação de custo-efetividade do uso de rFVIIa em comparação ao CCPa no mundo mostrou resultados favoráveis para rFVIIa, motivando a elaboração de uma análise de custo-efetividade para a realidade brasileira (You *et al.*, 2009; Dundar *et al.*, 2005; Ozelo *et al.*, 2007; Putnam *et al.*, 2005; Seremetis *et al.*, 2006; Lyseng & Plosker, 2007; Treur *et al.*, 2009; Knight *et al.*, 2003; Jiménez-Yuste *et al.*, 2013).

Nesse contexto, este estudo tem o objetivo de fornecer evidências econômicas exploratórias que suportem o uso do rFVIIa em comparação ao CCPa para o tratamento do episódio de sangramento leve a moderado devido a hemofilia com anticorpos inibidores sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Métodos

### Análise de custo-efetividade

#### Estrutura do modelo

Foi realizada revisão sistemática da literatura para identificar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia do uso de rFVIIa e CCPa comparando diretamente ambos os produtos, utilizando como critério de inclusão apenas estudos clínicos controlados randomizados (ECRs).

A pergunta PICO utilizada foi:

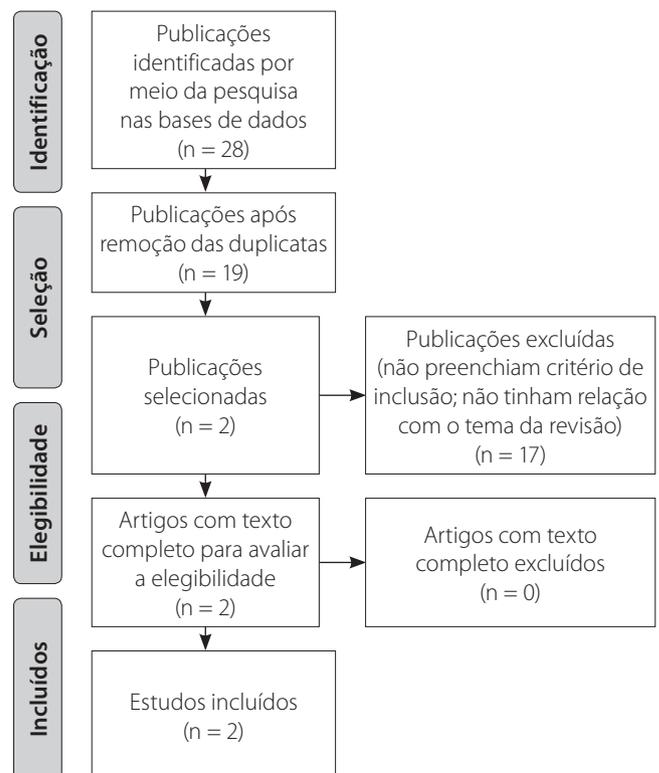
- População: Pacientes com hemofilia congênita complicada por inibidores com quadros de sangramento articular;
- Intervenção: NovoSeven® (rFVIIa);
- Comparação: FEIBA (CCPa);
- Parâmetros: Eficácia;

- Tipo de estudo: Ensaio clínico controlado randomizado.

Um revisor realizou a busca selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, realizando a leitura do artigo completo, caso ele fosse pertinente ao tema de interesse. Após análise de títulos e resumos, dois estudos foram selecionados para análise de texto completo e, ao final, ambas as publicações comparando a eficácia de rFVIIa com CCPa no tratamento de pacientes com hemofilia congênita complicada com inibidores e com hemorragia articular foram incluídas na revisão da literatura (Figura 2).

Os dois ECRs de comparação direta selecionados foram: Astermark *et al.* (2007) e Young *et al.* (2008). O primeiro mostrou alta taxa de respostas discordantes de pacientes individuais que tiveram resposta superior para um produto *versus* outro produto. O segundo concluiu que a avaliação subjetiva da resposta global não mostrou diferença entre os grupos de tratamento, mas uma maior porcentagem de pacientes tratada com CCPa (36,4%) necessitou de medicação hemostática de resgate quando comparada com a população tratada com uma dose única de 270 µg/kg de rFVIIa (8,3%) ( $p = 0,032$ ).

Levando em consideração a divergência entre os resultados dos dois estudos clínicos com comparações diretas entre rFVIIa e CCPa e as limitações metodológicas de cada estudo, bem como as diferenças entre as populações tratadas em cada um deles, é possível inferir que existe potencial diferença nas taxas de eficácia de cada um desses agentes. Por essa razão, o



**Figura 2.** Fluxograma de seleção de estudos.

tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que objetiva comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de episódios de sangramento leve a moderado tratados com rFVIIa *versus* CCPa.

