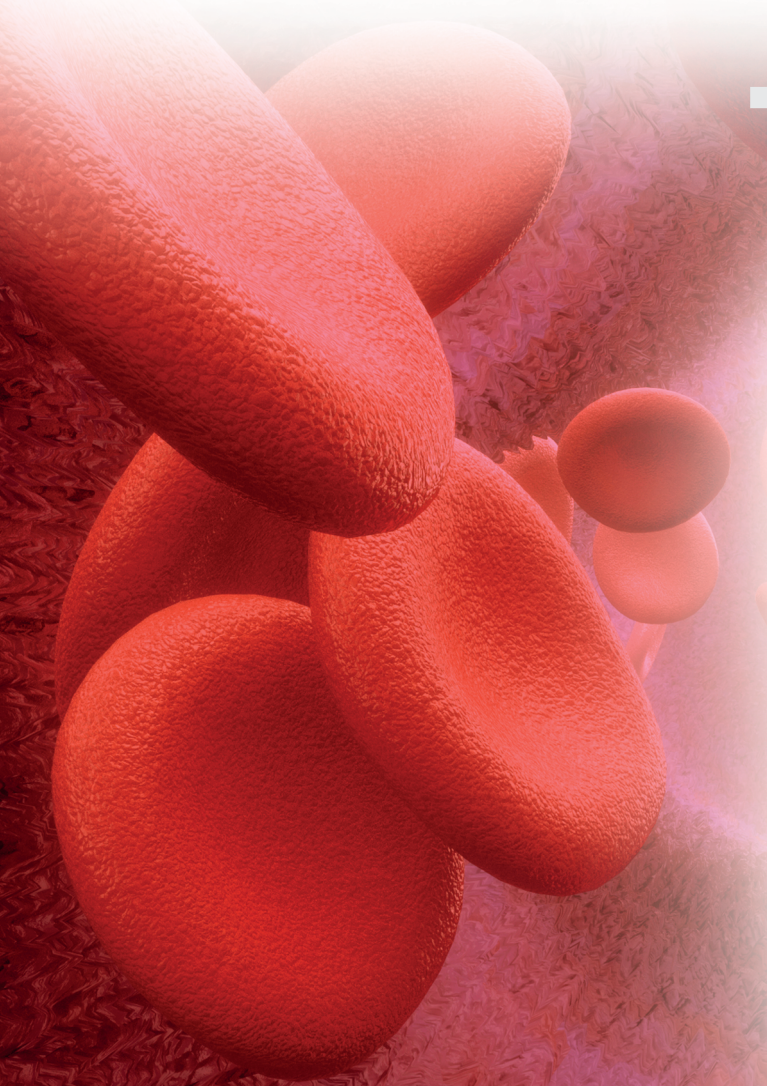
JAFF

ISSN 2525-7323
www.jaff.org.br

JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA

Revista trimestral de acesso livre que publica trabalhos revisados por pares

VOLUME I, SUPLEMENTO III | DEZEMBRO 2022



ARTIGO DE REVISÃO

Leave no one behind: Optimal Care of all Patients with Haemophilia A.
Johnny Mahlangu

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise da taxa de sangramento após uso de nova terapia em um hemocentro do Ceará
Tatiane Oliveira Rebouças e colaboradores

Hemofilia A congênita e inibidor: experiência cirúrgica pós trauma durante profilaxia com Emicizumabe
Marília Sande Renni, Monica Hermida Cerqueira

Child with Hemophilia A presenting claw hand deformity treated with Emicizumabe: excellent clinical result associated to lower financial cost
Sylvia Thomas

Qualidade de vida de um paciente pediátrico com Hemofilia A grave - Dois anos de Emicizumab
Carolina Freire Costa

Retrato sobre a hemofilia A no Brasil: como é a jornada do paciente e quais são seus principais desafios
Tânia Maria Onzi Pietrobelli e Diogo Sponchiato

Budget Impact Analysis of the use of emicizumab for bleeding prophylaxis in patients with Hemophilia A with inhibitors in the Brazilian Health System
Nicolas Segre, Verónica Elizabeth Mata, Tamiê de Camargo Martins

EDIÇÃO ESPECIAL

INAFF Pharma access

Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia
Revista de Atención Farmacéutica y Farmacoeconomía
Journal of Pharmaceutical Care and Pharmacoeconomics
Revista trimestral de acesso livre que publica trabalhos revisados por pares
Una revista trimestral de libre acceso que publica trabajos revisados por pares
A quarterly peer-reviewed open-access journal
ISSN (versão online): 2525-7323
ISSN (versão impressa): 2525-5010
Dezembro 2022, Volume 1, Suplemento 3 | December 2022, Volum 1, Supplement 3



INAFF
Instituto Nacional de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia
Salvador, BA, Brasil



PharmaAccess
Alameda Salvador, 1057 – Cond. Salvador Business – Torre Europa
Sala 308 – CEP 41820-790 – Salvador – BA

Editor institucional
Instituto Nacional de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia
Secretaria: Rua Alceu Amoroso Lima, 786 - Caminho das Árvores
41820.770 Salvador, BA - Brasil
Telefone: + 55 (71) 3283-8029 | Site: www.jaff.org.br | e-mail: contato@jaff.org.br

CORPO EDITORIAL

Editor chefe
Lindemberg Assunção Costa
Departamento do Medicamento, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) / INAFF. Salvador, BA

Editor científico
Pablo de Moura Santos
Departamento do Medicamento, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) / INAFF. Salvador, BA

Assistente editorial
Juliana F. Fernandes Machado
INAFF. Salvador, BA.

CONSELHO EDITORIAL

Alexander Itria
Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO.

Ángel Sanz Granda
Consultor de Farmacoeconomia. Madri, Espanha.

Charleston Ribeiro Pinto
Associação dos Cursos de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (ACPgMS) / Curso de Farmácia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Jequié, BA. / INAFF. Salvador, BA.

Denizar Vianna Araújo
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro, RJ.

Djanilson Barbosa dos Santos
Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Santo Antônio de Jesus, BA.

Gerson Antônio Pianetti
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG.

Giácomo Balbinotto Neto
Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS.

Gisélia Santana Souza
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.

Ivonete Batista de Araújo
Hospital Universitário Onofre Lopes, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal, RN.

João Pereira
Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa (ENSP/ UNL). Lisboa, Portugal.

John M. Kessler
Faculdade de Farmácia da Universidade da Carolina do Norte / Second Story Health, LLC. Carrboro, NC, Estados Unidos da América do Norte.

José Miguel do Nascimento Jr.
Diretor Presidente da empresa JM Consultoria Farmacêutica. Florianópolis, SC.

Lisiane da Silveira Ev
Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Ouro Preto, MG.

Lúcia Costa Beisl Noblat
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.

Luciane Cruz Lopes
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.

Marcelo Eidi Nita
Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE). São Paulo, SP.

Márcio Galvão Guimarães de Oliveira
Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/ UFBA). Vitória da Conquista, BA.

Mareni Rocha Farias
Departamento de Ciências Farmacêuticas Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC.

Mário Borges Rosa
Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP-Brasil) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Belo Horizonte, MG.

Mauro Castro
Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS.

Noberto Rech
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC.

Pablo Moura Santos
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA. / INAFF. Salvador, BA.

Paulo Sérgio Dourado Arrais
Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE.

Regina de Jesus Santos
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (TECFAR**)**, da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.

Sílvia Storpirtis
Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP.

JAFF

ISSN 2525-5010

www.jaff.org.br

JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA

Revista trimestral de acesso livre que publica trabalhos revisados por pares

DEZEMBRO 2022, VOL. 1, SUPLEMENTO 3 | DECEMBER 2022, VOL. 1, SUPPLEMENT 3

ARTIGO DE REVISÃO

Leave no one behind: Optimal Care of all Patients with Haemophilia A.
Johnny Mahlangu..... 4

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise da taxa de sangramento após uso de nova terapia em um hemocentro do Ceará
Tatyane Oliveira Rebouças e colaboradores 8

Hemofilia A congênita e inibidor: experiência cirúrgica pós trauma durante profilaxia com Emicizumabe
Congenital hemophilia A and inhibitor: surgical experience after trauma, during emicizumab prophylaxis
Marília Sande Renni, Monica Hermida Cerqueira 10

Child with Hemophilia A presenting claw hand deformity treated with Emicizumabe: excellent clinical result associated to lower financial cost
Sylvia Thomas 14

Qualidade de vida de um paciente pediátrico com Hemofilia A grave- Dois anos de Emicizumabe.
Carolina Freire Costa 16

Retrato sobre a hemofilia A no Brasil: como é a jornada do paciente e quais são seus principais desafios
Tânia Maria Onzi Pietrobelli..... 19

Budget Impact Analysis of the use of emicizumab for bleeding prophylaxis in patients with Hemophilia A with inhibitors in the Brazilian Health System
Nicolas Segre, Verónica Elizabeth Mata,Tamiê de Camargo Martins 21

Leave no one behind: Optimal Care of all Patients with Haemophilia A.

Johnny Mahlangu
University of the Witwatersrand and NHLS

Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, 7 York Road, Parktown,
Johannesburg, South Africa
E-mail: johnny.mahlangu@wits.ac.za
Telephone number: +27 11 489 8413
Fax: +27 086 602 6416
Orcid ID: 0000-0001-5781-7669

Background: Haemophilia is an inherited bleeding disorder due to failure of thrombin generation resulting from clotting factor deficiency. In haemophilia A, the deficient factor is Factor VIII due to mutations in the F8 gene. In the past several decades, we have seen an unprecedented evolution of therapies for managing haemophilia A (Mahlangu, 2022) . These have included blood and blood products to plasma-derived concentrate, recombinant concentrate, concentrate with improved pharmacokinetics and, more recently, non-replacement therapies. Notwithstanding these advances in treatments, patients with haemophilia A (PwHA) remain with several unmet needs.

Unmet needs in haemophilia

The recent CHESS II study indicates that PwHA has problem joints across all severities of haemophilia. This study included 258 PwHA, of which 47%, 39% and 20% of patients with severe, moderate and mild haemophilia had problem joints, respectively (Gringeri et al., 2014) . It may not be comforting that both severe and moderate haemophilia were affected, suggesting that converting a patient from extreme to moderate is not an ideal goal. The reason for this study's high bleed rate was that only 60%, 7% and 5% of patients with severe, moderate and mild disease were on prophylaxis. Naturally, in haemophilia, bleeding leads to joint damage and arthropathy. In the HEMOCARE study, the authors quantified the extent of arthropathy in PwHA with and without inhibitors across all age groups living in middle-low-income countries (Gupta et al., 2019) . Not surprisingly, the was a high burden of musculoskeletal disease in the 127 study participants. Joint damage was across all severities of haemophilia with and without inhibitors. No joint was spared from the effects of repeated bleeds and their consequences. When patients are followed longitudinally, it appears there is no mitigation for joint damage deterioration. This was shown elegantly in the AHEAD study, where there was no change in the mean number of bleeds when patients were followed up for three years (Kruse-Jarres et al., 2019) . Most worrying was the comparison of those on prophylaxis and episodic treatment, which revealed very little difference in the bleed rates. Part of the challenge is that not only are people not receiving prophylaxis which is the current standard of care, but they are also not getting prophylaxis using the correct regiments or prophylactic agents.

Goals of haemophilia care

The goals of haemophilia care have been evolving, from keeping patients alive to achieving normal haemostasis in the future (Skinner et al., 2020) . The 2020 World Federation of Haemophilia Guideline of haemophilia management has not only declared prophylaxis as the new global standard of care but has also outlined the goals of prophylaxis (Srivastava et al., 2020) . In this guideline, effective prevention is expected to allow patients to live active lives and achieve a quality of life comparable to that of non-haemophilia individuals. The guideline recommends individualising prophylaxis, considering the patient's bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient activities. The guideline makes a clear distinction between severe bleeding phenotype and disease categorisation. All efforts should address the severe bleeding phenotype irrespective of the disease category. Finally, the guideline recommends that prophylaxis be started early to prevent joint damage. This recommendation is supported by the joint outcome study conducted in the USA from 1999 to 2010 (Manco-Johnson et al., 2017) . In this study, children who began prophylaxis after age 6 had higher rates of joint damage than those who started prevention before age 2.

Potential mitigating measures and promising outcomes

The prophylaxis goals are achievable through several strategies. Firstly, we now have a variety of therapeutic agents we use, including products, recombinant products and non-replacement therapies (Mahlangu, 2022) . The estimated global FVIII consumption in 2020 was 12 billion units. It is a fact that these units are accessible to all PwHA on a fair and equitable basis, and estimates are that more than 70% of the global haemophilia population does not have access to treatment. We now have several dosing regimens to choose from for our patients, including regimens dosing by intensity or class of therapeutic agent. In the former category are his-dose, intermediate dose a, and regimens we can tailor according to individual needs (Fischer et al., 2002; Gouider et al., 2017; Nilsson et al., 1992; Verma et al., 2016) . The agents used include standard half-life, extended half-life, and non-factor therapies, many of which can achieve steady-state haemostasis. Despite the many challenges with faith haemophilia care, significant progress has been made. Many patients receiving non-replacement treatments show substantial improvement in the quality of their lives compared to those receiving

replacement therapies (Kenet et al., 2021) . Recent data from emicizumab indicate that patients have increased school attendance when receiving emicizumab prophylaxis.

Data from the four Phase 3 HAVEN programs indicate that target joint resolution is high in patients receiving non-replacement therapy prophylaxis. In these four studies, the target joint resolution had a mean of 99% (Callaghan et al., 2021) . In these studies, the bleeds rates were low across paediatric, adolescent and adult age groups. Over a long follow-up period of four years, the mean annualised bleed rate was less than one across three dosing regimens.

Barriers to optimal care of PwHA

The most significant barrier to optimal haemophilia care is the lack of access to treatment (Srivastava et al., 2020) . In countries with access to therapeutic agents, there are many barriers to the universal adoption of prophylaxis. These barriers include patient-related factors and healthcare provider factors. Patient-related factors include 1) perceived burden of prophylaxis, 2) challenges of home administration of prophylaxis, 3) interference of prophylaxis with patient lifestyle, and 4) lack of understanding of the impact of episodic treatment of progression of arthropathy. Healthcare providers also contribute to poor updates of prophylaxis, and reasons include 1) not recognising that prophylaxis should be the standard of care for all severe bleeding phenotypes, 2) the perception that PwHA may no need prophylaxis, 3) the dilemma of competing for resource allocation. Additionally, many PwHA have little involvement in their treatment decisions. In the CHESS II study, the level of participation of patients in their therapeutic decision-making remains below 35%. This may, in part, be because shared decision-making has yet to be universally adopted as a tool to facilitate participation in their care (Hermans et al., 2022) . Shared decision-making requires that the team take into account several factors when making therapeutic decisions, and these include 1) patient bleeding phenotype, 2) lifestyle,3) venous access, 4) joint status, 5) treatment adherence, and 6) joint status (Hermans et al., 2022) .

References

1. Callaghan, M. U., Negrier, C., Paz-Priel, I., Chang, T., Chebon, S., Lehle, M., Mahlangu, J., Young, G., Kruse-Jarres, R., Mancuso, M. E., Niggli, M., Howard, M., Bienz, N. S., Shima, M., Jiménez-Yuste, V., Schmitt, C., Asikanius, E., Levy, G. G., Pipe, S. W., & Oldenburg, J. (2021). Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood, 137(16), 2231-2242. https://doi.org/10.1182/blood.2020009217
2. Fischer, K., van der Bom, J. G., Molho, P., Negrier, C., Mauser-Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., De Kleijn, P., Grobbee, D. E., & van den Berg, H. M. (2002). Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. Haemophilia, 8(6), 745-752. https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00695.x
3. Gouider, E., Jouini, L., Achour, M., Elmahmoudi, H., Zahra, K., Saied, W., & Meddeb, B. (2017). Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. Haemophilia, 23(1), 77-81. https://doi.org/10.1111/hae.13048
4. Gringeri, A., Ewenstein, B., & Reininger, A. (2014). The burden of bleeding in haemophilia: is one leed too many? Haemophilia, 20(4), 459-463. https://doi.org/10.1111/hae.12375
5. Gupta, N., Benbouzid, A., Belhani, M., El Andaloussi, M., Maani, K., Wali, Y., Benchikh El Fegoun, S., Saad, H. A., & Mahlangu, J. (2019). HAEMOcare: The First International Epidemiological Study Measuring Burden of Hemophilia in Developing Countries. TH Open, 3(2), e190-e199. https://doi.org/10.1055/s-0039-1688414
6. Hermans, C., Noone, D., Benson, G., Dolan, G., Eichler, H., Jiménez-Yuste, V., Königs, C., Lobet, S., Pollard, D., Zupančić-Šalek, S., & Mancuso, M. E. (2022). Hemophilia treatment in 2021: Choosing the"optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. Blood Rev, 52, 100890. https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100890

7. Kenet, G., Chen, Y. C., Lowe, G., Percy, C., Tran, H., von Drygalski, A., Trossaërt, M., Reding, M., Oldenburg, J., Mingot-Castellano, M. E., Park, Y. S., Peyvandi, F., Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Quinn, J., Huang, M., Reddy, D. B., & Kim, B. (2021). Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII
8. Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. J Clin Med, 10(24). https://doi.org/10.3390/jcm10245959
9. Kruse-Jarres, R., Oldenburg, J., Santagostino, E., Shima, M., Kempton, C. L., Kessler, C. M., Lehle, M., Chebon, S., Selak Bienz, N., Asikanius, E., & Mahlangu, J. (2019). Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non- interventional study in a real--world setting. Haemophilia, 25(2), 213-220. https://doi.org/10.1111/hae.13655
10. Mahlangu, J. (2022). An update of the current pharmacotherapeutic armamentarium for hemophilia A. Expert Opin Pharmacother, 23(1), 129-138. https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1961742
11. Manco-Johnson, M. J., Soucie, J. M., Gill, J. C., & Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, U. S. H. T. C. N. (2017). Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. Blood, 129(17), 2368-2374. https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-683169
12. Nilsson, I. M., Berntorp, E., Lofqvist, T., & Pettersson, H. (1992). Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B [Research Support, Non--U.S. Gov't]. Journal of Internal Medicine, 232(1), 25-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640190
13. Skinner, M. W., Nugent, D., Wilton, P., O'Mahony, B., Dolan, G., O'Hara, J., & Berntorp, E. (2020). Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. Haemophilia, 26(1), 17-24. https://doi.org/10.1111/hae.13862
14. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinas, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F., & W. F. H. Guidelines for the Management of Hemophilia panelists co, a. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 26 Suppl 6, 1-158. https://doi.org/10.1111/hae.14046
15. Verma, S. P., Dutta, T. K., Mahadevan, S., Nalini, P., Basu, D., Biswal, N., Ramesh, A., Charles, D., Vinod, K. V., & Harichandra Kumar, K. T. (2016). A randomized study of very low--dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. Haemophilia, 22(3), 342-348. https://doi.org/10.1111/hae.12838

Análise da taxa de sangramento após uso de nova terapia em um hemocentro do Ceará