Assim, para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, foram reproduzidas as estruturas das árvores de decisão de dois modelos internacionais já publicados, que acompanharam pacientes com hemofilia complicada por inibidores no tratamento de episódios de sangramento leve a moderado. Esses modelos foram extraídos de uma busca na literatura por estudos econômicos (You *et al.*, 2009; Dundar *et al.*, 2005; Ozelo *et al.*, 2007; Putnam *et al.*, 2005; Seremetis *et al.*, 2006; Lyseng & Plosker, 2007; Treur *et al.*, 2009; Knight *et al.*, 2003; Jiménez-Yuste *et al.*, 2013).

Após a avaliação, foram selecionados os estudos de You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013), pois contemplam as diferentes metodologias já utilizadas e publicadas para o desenvolvimento de árvores de decisão para análise de custo-efetividade de tratamentos sob demanda de pacientes hemofílicos com inibidores.

Para a adaptação dos modelos, foram considerados os custos médicos diretos na perspectiva do sistema público de saúde do Brasil (SUS).

O horizonte de análise dos modelos reflete o tempo de acompanhamento do paciente, equivalente ao tempo desde o início do sangramento até o controle dele, o qual varia de acordo com a gravidade da hemorragia.

Não foi aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde, pois o horizonte da análise não extrapolou o período de um ano (Ministério da Saúde, 2014).

O desfecho de saúde considerado foi a resposta do tratamento em relação ao controle do sangramento.

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos dos medicamentos e demais recursos relacionados ao tratamento do episódio de sangramento leve a moderado.

O resultado comparativo das estratégias de tratamento foi medido pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), indicando o total de recursos necessários para que se interrompa um sangramento, no horizonte de tempo analisado.

A RCEI foi calculada da seguinte forma:

$$RCEI = \text{CUSTO INCREMENTAL} / (\text{EFETIVIDADE INCREMENTAL})$$

Onde:

- Custo incremental = custo médico direto no tratamento de sangramento sob demanda com rFVIIa – custo médico direto no tratamento de sangramento sob demanda com CCPa;

- Efetividade incremental = (porcentagem de pacientes que interrompem o sangramento com rFVIIa – porcentagem de pacientes que interrompem o sangramento com CCPa).

As figuras 3 e 4 representam as estruturas dos modelos analíticos de decisão, reproduzidos conforme os dois estudos econômicos já publicados na literatura. Elas refletem as árvores de decisão propostas por You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013), respectivamente.

### Dados de eficácia

Os dados de eficácia foram retirados dos respectivos estudos (You *et al.*, 2009; Jiménez-Yuste *et al.*, 2013) e seguem apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Os dados das tabelas são referentes às legendas incluídas nas probabilidades da estrutura do modelo.

### Dados de custo

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes ao tratamento de episódios de sangramento leve a moderado devido à hemofilia com anticorpos inibidores sob a perspectiva do SUS.

Os custos unitários do rFVIIa e CCPa foram obtidos da publicação do Diário Oficial da União, em que o custo de 1 µg de rFVIIa foi de R\$ 2,09 e o custo de 1U de CCPa foi de R\$ 2,28 (Tabela 3).

Os protocolos de tratamento considerados para os pacientes tratados com rFVIIa ou CCPa variam de acordo com o estudo. Para alimentar a avaliação econômica, foram mantidas as premissas de dose diária dos estudos originais.

Para o cálculo do custo total, foram multiplicados a dosagem, o peso médio e o custo por micrograma (µg) ou unidade (U).

Segundo You *et al.* (2009), a média de peso foi de 49,8 kg, e as dosagens foram consideradas conforme a Tabela 4. Apesar de esse peso ser baixo para a realidade brasileira, optou-se por manter as premissas do estudo original, uma vez que, como o mesmo peso é aplicado para ambos os fatores, não influencia o resultado da análise.

Segundo Jiménez-Yuste *et al.* (2013), a média de peso foi de 67 kg, e as dosagens foram consideradas conforme a Tabela 4.

Para avaliar qual das metodologias se aplica melhor na realidade brasileira, foi feita uma comparação entre as doses diárias dos estudos e a preconizada pelo Ministério da Saúde, mostrando que o estudo de You *et al.* (2009) é o que mais se aproxima da realidade do Brasil (Tabela 5).

No estudo de You *et al.* (2009), além dos custos dos medicamentos, outros custos foram considerados de forma a compor o custo global de tratamento e não comparar apenas os custos com os medicamentos. Esses custos foram extraídos da lista Câmara de Regulação do Mercado de Me-

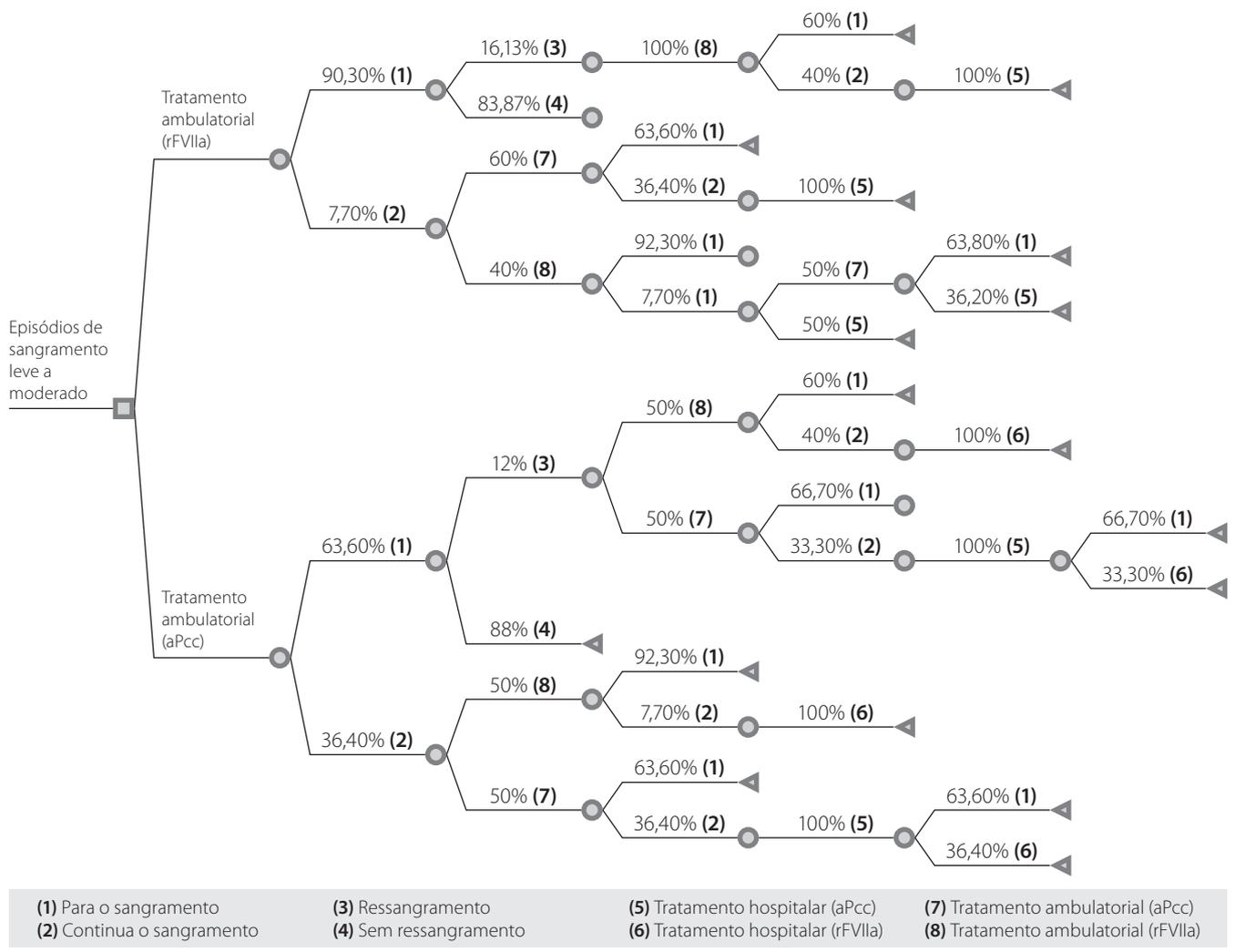


Figura 3. Estrutura do modelo analítico de decisão segundo You *et al.* (2009).

dicamentos – CMED (Ministério da Saúde, 2016a) e SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (Ministério da Saúde, 2016b), sendo R\$ 41,23 de medicação concomitante (frasco de ácido tranexâmico, 500 mg – PMVG 18% ICMS) e R\$ 2.367,01 de centro de tratamento (TABWIN/DATASUS – 03.03.02.007-5).

### Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza.

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações predefinidas de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Nesse caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário-base para valores limite, e os resultados obtidos de custo por sangramento interrompido foram documentados para avaliar a influência direta de tais variáveis nos resultados encontrados no cenário-base da análise. Os parâmetros e as

variações aplicadas foram as mesmas dos estudos de You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013).

As Tabelas 6 e 7 apresentam os parâmetros avaliados e os valores mínimo e máximo considerados para cada um deles.

## Resultados

### Análise de custo-efetividade

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI, definida como o custo adicional proporcionado pelo uso de rFVIIa dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado por ele.

Considerando o modelo de You *et al.* (2009), pode-se observar que o rFVIIa apresentou redução de custo de R\$ 9.770 por paciente. Além disso, permitiu que mais 14,1% dos pacientes tivessem o sangramento interrompido em comparação ao CCPa. Considerando uma coorte de 100 pacientes, 89 pacientes teriam o sangramento solucionado com rFVIIa, enquanto 75 pacientes alcançariam esse benefício com CCPa (Tabela 8).