Tatyane Oliveira Rebouças e colaboradores

Analisar a incidência dos episódios hemorrágicos após terapia com anticorpo monoclonal. Pesquisa quantitativa, retrospectiva, transversal realizada no período de outubro de 2020 a junho de 2022. Foram analisadas a taxa de sangramento no período de 12 meses anterior a nova terapia e o período após o uso do Emicizumabe. Foram analisados 08 pacientes que iniciaram a profilaxia com emicizumabe em outubro de 2021.O paciente 1 teve 04 episódios de sangramentos traumáticos e após a nova terapia apresentou 01 sangramento muscular de origem traumática com boa resposta ao tratamento após dose única com agente de bypass. O paciente 2 apresentou dois sangramentos traumáticos e após a nova terapia não apresentou nenhum sangramento. O paciente 3 apresentou dois sangramentos articulares ambos de origem traumática anterior à mudança de tratamento. Após a mudança terapia não apresentou nenhum sangramento. O paciente 4 apresentou dois sangramentos traumáticos articulares anterior a mudança de tratamento e após o novo tratamento não apresentou nenhum sangramento. Paciente 5, apresentou dois sangramentos articulares antes da mudança de tratamento e nenhum sangramento após o uso. O paciente 6, apresentou 5 sangramentos em articulação alvo antes da terapia e após, teve um sangramento articular. O paciente 7, apresentou dois sangramentos articulares em antes da nova terapia, após a nova terapia apresentou um sangramento traumático. O paciente 8, apresentou um sangramento articular antes da nova terapia e após a nova não apresentou nenhum sangramento. A taxas de sangramento antes eram em média de 2,5 sangramentos e mediana de 2. Após a nova terapia essas taxas ficaram em média de 0,33 com mediana de 0. Havendo assim, uma redução na taxa de sangramento e consequentemente trazendo benefícios na qualidade de vida desses pacientes.

Hemofilia A congênita e inibidor: experiência cirúrgica pós trauma durante profilaxia com Emicizumabe.

Congenital hemophilia A and inhibitor: surgical experience after trauma, during emicizumab prophylaxis.

Marília Sande Renni
Médica hematologista do serviço do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Monica Hermida Cerqueira
PhD, médica hematologista do serviço do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Abstract: O desenvolvimento de novos tratamentos para a hemofilia promove uma nova realidade para pacientes e tratadores. Os fatores de meia vida estendida possibilitaram um aumento do nível de vale e redução da frequência das aplicações intravenosas, mas ainda mantêm um impacto na vida da pessoa com hemofilia A. Entre os tratamentos de não reposição, o emicizumabe possibilitou grandes mudanças com a utilização da via subcutânea e a manutenção de nível hemostático constante, garantindo uma profilaxia segura e eficaz. Apesar do excelente controle dos sangramentos, o emicizumabe não corrige completamente a hemostasia e frente a traumas ou cirurgias maiores pode ser necessário o uso de medicações hemostáticas adicionais. Naqueles com inibidor, o uso do CCPa se associou a ocorrência de eventos de trombose e microangiopatia nos estudos de fase 3, determinando a recomendação de uso preferencial do rFVIIa para controle de sangramentos ou procedimentos invasivos maiores durante a profilaxia com emicizumabe. Até o momento, a experiência de manejo de episódios de sangramentos, cirurgias maiores e situações de urgência ainda é pouca e faltam diretrizes que padronizem essa abordagem. Esse trabalho objetiva relatar a experiência cirúrgica pós trauma em pessoa com hemofilia A grave e inibidor de alta resposta em uso de profilaxia com emicizumabe.

Palavras chaves: hemofilia, emicizumabe, cirurgia, inibidor, trauma

Contato:
Marília Sande Renni,
+55(21)981455976; Rua Senador Dantas, 75 sala 2708 Centro;ARio de Janeiro- RJ; Brasil. CEP 20031202
mrenni25@gmail.com

Introdução

A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica congênita causada pela redução da atividade coagulante do Fator VIII (FVIII). A deficiência grave, definida pela dosagem da atividade coagulante do FVIII inferior a 1%, se caracteriza pelos sangramentos espontâneos ou traumáticos, principalmente em articulações e músculos, e sangramentos que podem determinar risco à vida.[1]

O tratamento da HA consiste na reposição intravenosa do FVIII, através de concentrados de FVIII de origem plasmática ou recombinante, de forma profilática (caráter preventivo) ou sob demanda (episódico). A profilaxia é considerada o tratamento padrão ouro, pois reduz o risco de hemorragias graves e hemartroses, que determinam a lesão articular progressiva, quando comparado ao tratamento sob demanda. 2, 3, 4, 5 No entanto, apesar dessas vantagens, a profilaxia exige um acesso venoso e uma frequência de infusões de duas a três vezes por semana.

Infelizmente, o tratamento de reposição está associado ao desenvolvimento de aloanticorpos para FVIII (inibidores) em cerca de 30% dos pacientes com HA e é uma das complicações mais graves e desafiadoras na hemofilia. Agentes de by-pass, Fator VII ativado recombinante (rFVIIa) e concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa), são administrados para controlar e prevenir os sangramentos nos pacientes com inibidor. Contudo, esses agentes não são tão eficazes como os concentrados de FVIII e cerca de 10 a 20% dos eventos hemorrágicos nos pacientes com inibidor de alto título não são controlados.6 Mais recentemente, com o objetivo de reduzir o fardo da profilaxia e oferecer um tratamento mais eficaz aos pacientes com hemofilia e inibidor, vêm sendo desenvolvidos novos tratamentos: concentrados de fatores de meia vida estendida e terapias de não reposição.

Os concentrados de FVIII de meia vida estendida não contemplaram todas as necessidades, ainda requerem o acesso venoso e persiste o risco de aparecimento do inibidor. Dentre as várias terapias de não reposição em desenvolvimento, o emicizumabe é o único aprovado e já em uso em diversos países. O emicizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico que se liga ao FIXa e ao FX, substituindo a função do FVIIIa ausente e permitindo a ativação do FX, aplicado por via subcutânea, como profilaxia para pessoas com hemofilia A com ou sem inibidor, adultos ou crianças. 7

O presente trabalho tem como objetivo relatar a experiência cirúrgica de emergência em pessoa com hemofilia A grave e inibidor de alta resposta em uso de profilaxia com emicizumabe.

Apresentação do caso:

Paciente masculino, 19 anos, desenvolveu inibidor com 13 meses de idade, após seis dias de exposição ao FVIII. Onze anos depois, iniciou tratamento de indução de imunotolerância mas não obteve sucesso. Em 2018 foi incluído no estudo clínico STASEY, mantendo o uso de profilaxia com emicizumabe até o momento, sem que apresentasse nenhum sangramento.

Em julho de 2022, compareceu ao setor de emergência com queixas de dor em hipocôndrio direito e vômitos. Informava queda de motocicleta há 5 dias e como não considerasse um trauma grave, não contactou a equipe médica, apesar da orientação prévia. Ao exame físico apresentava palidez cutâneo mucosa, taquicardia, hipotensão arterial e abdome doloroso à palpação profunda, sem irritação peritoneal. Devido à gravidade do quadro, optou-se pela aplicação imediata de rFVIIa 90μg/Kg e reposição de volume. A TC de abdome total verificou presença de sangue em grande quantidade na cavidade abdominal e sangramento hepático ativo com hematoma subcapsular (8,8 x 7,5 cm) no segmento VI/VII. O hemograma da admissão evidenciou hemoglobina de 10,2g/dl. A dosagem de inibidor, realizada há 4 meses, mostrou resultado de 0,95UB pelo método cromogênico bovino. Diante disso, o paciente foi submetido a laparotomia exploradora com concentrado de Fator VIII recombinante (CFVIIIr) em dose alta, aproximadamente 6h após a admissão na urgência. Durante a cirurgia houve excelente resposta hemostática e no pós- operatório houve necessidade de transfusão de duas unidades de concentrado de hemácias. Como não havia disponibilidade para realização do nível mínimo de FVIII pelo método cromogênico bovino, optou-se pela troca do CFVIIIr após o terceiro dia de pós-operatório. O rFVIIa foi

iniciado na dose de 90μg/Kg com intervalo de 3h por 3 dias, 4h por mais 3 dias e 6h até o 14 o dia do pós-operatório, quando recebeu alta pela cirurgia geral. A profilaxia com emicizumabe foi mantida.

Durante o período de uso do agente de by-pass foram acompanhados parâmetros laboratoriais como contagem de plaquetas, LDH e fibrinogênio, com objetivo de identificar complicações tromboembólicas ou microangiopatia trombótica. Não foram observadas anormalidades. O paciente não apresentava fatores de risco para tromboembolismo.

Discussão

A realização de cirurgias em pessoas com hemofilia e inibidor é um desafio pois requer o manejo dos agentes de by-pass para garantir o sucesso do controle hemostático, já que a resposta não é previsível. No caso de pessoas com hemofilia A e inibidor em uso de profilaxia com emicizumabe submetidas a cirurgias, o acompanhamento rigoroso também deve ser mantido. O emicizumabe não corrige completamente a hemostasia e dessa forma, medicações hemostáticas adicionais podem ser necessárias em situações de traumas ou de cirurgias maiores. Pacientes sem inibidores poderão receber CFVIII como habitual mas aqueles com inibidores deverão receber como primeira opção, rFVIIa. Existe pouca experiência e a orientação de especialistas de centros europeus é o uso do Fator rVIIa na dose de 90ug/Kg, mantendo intervalos de 2 a 4h, considerando o tipo de cirurgia, risco cardiovascular, sangramento em pós-operatório e cicatrização da lesão. No caso de falha de reposta ao uso do rFVIIa, poderão receber CCPa em doses não maiores que 50UI/Kg considerando o potencial risco de trombose e microangiopatia trombótica relatado nos estudos clínicos HAVEN 1- 4.[1] Na presença de título de inibidor baixo (< 5UB/ml) ou negativo, o concentrado de fator VIII pode estar indicado quando disponível o monitoramento laboratorial adequado, devendo ser substituído pelo rFVIIa assim que verificado o aumento do título do inibidor devido a reposta anamnéstica. 8, 9

Os exames laboratoriais de rotina em hemostasia, baseados no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), sofrem interferência do emicizumabe, sendo necessário o uso do método cromogênico bovino para dosagem de Fator VIII e seu inibidor. 10 O conhecimento da última dosagem de inibidor auxiliou na determinação da melhor conduta para o caso, com o uso da reposição do concentrado de fator VIII por 3 dias. Com a impossibilidade de realizar os exames de hemostasia pelo método recomendado, considerou-se que a partir do quarto dia seria possível a perda de resposta ao uso do fator VIII, sendo trocada a medicação hemostática.

No caso relatado houve um retardo no comparecimento ao centro de acompanhamento, por falta de valorização pelo paciente do trauma sofrido e dos riscos associados. Nos estudos clínicos de fase 3, HAVEN 1-4, verificou-se uma redução acentuada da taxa anualizada de sangramento com 82,4% dos participantes sem apresentarem sangramentos, mostrando uma mudança significativa na vida desses indivíduos que mantinham sangramentos frequentes. 1, 11 Essa mudança de perfil hemorrágico permite uma confiança no tratamento e pode fazer com que os traumas não sejam valorizados adequadamente por pacientes e familiares.

O manejo de sangramentos ou de procedimentos invasivos durante uso da profilaxia com emicizumabe requer especial atenção. Assim, frente a um relato de trauma, a confirmação ou exclusão da presença de sangramento é necessária, considerando o tipo do trauma, sua intensidade e o tempo decorrido. É recomendado que essas pessoas possuam uma identificação com informações sobre seu diagnóstico, última dosagem de inibidor, medicações em uso e orientação do tratamento em caso de trauma ou cirurgias de urgência na impossibilidade de contato com a equipe do centro de tratamento. 8 As pessoas com inibidor em profilaxia com emicizumabe devem ser orientadas a contactar o centro de tratamento de hemofilia (CTH) após um trauma e como avaliar a necessidade de aplicação imediata de rFVIIa 90ug/Kg. 12 No caso relatado, apesar das orientações, o paciente compareceu tardiamente em vigência de grave complicação hemorrágica.

A experiência com cirurgias em pacientes com inibidor em tratamento com emicizumabe ainda é escassa, mas vem aumentando nos últimos tempos. É importante que sejam registradas e compartilhadas para possibilitar a elaboração de recomendações padronizadas.

Referências

1. Ivonne Wieland. Emicizumab for all pediatric patients with severe Hemophilia A. Hamostaseologie 2022; 42: 104–115.
2. Yesim Dargaud, Maissa Janbain. Clinical utility of subcutaneous factor VIII replacement therapies in hemofilia A: a review of the evidence. Journal of Blood Medicine 2021; 12: 1031–1036.
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. NEJMed. 2007; 357: 535-44.
4. Srivastava et Al. WFH Guidelines for the management of Hemophilia. Haemophilia 2020; 00: 1-158
5. Pier Mannuccio Mannucci. Hemophilia therapy: the future has begun. Haematologica 2020; 105(3): 545-553
6. Seaman and Ragni. Emicizumab use in major orthopedic surgery. Blood Advances2019; 3: 1722-24
7. Okaygoun et al. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. J Biomed Sci (2021) 28:64
8. Escuriola et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. Haemophilia 2020; 00:1–9.
9. Raffini et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia 2020; 00:1–6
10. Castaman et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET Blood Transfus 2020; 18: 143-51
11. Callaghan M et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with/without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood (2021)137(16): 2231–2242.
12. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitorsundergoing surgery. Haemophilia. 2021; 27: 519–530.

Child with Hemophilia A presenting claw hand deformity treated with Emicizumabe: excellent clinical result associated to lower financial cost

Sylvia Thomas

Objective: Exemplify how prophylaxis using Emicizumabe (EMZ) in children with Hemophilia A can be more effective and less costly than standard management. Patients presenting antibodies against Factor VIII are treated with prophylactic intravenous bypassing medicines, e.g., recombinant Factor VIIa (rFVIIa) and Immunotolerance (ITI), attempting the eradication of the inhibitor. Venous access can hamper the success of ITI, and central venous catheters are frequently needed, with their risks. Methodology: we report the case of an 1y2m hemophilia A child weighting 10kg, presenting right claw hand deformity caused by a hematoma. His inhibitor was 15 U.B. He was not on prophylaxis with bypass due to difficult venous access, so we decided to start EMZ, together with aggressive daily rehabilitation and hand orthosis. EMZ doses were weekly 3 mg/kg in the first 4 weeks, followed by weekly 1,5 mg/kg. We analyzed annualized bleeding rate (ABR), individual cost of medicines and medium body weight. **Results:** this is a highly bleeder patient, and costs with rFVIIa to treat bleeds represented 150%, compared to costs with prophylaxis (graph1). Within the same period, EMZ costs would be BR$ 286,677.996. He had an excellent recovery (figures 1 and 2). **Discussion:** EMZ represented 97% of saving with medicines, and allowed rehabilitation without any new bleed. **Conclusions:** hemophilia management should be individualized, especially in toddlers and children, when injuries are potentially severe and lifelong. We propose prophylaxis with EMZ before the attempt of insertion of central lines for ITI, which could be postponed, when better peripheric venous access develops.

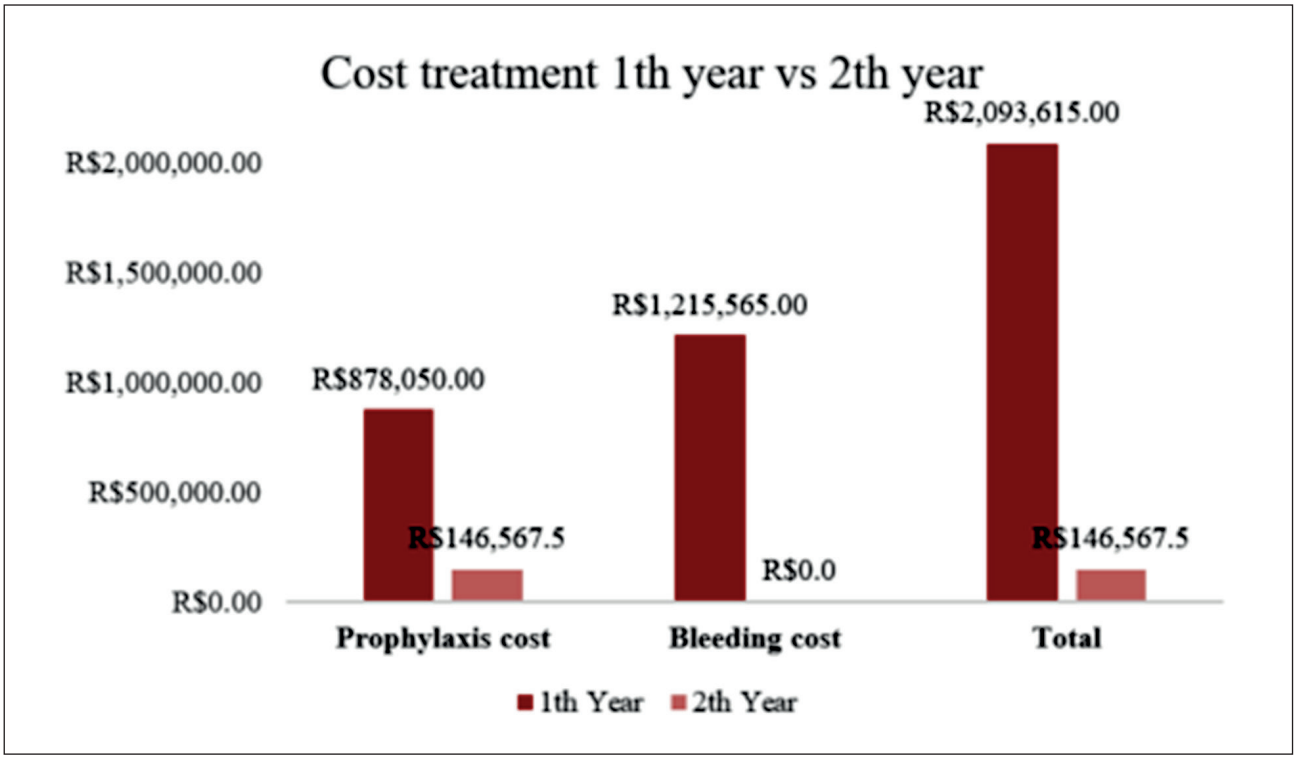
Figura 1



Figura 2



Figura 3



Qualidade de vida de um paciente pediátrico com Hemofilia A grave – Dois anos de Emicizumabe

Carolina Freire Costa
Salvador, Bahia, Brasil

Resumo: A evolução da ciência para melhoria no acompanhamento de doenças crônicas com tratamento periódico, a exemplo da Hemofilia, tem sido motivo de estudo intensivo dos profissionais que atuam nesta área. Possibilitar uma melhora na qualidade de vida destes pacientes é algo que move hematologistas do mundo inteiro, o que vem sendo demonstrado com a profilaxia promovida pelo Emicizumabe- uma droga de uso subcutâneo - com intervalos de aplicação de até 4 semanas. Para pacientes sem inibidor, porém com distúrbios comportamentais, muitas vezes relacionados à própria patologia, uma medicação com esta, pode trazer qualidade e tranquilidade na vida dos pacientes e seus familiares. O objetivo deste relato é descrever a história clínica de uma criança, desde o diagnóstico de hemofilia A grave no período neonatal, inserida numa família sem vivência da doença, as interfaces comportamentais apresentadas e a impressionante mudança na vida dela e de seus pais após iniciar o tratamento com Emicizumabe.