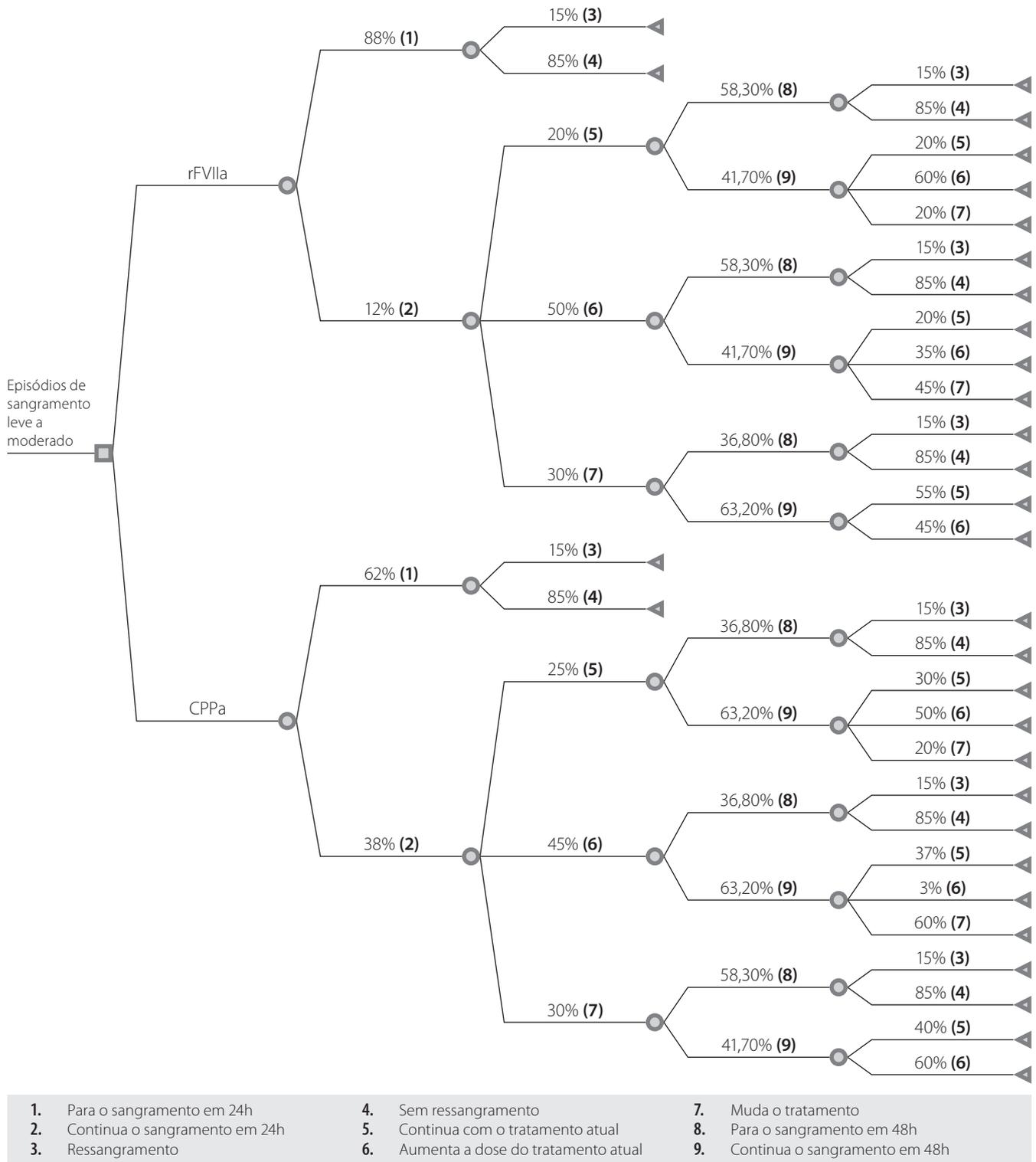


Figura 4. Estrutura do modelo analítico de decisão segundo Jiménez-Yuste *et al.* (2013).

Resultados semelhantes foram observados considerando a adaptação do modelo de Jiménez-Yuste *et al.* (2013). Observaram-se redução de custo de R\$ 5.506 por paciente tratado com rFVIIa em comparação ao CCPa e aumento absoluto de 17,9% no percentual de pacientes com sangramento interrompido. Considerando uma coorte de 100 pacientes, 79 pacien-

tes teriam o sangramento solucionado com rFVIIa, enquanto 61 pacientes alcançariam esse benefício com CCPa (Tabela 8).

Em ambas as análises, os resultados foram *cost-saving*, mostrando que o uso de rFVIIa em comparação ao CCPa representa redução de custo e melhor eficácia, em termos de resolução do sangramento para o paciente.