Introdução

A Hemofilia A é considerada uma patologia rara com gravidade variável cujo tratamento e prevenção de sangramentos vem evoluindo exponencialmente nos últimos 20 anos.[1] A expectativa de vida aumentou e as complicações crônicas, principalmente nas articulações, vem reduzindo desde o advento da profilaxia com fator VIII recombinante.[2] Porém, a aquisição de inibidor, a necessidade de terapia com agente de bypass e as falhas nos protocolos de imunotolerância vem motivando estudos e publicações com novas terapias, sobre comodidade posológica, acesso a tratamento e custo-efetividade.[1,3,4]

Objetivo

Demostrar a eficácia e real valor de nova tecnologia para profilaxia em uma criança paciente portadora de Hemofilia A grave, analisando ausência de sangramento, redução do nível de estresse relacionado às infusões venosas e melhora da qualidade de vida global da família.[4,10,11]

Material e Métodos

História clínica do paciente desde o diagnóstico, intercorrências, profilaxia com fator recombinante, estado psicológico da criança e seus pais antes e depois da introdução da profilaxia com e emicizumabe.

Descrição do caso

Paciente, sexo masculino, 9 anos nascido prematuro, 30 semanas e baixo peso, com causa da prematuridade desconhecida. Apresentou hemorragia grave na inserção de cateter umbilical, no primeiro dia de vida, além de hemorragia digestiva persistente e hemorragia intracraniana grau VI. Os exames laboratoriais revelaram tempo tromboplastina parcial ativado (TTPa) prolongado sendo prescrito crioprecipitado, plasma e complexo protrombínico com melhora do sangramento, porém não houve completa resolução. Na cirurgia cardíaca de ligadura de canal arterial, apresentou hemorragia moderada no intraoperatório, a despeito do uso de hemocomponentes, o que motivou a interconsulta com Hematopediatra.

Aos 2 meses de vida, ainda na unidade de terapia intensiva, foi diagnosticado com Hemofilia A grave (dosagem de fator VIII <1%), sem história familiar de coagulopatias. Foi cadastrado no hemocentro do Estado e, durante o internamento, foi indicado uso de fator VIII recombinante de acordo com a necessidade (intercorrências hemorrágicas). Obteve alta aos 3 meses de idade cronológica com orientação de manter acompanhamento com pediatra, hematopediatra e fisioterapia motora para estimulação precoce. A equipe de fisioterapia seguia com protocolos para minimizar traumas, porém necessitou de fator VIII em algumas ocasiões porque a profilaxia foi postergada por acesso venoso muito difícil.

As intercorrências mais frequentes ocorreram a partir de 8 meses, ao engatinhar, e a preocupação dos familiares aumentava devido à manutenção da dificuldade no acesso venoso (razão para os pais não aplicarem o fator em casa), necessidade de deslocamento ao hemocentro, choro intenso da criança e ainda o receio de adquirir inibidor.

Iniciada profilaxia 2 vezes por semana com espaçamento das intercorrências, porém ao ingressar na escola, aos 3 anos de idade, mantinha hemartroses e episódios frequentes de traumas (inclusive cranianos), sendo optado por profilaxia 3 vezes por semana. Neste mesmo período, a mãe iniciou tratamento para depressão e a família mostrava sinais de muito desgaste e sofrimento.

A criança passou a manifestar distúrbio de comportamento, recusa e revolta com as aplicações do fator e, na avaliação da equipe multiprofissional, foi feita suspeita de transtorno do espectro autista (ou transtorno opositor desafiador)[5], aumentando ainda mais o nível de estresse dos pais.[10]

Em 2019 a família trouxe à hematopediatra a informação de uma nova droga produzida por tecnologia de DNA recombinante, aprovada no Canadá em 2018 e há quase 2 anos sendo utilizada em vários países.[6] Com inibidor negativo, a motivação da prescrição foi o terror das aplicações endovenosas, insegurança crescente dos pais e possibilidade de "vida normal" para todos.[6,7,8] A droga foi estudada pela família em conjunto com a profissional assistente e em junho de 2020, feita a primeira aplicação. De acordo

com protocolo, aplicadas as primeiras 4 doses, semanalmente- 3mg/kg de peso.[7,8] Seguiu com as doses de manutenção (3mg/Kg) quinzenais e a criança vem evoluindo, sem nenhum evento adverso ou intercorrência evidenciados até o momento.[7,8,9,10]

Discussão

Emicizumabe é anticorpo monoclonal biespecífico, de aplicação subcutânea, que liga o fator IXa ao X, restituindo a função do fator VIIIa e com comprovado nível sérico sustentado.[6,7,8,9] Inicialmente liberado para pacientes com inibidor e falha na imunotolerância, o benefício se expande quando analisamos a via de aplicação, intervalo, segurança e custo-benefício.[8]

Após a mudança da profilaxia, o nível de estresse familiar reduziu significativamente, a sociabilidade e frequência nas atividades escolares/ esportivas vem traçando um novo perfil emocional. As aplicações são feitas em domicílio de forma tranquila e eficaz. Os pais vêm motivando outras famílias a buscarem o mesmo tratamento, tamanha satisfação com a situação atual.[8,10,11]

Conclusão

Estudos comprovam que concentrações plasmáticas mínimas sustentadas do Emicizumabe trazem uma profilaxia eficaz, reduz intercorrências e absenteísmo na escola, portanto, maior qualidade de vida.[8,10,11] Principalmente em crianças, possibilitar intervalos longos da injeção, não necessitar de acesso venoso e promover bem-estar, torna o Emicizumabe uma droga de eleição para este paciente e tantos outros pacientes.

Referências

1. Srivastava et Al. WFH Guidelines for the management of Hemophilia. Haemophilia 2020; 00: 1-158
2. Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. J Clin Med, 10(24). https://doi.org/10.3390/jcm10245959
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. NEJMed. 2007; 357: 535-44.
4. Rota M, Cortesi PA, Steinitz-Trost KN, Reininger AJ, Gringeri A, Mantovani LG. Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. Blood Coagul Fibrinolysis 2017; 28:627-37.
5. Broder-Fingert S, Feinberg E, Silverstein M. Improving Screening for Autism Spectrum Disorder: Is It Time for Something New? Pediatrics. 2018;141(6):e20180965
6. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? Blood 2017; 130:2463-8
7. Ivonne Wieland. Emicizumab for all pediatric patients with severe Hemophilia A. Haemostaseologie 2022; 42: 104–115.
8. Callaghan, M. U., Negrier, C., Paz-Priel, I., Chang, T., Chebon, S., Lehle, M., Mahlangu, J., Young, G., Kruse-Jarres, R., Mancuso, M. E., Niggli, M., Howard, M., Bienz, N. S., Shima, M., Jiménez-Yuste, V., Schmitt, C., Asikanius, E., Levy, G. G., Pipe, S. W., & Oldenburg, J. (2021). Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood, 137(16), 2231-2242. https://doi.org/10.1182/blood.2020009217
9. Yesim Dargaud, Maissa Janbain. Clinical utility of subcutaneous factor VIII replacement therapies in hemofilia A: a review of the evidence. Journal of Blood Medicine 2021; 12: 1031–1036.
10. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde- Qualidade de vida, 5 passos- OMS, 2013
11. Érico Felden Pereira, Clarissa StefaniTeixeira, Anderlei dos Santos. Quality of life: approaches, concepts and assessment, Rev. bras. educ. fís. esporte Jun 2012, 26 (2)

Retrato sobre a hemofilia A no Brasil: como é a jornada do paciente e quais são seus principais desafios

Tânia Maria Onzi Pietrobelli
Federação Brasileira de Hemofilia

Diogo Sponchiato
VEJA Saúde

Introdução

A hemofilia A é uma doença rara, hereditária, causada pela deficiência da atividade do fator VIII, que atinge cerca de 13 mil brasileiros. Por ser uma condição crônica, os cuidados adequados desde a infância ajudam a minimizar o comprometimento da saúde no longo prazo.

Objetivo

Quantificar e entender quais são os principais desafios na assistência, tratamento e qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A e de seus familiares.

Metodologia

A pesquisa foi realizada por meio de uma plataforma online com perguntas, de múltipla escolha e abertas entre Janeiro e Fevereiro de 2022, convidou cuidadores de crianças e adolescentes com até 16 anos com hemofilia tipo A moderada ou grave. Foram entrevistados 65 familiares ou responsáveis, de 17 estados brasileiros.

Resultados

98% dos entrevistados relataram possuir alguma dificuldade para realizar o tratamento, sobretudo a frequência e a forma de aplicação do tratamento como os principais desafios. Entre os pacientes que frequentam a escola, 70% já precisaram se ausentar em algum momento por conta da doença. Além do mais, de acordo com os respondentes, apenas 4% das escolas têm algum profissional com treinamento específico para acompanhar ou socorrer um paciente com hemofilia. Considerando a faixa etária dos pacientes e familiares entrevistados na pesquisa, 86% dos entrevistados relataram que os pacientes são totalmente dependentes dos seus cuidados no tratamento. Este número reflete, consequentemente, a carga da doença também no familiar - 58% dos entrevistados relataram terem parado de trabalhar para poder cuidar da criança. E destes 58%, 49% decidiu parar para acompanhar o tratamento e 9% perdeu o emprego devido às ausências para o tratamento.