**Tabela 1.** Dados de eficácia segundo You *et al.* (2009)

Braço	Tratamento com rFVIIa	Braço	Tratamento com CCPa
1	92,3%	20	63,6%
2	7,7%	21	36,4%
3	16,13%	22	12%
4	83,87%	23	88%
5	100%	24	50%
6	60%	25	50%
7	40%	26	60%
8	100%	27	40%
9	60%	28	100%
10	40%	29	66,7%
11	63,6%	30	33,3%
12	36,4%	31	100%
13	100%	32	66,7%
14	92,3%	33	33,3%
15	7,7%	34	50%
16	50%	35	50%
17	50%	36	92,3%
18	63,8%	37	7,7%
19	36,2%	38	100%
20	-	39	63,6%
21	-	40	36,4%
22	-	41	100%
23	-	42	63,6%
24	-	43	36,4%

Adicionalmente, os autores deste estudo realizaram uma análise de cenário que considerou equivalente a eficácia de ambos os medicamentos, uma vez que a conclusão sobre a eficácia dos dois tratamentos é discordante entre os dois estudos clínicos disponíveis de comparação direta (Astermark *et al.*, 2007; Young *et al.*, 2008), identificados na revisão sistemática. Nesta análise, foram consideradas doses inicial e complementar de 90 µg/kg para rFVIIa e 75 U/kg para CCPa, respectivamente. Como premissa, foram consideradas duas doses complementares para rFVIIa e três para CCPa e um peso médio de 70 kg. Com base nessas premissas, o custo por sangramento tratado com rFVIIa foi de R\$ 39.538,10 e com CCPa foi de R\$ 47.880,00, ou seja, nessas condições, o custo de tratamento com rFVIIa foi inferior ao custo de tratamento com CCPa. Para validar a premissa de quantidade de doses complementares, foi realizada uma análise de sensibilidade, considerando a mesma quantidade de doses complementares para ambos os medicamentos (duas doses). Nesse cenário, o custo do sangramento tratado com rFVIIa foi de R\$ 39.538,10 e com CCPa foi de R\$ 35.910,00, mostrando um custo adicional com rFVIIa de R\$ 3.628,10.

**Tabela 2.** Dados de eficácia segundo Jiménez-Yuste *et al.* (2013)

Braço	Tratamento com rFVIIa	Braço	Tratamento com CCPa
1	88%	28	62%
2	12%	29	38%
3	15%	30	15%
4	85%	31	85%
5	20%	32	25%
6	50%	33	45%
7	30%	34	30%
8	58,3%	35	36,8%
9	41,7%	36	63,2%
10	15%	37	15%
11	85%	38	85%
12	20%	39	30%
13	60%	40	50%
14	20%	41	20%
15	58,3%	42	36,8%
16	41,7%	43	63,2%
17	15%	44	15%
18	85%	45	85%
19	20%	46	37%
20	35%	47	3%
21	45%	48	60%
22	36,8%	49	58,3%
23	63,2%	50	41,7%
24	15%	51	15%
25	85%	52	85%
26	55%	53	40%
27	45%	54	60%

**Tabela 3.** Custo unitário de CCPa e rFVIIa

Tratamento	CCPa	rFVIIa
Valor do contrato	R\$ 251.829.160	R\$ 156.897.225
Quantidade de unidades	110.000.000U	3.750.000 UI*
Custo unitário	R\$ 2,28 por U	R\$ 2,09 por µg
Nº da licitação	0000000039/2016	0000000034/2016
Nº do contrato	0000000142/2016	0000000133/2016
Data do contrato	11/10/2016	25/08/2016

\* 2 mg de rFVIIa contém 100.000 UI. Assim, 3.750.000 UI correspondem a 75.000 mg ou 75.000.000 µg.

**Tabela 4.** Uso de recurso segundo You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013)

	You <i>et al.</i> (2009)	Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2013)
Dose inicial de rFVIIa por kg	135 µg	300 µg
Dose inicial de CCPa por kg	171,4U	120U
Dose ressangramento com rFVIIa por sangramento por kg	137 µg	-
Dose ressangramento com CCPa por sangramento por kg	145,5U	-
Aumento de dose após 24 horas com rFVIIa por kg	-	675 µg
Aumento de dose após 24 horas com CCPa por kg	-	195U
Aumento de dose após 48 horas com rFVIIa por kg	-	750 µg
Aumento de dose após 48 horas com CCPa por kg	-	212U

**Tabela 5.** Comparação das doses diárias dos estudos e preconizada pelo Ministério da Saúde

Tratamento	You <i>et al.</i> (2009)	Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2013)	Ministério da Saúde*
Dose inicial de rFVIIa por kg	135 µg	300 µg	90 µg
Dose inicial de CCPa por kg	171,4U	120U	200U

\* Dose máxima.

**Tabela 6.** Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade: You *et al.* (2009)

Tratamento	Caso-base	Valor mínimo	Valor máximo
Dose inicial de rFVIIa por kg	135 µg	+20%	-20%
Dose inicial de CCPa por kg	171,4U	+20%	-20%
Taxa de ressangramento para CCPa e rFVIIa	CCPa: 12% rFVIIa: 16,13%	10%	20%
Peso do paciente	49,8 kg	30 kg	70 kg

**Tabela 8.** Resultados de custo-efetividade a partir da reprodução do modelo de You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013)

Estudo	You <i>et al.</i> (2009)		Jiménez-Yuste <i>et al.</i> (2013)	
	Custo	% pacientes com sangramento interrompido	Custo	% pacientes com sangramento interrompido
rFVIIa	R\$ 18.921	89,2%	R\$ 63.446	79,0%
CCPa	R\$ 28.691	75,1%	R\$ 68.952	61,0%
Incremental	-R\$ 9.770	14,1%	-R\$ 5.506	17,9%
RCEI	Cost-saving		Cost-saving	

**Tabela 7.** Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade: Jiménez-Yuste *et al.* (2013)

Tratamento	Caso-base	Valor mínimo	Valor máximo
Dose inicial de rFVIIa por kg	300 µg	90	350
Dose inicial de CCPa por kg	120U	100	200
Eficácia de rFVIIa em 24h	88%	68%	100%
Eficácia de CCPa em 24h	62%	39%	82%
Muda o tratamento para CCPa após falha ao rFVIIa em 24h	30%	0%	50%
Muda o tratamento para rFVIIa após falha ao CCPa em 24h	30%	0%	50%
Taxa de ressangramento com rFVIIa em primeira linha	15%	10%	20%
Taxa de ressangramento com CCPa em primeira linha	15%	10%	20%

### Análise de sensibilidade

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e os resultados das variações dos seus respectivos valores no cenário-base estão descritos nas Tabelas 9 e 10.

No modelo baseado no estudo de You *et al.* (2009), observa-se que todos os cenários avaliados mantiveram o custo de tratamento com rFVIIa inferior ao de CCPa.

Com relação ao modelo baseado no estudo de Jiménez-Yuste *et al.* (2013), observa-se que os únicos cenários em que o rFVIIa teve custo superior ao CCPa foram aumentando a dose de rFVIIa para 350 µg/kg, reduzindo a eficácia de rFVIIa de 88% para 68% ou aumentando a eficácia de CCPa de 62% para 82%. Todas as demais variações avaliadas mantiveram o custo de tratamento com rFVIIa inferior ao com CCPa.

### Discussão

Os resultados podem estar subestimados, uma vez que custos indiretos, que evidenciam o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes, não foram considerados. A hemofilia in-

**Tabela 9.** Variação dos parâmetros da análise de sensibilidade univariada: You *et al.* (2009)

Tratamento	Caso-base	Valor mínimo	Valor máximo
<b>Dose inicial de rFVIIa por kg</b>	135 µg	-20% (108 µg)	+20% (162 µg)
rFVIIa	R\$ 18.921	R\$ 16.021	R\$ 21.820
CCPa	R\$ 28.691	R\$ 28.691	R\$ 28.691
Diferença	-R\$ 9.770	-R\$ 12.670	-R\$ 6.871
<b>Dose inicial de CCPa por kg</b>	171,4U	-20% (137,1U)	+20% (205,7U)
rFVIIa	R\$ 18.921	R\$ 18.921	R\$ 18.921
CCPa	R\$ 28.691	R\$ 24.796	R\$ 32.586
Diferença	-R\$ 9.770	-R\$ 5.876	-R\$ 13.665
<b>Taxa de ressangramento para CCPa e rFVIIa</b>	CCPa: 12% rFVIIa: 16,13%	10%	20%
rFVIIa	R\$ 18.921	R\$ 17.686	R\$ 19.700
CCPa	R\$ 28.691	R\$ 28.401	R\$ 29.851
Diferença	-R\$ 9.770	-R\$ 10.715	-R\$ 10.150
<b>Peso do paciente</b>	49,8 kg	30 kg	70 kg
rFVIIa	R\$ 18.921	R\$ 11.488	R\$ 26.503
CCPa	R\$ 28.691	R\$ 17.412	R\$ 40.198
Diferença	-R\$ 9.770	-R\$ 5.924	-R\$ 13.694

terfere gravemente na qualidade de vida das pessoas com essa condição. As hemorragias geralmente ocorrem nas grandes articulações, podendo causar muita dor e danos permanentes e incapacitantes se não forem tratadas adequadamente (Caió *et al.*, 2001; Pacheco *et al.*, 2002). Três componentes podem afetar esses pacientes: o primeiro corresponde à atitude do indivíduo perante sua enfermidade, seu sentimento de impotência diante dos sangramentos e a visão de não ser uma pessoa normal. O segundo refere-se ao contexto familiar em que, entre as considerações, há a de que a hemofilia interfere na relação com os pais e irmãos; o complexo de culpa que emerge das mães com superproteção do filho afetado e a frequente separação dos pais. Em terceiro lugar, encontra-se a sociedade, que, possivelmente por sua falta de orientação sobre a hemofilia, pode interferir de forma negativa na adaptação do paciente a ambientes como escola, trabalho e lazer (Ritterman, 1982).