Conclusão

Embora o avanço da profilaxia no Brasil esteja sendo capaz de transformar a jornada de quem convive com a hemofilia, ainda existem oportunidades para ampliarmos o acesso às novas tecnologias em saúde além do constante aprimoramento das políticas públicas em hemofilia de modo garantir que pacientes, cuidadores e familiares possam estar inseridos na sociedade e exercendo sua cidadania de forma plena, na educação, no trabalho e no lazer, como cidadãos produtivos na construção de nosso país.

Referências

Budget Impact Analysis of the use of emicizumab for bleeding prophylaxis in patients with Hemophilia A with inhibitors in the Brazilian Health System

Nicolas Segre[1]
Verónica Elizabeth Mata[2]
Tamiê de Camargo Martins[2]
[1] TechTrials Pesquisa e Tecnologia Ltda
[2] Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A

Abstract: Hemophilia A is a hereditary hemorrhagic disorder characterized by deficiency or dysfunction of the coagulation protein factor VIII. The standard therapy consists of factor VIII replacement, which can lead to the development of neutralizing antibodies (inhibitors), a major complication that implies a burden on patient health and the healthcare system because of the decreased quality of life and further costs with treatment. The current work was to assess the budget impact of a bispecific monoclonal antibody, for patients with inhibitors, considering the Brazilian Public System perspective. Results demonstrated high efficacy on preventing bleeds and savings of R$ 1.5 billion in five years.

Keywords: Blood coagulation disorders; budget impact analysis; factor VIII; hemophilia A; public health system; resource allocation.

Address for correspondence
Nome: Nicolas Segre
Tel.: (+55 11) 99471-1746
Email: nic.segre@hotmail.com

Introduction

Coagulation processes, a cascade of reactions that involve coagulation factors, is a major component of blood homeostasis, the maintenance of blood fluidity inside intact blood vessels. Blood homeostasis can be disturbed in several ways, including by the presence of hemorrhagic disorders, many of which are due to alterations in the coagulation cascade.[1] Congenital hemophilias are rare, inherited hemorrhagic disorders characterized by deficiency or dysfunction of specific coagulation factors that play an important role in the coagulation cascade.[2] Hemophilia A, the most common of these disorders, is a hereditary hemorrhagic disorder characterized by deficiency or dysfunction of the coagulation protein factor VIII and predominantly occurs in males because of its transmission through the X chromosome inherited from mothers.[2,3] Factor VIII deficiency or dysfunction are associated with bleeding episodes that occur after trauma or spontaneously, depending on disease severity, and that typically affect joints, muscles and other tissues.[2,3] The clinical severity of hemophilia A is ascertained based on standardized plasma levels of factor VIII activity, and bleeding patterns generally correspond to the degree of severity.[3,4] Based on levels of factor VIII activity, the severity of hemophilia A can be classified as mild, moderate, or severe. Although not as frequent as musculoskeletal bleedings, life-threatening hemorrhagic events also occur; including gastrointestinal and urinary bleedings, as well as those from central nervous system, which are the leading cause of death in patients with hemophilia.[3,5] In addition to these direct medical consequences, hemophilia A negatively impacts physical, psychological and social aspects of quality of life, both for patients and for their caregivers.[6]

Research is underway in the attempt to address the genetic defect in hemophilia A through gene therapy, but currently the disease remains incurable. Standard treatment for hemophilia A essentially consists in replacement of plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates, which can be done episodically – also known as on-demand treatment, after the occurrence of bleedings – or prophylactically, with the appropriate dose, frequency, and number of infusions depending on the type and severity of the bleeding.[2,3] The major complication of such therapy is the development of neutralizing antibodies (also called inhibitors), which is most frequent in haemophilia A[2]. The latter strategy is associated with reduced bleeding in comparison with the on-demand treatment,[7] and is also generally considered cost-effective.[8] Despite significant clinical gains from the use of concentrate replacement therapy over the past 20 years, the development of inhibitors is the chief complication of replacement therapy. The development of inhibitors varies according to disease severity and potentially with the source of factor VIII, but is reported to occur in 25-30% of patients with severe hemophilia A.[9-11] Inhibitors may lead to greater requirements or even render replacement therapy ineffective,[2,12] leading to medical complications, further decreasing health-related quality of life,[13] and substantially increasing the cost of treatment for patients with hemophilia A.[14,15] Immune tolerance induction (ITI), which consists in regular infusions of factor VIII to induce tolerance, is often used in the attempt to eradicate inhibitors in patients with low-titers of these antibodies.[2,16] For patients with high titers, the so-called bypass agents (activated prothrombin complex concentrate [aPCC] and recombinant activated factor VII concentrate [rFVIIa]) may be used; such agents circumvent the need for factor VIII by promoting coagulation through alternative pathways.[12] However, these strategies remain suboptimal on bleeding control, and novel agents are needed. One such agent is the bispecific monoclonal antibody emicizumab, which bridges two coagulation factors (IX and X) to restore the function of factor VIII missing in patients with hemophilia A.[17]

Emicizumab thus provides additional option for bleeding prophylaxis in pediatric and adult patients with or without inhibitors,[18-20] with potential improvement in quality of life for patients and caregivers.[21]

The World Federation of Hemophilia (WFH) identified 165,379 individuals with hemophilia A worldwide in 2020.[22] Brazil ranked third in absolute number of cases among the 120 countries submitting data to the latest WFH report, with 10,984 patients, almost 99% of whom males and nearly 21% younger than 14 years of age.[22,23] The

prevalence of hemophilia and the existence of specialized centers for their treatment in Brazil have served as the basis for a wealth of local publications investigating disease biology and treatment, as well as the creation of a nationwide information system dedicated to coagulation disorders.[23-25] Nevertheless, there is a relative paucity of information on health-economic aspects associated with hemophilia A in Brazil.[26] In this country, healthcare is a constitutional right provided to a large majority of the population through the Brazilian Unified Health System, *Sistema* Único *de Saúde* (SUS), a Universal Public Health coverage. The incorporation of novel healthcare technologies in SUS is done after a Health Technology Assessment (HTA) process, a systematic approach to evaluate the properties, effects, and impacts of health technologies in the System. One component of this assessment is budget impact analysis (BIA), which can help policy makers to evaluate the role and value of new technologies and ensure their sustainability when introduced into the Brazilian Public System, SUS.[27] The current study was conducted to estimate the BIA of including emicizumab for bleeding prophylaxis in patients aged up to 99 years with FVIII inhibitors in Brazil.

Methods

Overview of the analytical framework

The current work was done following the Guidelines for Budget Impact Analysis of Health Technologies in Brazil.[28] Official recommendations for BIA in Brazil include, among other provisions, the adoption of the budget administrator's perspective; a timeframe of 1 to 5 years; a comparison of reference and alternative scenarios; the expected rate of incorporation of the technology; an estimation of the target population by an epidemiological approach or by actual demand; consideration of potential factors restricting or increasing the indication; consideration of direct and averted costs, and with no adjustment for inflation or discounting.[28,29]

The BIA was performed considering only patients with inhibitors and developed as a macro-enabled MS Excel workbook. The analyses were carried out through the comparison between the current scenario (Scenario 1), representing fixed distributions of therapeutic options already available in SUS, and an alternative scenario (Scenario 2), in which emicizumab becomes available for bleeding prophylaxis and has a progressively increasing uptake. The perspective considered is that of the Brazilian SUS over a 5-year horizon (2022 to 2026).

Target population

The target population is the one treated under the SUS network, and numbers of individuals are based on the data available from 2019 applicable to individuals aged 0 to 99 years old.[23] The prevalence of hemophilia A in Brazil in that year was 1.0/10,000 male individuals; moreover, 71.6% of cases of hemophilia A with information in Brazil are moderate or severe, 11.7% of patients have inhibitors, and 1.44% are subjected to ITI (15.7% of patients with inhibitors), as shown in figure 1. Based on these data, the following assumptions were made to quantify the target population for:

(1) In the model, 100% of patients with inhibitors were assumed to be the proportion of moderate or severe cases, a decision made after consultation with hemophilia experts based on pathophysiological and clinical knowledge.

Comparators and treatment mix

The model for patients with inhibitors assumed patients could receive one of the following options: prophylactic and/or on-demand treatment with the bypass agents aPCC (FEIBA®, Baxter) or rFVIIa (NovoSeven®, NovoNordisk); prophylaxis with emicizumab before initiating ITI; ITI with octocog alfa, a recombinant factor VIII concentrate (Advate®, Takeda); for ITI responders, prophylaxis and/or on-demand treatment with octocog alfa; and for ITI non-responders, prophylaxis with emicizumab and on-demand treatment with the same bypass agents as above. The specific choice of octocog alfa was made in consultation with a hematologist specialized in the treatment of pediatric hemophilia A. Moreover, this has been the preferred factor VIII concentrate under SUS.