É importante mencionar o fato de que a escolha dos modelos utilizados nessa avaliação econômica procurou seguir estratégias já adotadas em modelos desenvolvidos internacionalmente (You *et al.*, 2009; Jiménez-Yuste *et al.*, 2013). Buscando validar os resultados encontrados e minimizar o impacto das limitações acima expostas, foi realizada uma busca por estudos farmacoeconômicos que avaliaram o rFVIIa em diferentes cenários e países. Sete estudos foram avaliados visando demonstrar e comparar os principais aspectos econô-

**Tabela 10.** Variação dos parâmetros da análise de sensibilidade univariada: Jiménez-Yuste *et al.* (2013)

Tratamento	Caso-base	Valor mínimo	Valor máximo
<b>Dose inicial de rFVIIa por kg</b>	300 mcg	90 mcg	350 mcg
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 29.211	R\$ 71.597
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 63.905	R\$ 70.154
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 34.693	R\$ 1.443
<b>Dose inicial de CCPa por kg</b>	120U	100U	200U
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 63.234	R\$ 64.292
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 65.169	R\$ 84.084
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 1.935	-R\$ 19.792
<b>Eficácia de rFVIIa em 24h</b>	88%	68%	100%
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 88.597	R\$ 48.356
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 68.592	R\$ 68.592
Diferença	-R\$ 5.506	R\$ 19.644	-R\$ 20.596
<b>Eficácia de CCPa em 24h</b>	62%	39%	82%
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 63.446	R\$ 63.446
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 97.927	R\$ 43.757
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 34.481	R\$ 19.689
<b>Muda o tratamento para CCPa após falha ao rFVIIa em 24h</b>	30%	0%	50%
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 67.670	R\$ 60.630
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 68.952	R\$ 68.952
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 1.282	-R\$ 8.322
<b>Muda o tratamento para rFVIIa após falha ao CCPa em 24h</b>	30%	0%	50%
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 63.446	R\$ 63.446
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 71.405	R\$ 67.317
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 7.959	-R\$ 3.871
<b>Taxa de ressangramento com rFVIIa em primeira linha</b>	15%	10%	20%
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 61.596	R\$ 65.296
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 68.952	R\$ 68.952
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 7.356	-R\$ 3.656
<b>Taxa de ressangramento com CCPa em primeira linha</b>	15%	10%	20%
rFVIIa	R\$ 63.446	R\$ 63.446	R\$ 63.446
CCPa	R\$ 68.952	R\$ 68.384	R\$ 69.520
Diferença	-R\$ 5.506	-R\$ 4.938	-R\$ 6.074

micos do tratamento em outras populações e comprovaram os resultados encontrados neste estudo (Dundar *et al.*, 2005; Ozelo *et al.*, 2007; Putnam *et al.*, 2005; Seremetis *et al.*, 2006; Lyseng & Plosker, 2007; Treur *et al.*, 2009; Knight *et al.*, 2003).

De maneira geral, os estudos concluíram que o rFVIIa foi mais eficaz e mais economicamente viável comparado ao CCPa, quando utilizado como tratamento de primeira linha dos episódios hemorrágicos leves a moderados.

Recentemente, uma análise de custo-efetividade foi publicada mostrando que o CCPa é custo-efetivo em comparação com rFVIIa (Carmo *et al.*, 2015). Entretanto, esse estudo foi baseado apenas em dados clínicos do estudo de Astermark *et al.* (FENOC) (Carmo *et al.*, 2015; Astermark *et al.*, 2007). Este estudo de equivalência teve um desenho aberto com *crossover* no qual pacientes com hemofilia A e inibidores receberam doses de rFVIIa ou de CCPa para o tratamento de hemorragias articulares. Embora por causa dos parâmetros estatísticos utilizados no desenho do estudo não tenha sido possível demonstrar diferença de eficácia entre os agentes avaliados, um importante desfecho do estudo foi a alta taxa de respostas discordantes de pacientes individuais que tiveram uma resposta superior para um produto *versus* o outro. Isso sugere que as diferenças nas variáveis dos pacientes podem levar a diferenças na resposta aos agentes avaliados. Exemplo disso foi a diferente distribuição entre os grupos das hemorragias articulares por período de tratamento ( $p < 0,001$ ): hemorragias no joelho ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com rFVIIa e hemorragias no cotovelo ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com CCPa, caracterizando um desequilíbrio entre os dois grupos de tratamento. Sendo assim, uma análise econômica que usa como base esse estudo engloba um viés de resultado que não pode ser desconsiderado.

Da mesma forma, o estudo de Young *et al.* (2008) apresentou limitações para comparar a eficácia dos tratamentos, visto que foi controlado por placebo com *crossover*. O estudo comparou uma única dose de rFVIIa (270 µg/kg) de maneira mascarada com a dose-padrão de rFVIIa (90 µg/kg) e de maneira aberta com o CCPa na dose de 75U/kg. A avaliação subjetiva da resposta global não mostrou diferença entre os grupos de tratamento, mas uma maior porcentagem de pacientes tratados com CCPa (36,4%) necessitou de medicação hemostática de resgate quando comparada com a população tratada com a dose única de rFVIIa (8,3%), diferença essa que se mostrou estatisticamente significativa ( $p = 0,032$ ).