Figure 1. Number of patients undergoing ITI

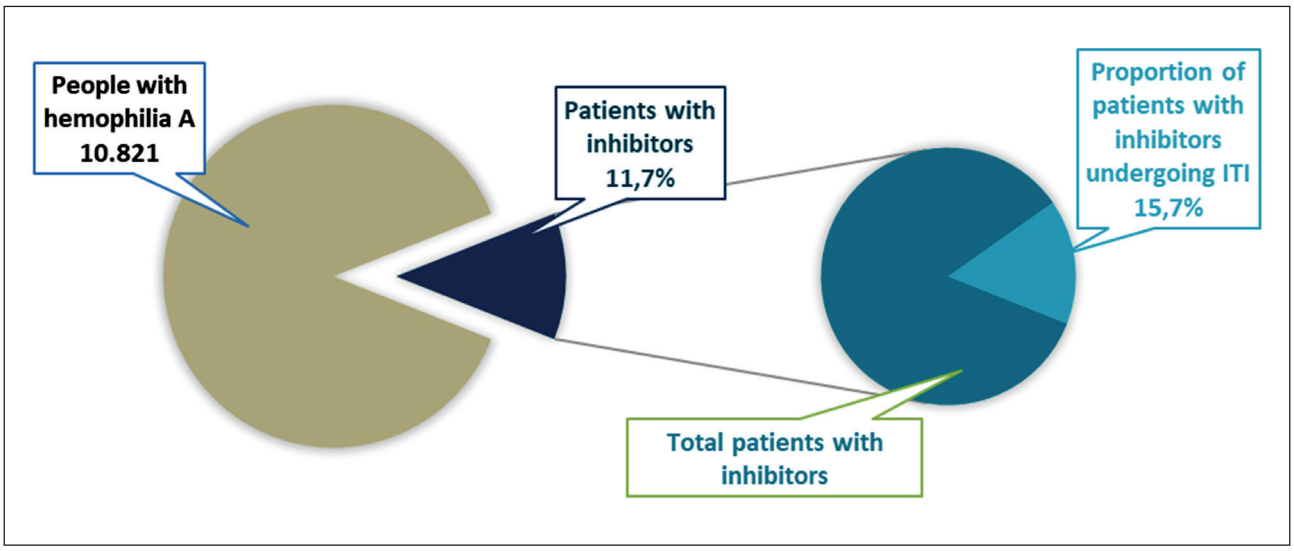


Table 1. Numerical assumptions regarding the target population (see text for data sources).

Population (00-99 years)	2022	2023	2024	2025	2026
Males	103.527.689	104.271.843	105.681.529	106.345.043	106.981.304
Patients with hemophilia A	10980	11056	11129	11198	11265
Patients with hemophilia A with inhibitors	1.282	1.291	1.299	1.307	1.315
Estimative of hemophilia A patients with inhibitors undergoing ITI	201	202	203	205	206
ITI non-responders	60	61	61	62	62

ITI, immune tolerance induction.

(2) The annual population growth based on official nationwide projections for the Brazilian population by sex and age between 2010 and 2060.[30] Table 1 presents the estimates of the number of patients considered by the model.

For the Scenario 1, it was assumed that bypass agents (57.6% of cases with aPCC, and 42.4% with recombinant activated factor VII concentrate - rFVIIa) were used prophylactically in 75% and upon demand in 25% of cases, whereas Scenario 2 considered gradual incorporation of emicizumab from 60% to 80% in 5 years, gradual decrease in prophylactic use of bypass agents from 30% to 10% over 5 years, and fixed rate of use of these agents at 10%. Among patients using emicizumab, it was considered 100% to be treated with factor VII concentrate when bleeding.

Sensitivity analyses were conducted considering a more conservative scenario with a fixed incorporation of emicizumabe 30% in 5 years and a more aggressive scenario one with fixed 80% among the 5 year span, to highlight the difference in budget impact depending on the adherence of prophylaxis with emicizumab.

Resource utilization and costs

Quantification of annual units of infusion products took into account the administration schedule recommended in each label, as well as the average

annual use of each product and the average weight for each age group, the latter shown in Table 2.[31] Since bleeding events require on-demand treatment with bypass agents, the estimation of resource utilization was also based on expected annualized bleeding rates (ABR) (treated bleeds), a common metric used to assess treatment outcomes in hemophilia A. For the pediatric population, the HAVEN 2 [32] was used to determine the ABR under emicizumab for the prophylactic treatment of patients with hemophilia A inhibitors, and for adults, the HAVEN 1[18]. For ABR values for other types of prophylactic and on-demand treatment, besides HAVEN 1 and 2, data from the non-intervention study nested within the HAVEN 2 trial were also used.[33] The ABR values used in the models are shown in Table 3.

All costs were modeled in Brazilian Reais (BRL). Only direct costs of infusion products were considered, since these are usually provided to patients or guardians for administration at home. Regarding the cost for emicizumab, the models considered the price listed with the ministry of health with tax exemption. For the costs of comparators, prices paid in the latest procurement available were identified in the Health Price Database (Table 4).[34] No discounting or adjustments for inflation were applied, since these economic adjustments are not justified in this short-time horizon, in agreement with the Guidelines for Budget Impact Analysis of Health Technologies in Brazil.[28]

Table 2. Average weight in each age group considered in the model.[30]

Age group (only for males)	Average weight (Kg)
0 to 99 years	61,93
<1 year	8.1
1 year	11.5
2 years	13.9
3 years	16.0
4 years	18.0
5 years	19.9
6 years	22.2
7 years	25.1
8 years	27.7
9 years	31.6
10 years	33.4
11 years	36.8
12 years	42.0
13 years	47.40
14 years	52.30
15 years	57
16 years	60.10
17 years	63.10
18 years	65.30
19 years	65.90
20 - 24 years	69.40
25 - 29 years	72.70
30 - 34 years	74.20
35 - 54 years	74.60
55 - 64 years	73.10
64 - 74 years	70.30
75 years or more	66.80

Table 3. Annualized bleeding rates (ABR) used in the models - treated bleeds

Intervention	ABR		Source
	Pediatric	*Adults*	
Emicizumab	0.3	2,9	HAVEN 1[18], HAVEN 2[31]
Prophylaxis with bypass agents	21.1	15,7	HAVEN 1[18], HAVEN 2[31,33]
On-demand treatment with bypass agents	23.3	23.3	HAVEN 1[18]

Table 4. Unit cost of infusion products considered in the models.

Product	Purchasing Institution	Date of Purchase	Unit Cost (BRL)	Unit
NovoSeven®	Hospital Naval de Recife*	30 June 2020	3.59	μg
FEIBA®	Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro*	28 July 2021	1.64	U
Advate®	Departamento de Logística em Saúde*	28 December 2021	1.10	U
Hemcibra®	-	-	174.05**	mg

* Source, Health Price Database.35 **considering tax examption

Results

The number of patients treated per therapeutic option in each scenario are shown in Table 5.

Table 5. Number of patients treated per therapeutic option by year

Product	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Scenario 1					
aPCC prophylaxis	467	471	473	476	479
aPCC on demand	156	157	158	159	160
rFVIIa prophylaxis	344	346	349	351	353
rFVIIa on demand	114	115	116	117	117
FVIII concentrate (ITI)	201	202	203	205	206
FVIII (ITI responders)	141	141	142	144	144
emicizumab with rFVIIa for bleeding treatment	0	0	0	0	0
Scenario 2					
aPCC prophylaxis	187	126	94	63	64
aPCC on demand	62	63	63	63	64
rFVIIa prophylaxis	137	92	70	47	47
rFVIIa on demand	46	46	47	47	47
FVIII concentrate (ITI)	201	202	203	205	206
FVIII (ITI responders)	141	141	142	144	144
emicizumab with rFVIIa for bleeding treatment	649	762	822	822	877

Table 6. Annual and accumulated projected expenditures (BRL) for patients with hemophilia A aged 0-99 years with inhibitors.

Scenarios and products	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	TOTAL
Scenario 1 (base case)						
Bypass agents – Prophylaxis plus bleeding episodes (75%)	R$1.253.384.421	R$1.261.637.396	R$1.271.010.029	R$1.278.511.297	R$1.286.012.565	R$6.350.555.708
Bypass agents – On-demand treatment (25%)	R$206.502.972	R$208.203.248	R$209.903.524	R$211.603.799	R$211.905.503	R$1.048.119.046
Factor VIII concentrate – For ITI, prophylaxis and bleeding	R$80.597.772	R$80.898.766	R$81.342.299	R$82.530.358	R$82.530.358	R$407.899.553
Emicizumab (before ITI) plus bypass agents for bleeding	0	0	0	0	0	0
Emicizumab (after ITI) plus bypass agents for bleeding	R$57.781.957	R$58.744.989	R$58.744.989	R$59.708.022	R$59.708.022	R$294.687.980
Total	**R$1.598.267.122**	**R$1.609.484.399**	**R$1.621.000.841**	**R$1.632.353.477**	**R$1.640.156.448**	**R$8.101.262.287**
Scenario 2 (emicizumab incorporated gradually)						
Bypass agents – Prophylaxis plus bleeding episodes	R$499.930.266	R$336.037.836	R$254.275.596	R$170.641.991	R$171.393.698	R$1.432.279.387
Bypass agents – On-demand treatment	R$83.039.936	R$83.341.640	R$84.740.212	R$84.740.212	R$85.041.916	R$420.903.915
Factor VIII concentrate – For ITI, prophylaxis and bleeding	R$80.597.772	R$80.898.766	R$81.342.299	R$82.530.358	R$82.530.358	R$407.899.553
Emicizumab (before ITI) plus bypass agents for bleeding	R$658.584.296	R$731.282.895	R$784.861.369	R$841.867.298	R$843.060.999	R$3.859.656.857
Emicizumab (after ITI) plus bypass agents for bleeding	R$57.781.957	R$58.744.989	R$58.744.989	R$59.708.022	R$59.708.022	R$294.687.980
Total	**R$1.379.934.227**	**R$1.290.306.126**	**R$1.263.964.465**	**R$1.239.487.881**	**R$1.241.734.993**	**R$6.415.427.692**

ITI, immune tolerance induction.

These results indicate that, at the moment, the projected yearly expenditure will be more than 1.5 billion reais, with a total of R$ 8.101.262.287 over the 5-year period modeled. With the gradual incorporation of emicizumab this value will be R$6.415.427.692, representing a reduction of 20%. The BIA comparing both scenarios each year is depicted in Figure 2.

The results from the model for Scenario 1, representing the current reimbursement situation for the treatment of hemophilia A with inhibitors, and Scenario 2, considering the gradual incorporation of emicizumab are shown in Table 6.