Levando em consideração as análises previamente publicadas, o presente estudo é fundamental para, em conjunto com as questões clínicas e sociais abordadas anteriormente, corroborar os dados econômicos que demonstram que o rFVIIa é um tratamento eficaz, seguro e que promove redução de custo quando usado como CCPa, sob a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil.

## Conclusão

O presente estudo, considerando a reprodução dos modelos dos estudos de You *et al.* (2009) e Jiménez-Yuste *et al.* (2013)

e aplicando os custos do sistema público de saúde brasileiro, mostrou que o tratamento de episódios de sangramento leve a moderado devido a hemofilia com inibidores com o rFVIIa comparado ao CCPa gerou RCEIs *cost-saving*, pois demonstrou benefício clínico maior, com taxas de interrupção de sangramento mais elevadas, a um custo de tratamento menor.

## Referências bibliográficas

- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al.; FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109(2):546-51.
- Caio VM, Silva RBP, Magna LA, Ramalho AS. Genética comunitária e hemofilia em uma população brasileira. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(3):535-605.
- Carmo EV, Oladapo AO, Rothschild C. Comparing The Cost-Effectiveness of Apcc Vs Rfviiia In on-Demand Treatment of Bleeds In Hemophilia A Patients With Inhibitors: A Brazilian Public Health System Perspective. *Value Health*. 2015;18(7):A666.
- Dundar S, Zülfiyar B, Kavakli K, Gönen C, Zülfiyar H, Yilmaz D, et al. A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey. *J Med Econ*. 2005;8(1-4):45-54.
- Ettingshausen CE, Kreuz W. Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16 Suppl 1:S27-31.
- Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7):1383-90.
- Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1463-7.
- Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest*. 1983;71(6):1836-41.
- Jimenez-Yuste V, Núñez R, Romero JA, Montoro B, Espinós B. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII vs. plasma-derived activated prothrombin complex concentrate in the treatment of mild-to-moderate bleeding episodes in patients with severe haemophilia A and inhibitors in Spain. *Haemophilia*. 2013;19(6):841-6.
- Kisiel W. Recollections on the discovery of factor VIIa as a novel therapeutic agent for hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(7):1053-6.
- Knight C, Paisley S, Wight J, Jones ML. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia*. 2003;9(4):521-40.
- Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a pharmacoeconomic review of its use in haemophilia in patients with inhibitors to clotting factors VIII or IX. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(12):1007-29.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Secretaria executiva. 2016a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>. Acesso em: 3 nov. 2017.

- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Datasus – SIGTAP. 2016b. Disponível em: [http:// sigtap.datasus.gov.br](http://sigtap.datasus.gov.br). Acesso em: 3 nov. 2017.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas. Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Ozelo MC, Villaça PR, De Almeida JO, Bueno TM, De Miranda PA, Hart WM, et al. A cost evaluation of treatment alternatives for mild-to-moderate bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors in Brazil. *Haemophilia*. 2007;13(5):462-9.
- Pacheco LRL, Alencar PGC, Yoshiyasu GA, Veiga MT. Cirurgia ortopédica em pacientes hemofílicos. *Rev Bras Ortop*. 2002;37(4):108-13.
- Persson E, Bolt G, Steenstrup TD, Ezban M. Recombinant coagulation factor VIIa – from molecular to clinical aspects of a versatile haemostatic agent. *Thromb Res*. 2010;125(6):483-9.
- Putnam KG, Bohn RL, Ewenstein BM, Winkelmayr WC, Avorn J. A cost minimization model for the treatment of minor bleeding episodes in patients with haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2005;11(3):261-9.
- Rezende SM. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20(4):534-53.
- Rick ME, Walsh CE, Key NS. Congenital bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:559-74.
- Ritterman MK. Hemophilia in context: adjunctive hypnosis for families with a hemophiliac member. *Fam Process*. 1982;21(4):469-76.
- Seremetis S, Joshi AV, Asmussen M. Cost minimization model for treatment of minor bleeding episodes in inhibitor patients – methodological issues. *Haemophilia*. 2006;12(1):108-9.
- Treur MJ, McCracken F, Heeg B, Joshi AV, Botteman MF, De Charro F, et al. Efficacy of recombinant activated factor VII vs. activated prothrombin complex concentrate for patients suffering from haemophilia complicated with inhibitors: a Bayesian meta-regression. *Haemophilia*. 2009;15(2):420-36.
- You CW, Lee SY, Park SK. Cost and effectiveness of treatments for mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Korea. *Haemophilia*. 2009;15(1):217-26.
- Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia*. 2008;14(2):287-94.