When analyzing only costs incurred with the treatment of bleeding, the incorporation of emicizumab would result in a projected accumulated savings of R$1.575.236.927 in 5 years (Figure 3).

Sensitivity analysis for Scenario 2, considering a conservative and an aggressive market share is available on table 7. Both are cost-saving when compared to the base case, but the aggressive market share scenario represents further saving with a difference of 1.379 billion reais.

Figure 2. Budget impact analyses of the gradual incorporation of emicizumab

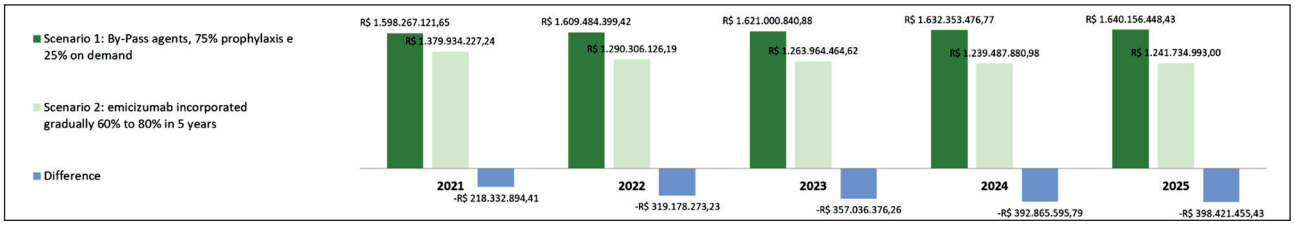


Figure 3. Budget impact attributable to avoided bleeding

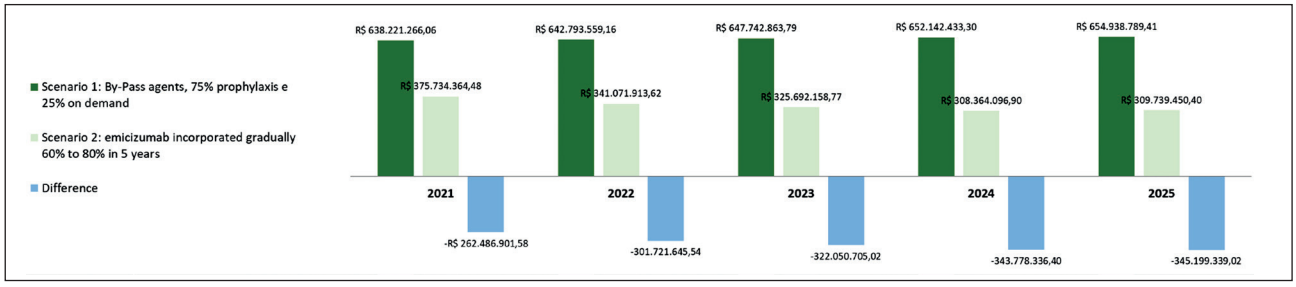


Table 7. Annual and accumulated projected expenditures (BRL) for patients with hemophilia A aged 0-99 years with inhibitors, sensitivity analyses (conservative and aggressive scenario).

Scenarios and products	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	TOTAL
Conservative Scenario						
Bypass agents – Prophylaxis plus bleeding episodes (55%)	R$918.850.000	R$925.599.560	R$932.349.121	R$936.475.608	R$943.225.169	R$4.656.499.458
Bypass agents – On-demand treatment (15%)	R$124.559.904	R$124.861.608	R$126.260.180	R$126.561.884	R$126.863.587	R$629.107.163
Factor VIII concentrate – For ITI, prophylaxis and bleeding	R$80.597.772	R$80.898.766	R$81.342.299	R$82.530.358	R$82.530.358	R$407.899.553
Emicizumab (before ITI) plus bypass agents for bleeding	R$328.784.764	R$310.876.321	R$312.711.850	R$314.612.048	R$316.512.245	R$1.583.497.228
Emicizumab (after ITI) plus bypass agents for bleeding	R$57.781.957	R$58.744.989	R$58.744.989	R$59.708.022	R$59.708.022	R$294.687.980
Total*	**R$1.510.574.397**	**R$1.500.981.245**	**R$1.511.408.439**	**R$1.519.887.920**	**R$1.528.839.382**	**R$7.571.691.382**
Aggressive Scenario						
Bypass agents – Prophylaxis plus bleeding episodes (10%)	R$167.267.210	R$168.018.918	R$170.641.991	R$170.641.991	R$171.393.698	R$847.963.808
Bypass agents – On-demand treatment (10%)	R$83.039.936	R$83.341.640	R$84.740.212	R$84.740.212	R$85.041.916	R$420.903.915
Factor VIII concentrate – For ITI, prophylaxis and bleeding	R$80.597.772	R$80.898.766	R$81.342.299	R$82.530.358	R$82.530.358	R$407.899.553
Emicizumab (before ITI) plus bypass agents for bleeding	R$877.774.139	R$827.924.087	R$833.624.680	R$838.310.505	R$843.060.999	R$4.220.694.409
Emicizumab (after ITI) plus bypass agents for bleeding	R$57.781.957	R$58.744.989	R$58.744.989	R$59.708.022	R$59.708.022	R$294.687.980
Total	**R$1.266.461.014**	**R$1.218.928.400**	**R$1.229.094.170**	**R$1.235.931.088**	**R$1.241.734.993**	**R$6.192.149.665**

ITI, immune tolerance induction.

Discussion

Hemophilia is a rare disease associated with a high financial burden on healthcare systems. Despite significant advancements of replacement therapy over the past 20 years, the development of inhibitors is the main complication that can increase up to 3 times the cost of patient management and impacts the quality of life of patients and caregivers [35].

The reimbursement of approved agents under the Brazilian SUS is dependant on many factors and conditioned on economic consideration, including the results of a BIA, which provides the required operational financial forecasts.[36]

With this study we aimed to understand what an extension of the availability of emicizumab to all patients with inhibitors would mean to the budget.

The results of the current study can be summarized as follows: with the gradual incorporation of emicizumab to the inhibitor population under SUS, there is a saving of 20% on the predicted value over the next 5 years. Also, the sensitivity analysis of a conservative scenario and an aggressive one shows that in any case, the adoption of emicizumab results in cost saving that is proportional to its adherence. The bigger the market share among the inhibitor population, the smaller the budget needed.

These findings are in line with various studies, with different analytical frameworks and target populations, demonstrating emicizumab's potential in financial sustainability. From the perspective of payers and the society in the US, and considering clinical outcomes beyond bleeding as well as the direct and indirect costs from prophylaxis with emicizumab in hemophilia A, an economic model suggested that in addition to lower costs, emicizumab confers additional clinical benefits – fewer bleeding events and delayed onset of arthropathy and of inhibitors – when compared with factor VIII concentrate for children starting prophylaxis at 1 year of age.[37]

In a study under the perspective of the Italian National Health Service, emicizumab prophylaxis was considered a cost-saving intervention for patients with inhibitors, with predicted reduction of costs in all scenarios within de probabilistic sensitivity analysis.[38] Similarly, in France, emicizumab was found to be cost-effective among patients with hemophilia A with inhibitors as well, with the only non-dominant scenario of patients were 100% on demand treatment with by-pass agents but associated with ABR increased up to 104.6.[39] Positive results were also reported using national insurance claims and epidemiological data from Korea, as well as information obtained from the literature and from expert surveys with hematologists in that country.[40] In the study from Korea, emicizumab was found to be dominant over comparators, with predicted prevention of bleedings, QALY gains and reduced costs in base-case and sensitivity analyses. A BIA conducted considering the public healthcare system in Malaysia, concluded that the 5-year budget impact was reasonable and possibly cost-saving.[41] Finally, dominance for emicizumab over bypass agents was also reported in a study from Iran, although in this case for a more selected target population of patients with factor VIII inhibitors and an estimated ABR of 18 and above.[42]

Limitations of the study: the present BIA was carried out using what we believe to be the most accurate and updated epidemiological data available from Brazil. Nevertheless, BIA is predicated on models, which in turn are based on assumptions. As a result, differences between the current estimates and historical budget records may occur, and they may reflect several sources of inconsistencies, particularly underdiagnosis or poor therapeutic adherence in the healthcare setting investigated.

In conclusion, the current study provides important information on the projected budget impact of extending reimbursement of emicizumab patients hemophilia A aged 0-99 years old treated under the Brazilian SUS. The results suggest that the adoption of emicizumab would result in cost savings due to the additional efficacy on preventing bleeds, as shown in figure 2.

References

1. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Favaloro EJ. Inherited disorders of blood coagulation. Ann Med 2012;44:405-18.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet 2016;388:187-97.

3. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. Pediatr Rev 2013;34:289-94; quiz 95.
4. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014;12:1935-9.
5. Santo AH. Causes of death and mortality trends related to hemophilia in Brazil, 1999 to 2016. Hematol Transfus Cell Ther 2021;43:171-8.
6. Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. Haemophilia 2019;25:640-50.
7. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11:1119-27.
8. Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, et al. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. Haemophilia 2013;19:e228-38.
9. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. J Thromb Haemost 2006;4:2576-81.
10. Rota M, Cortesi PA, Steinitz-Trost KN, Reininger AJ, Gringeri A, Mantovani LG. Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. Blood Coagul Fibrinolysis 2017;28:627-37.
11. Lai J, Hough C, Tarrant J, Lillicrap D. Biological considerations of plasma-derived and recombinant factor VIII immunogenicity. Blood 2017;129:3147-54.
12. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. N Engl J Med 2001;344:1773-9.
13. Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol 2013;4:59-72.
14. Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M, Cerbone AM, Coppola A. Cost of care of haemophilia with inhibitors. Haemophilia 2010;16:e190-201.
15. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, Group CS. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. Blood 2003;102:2358-63.
16. Dimichele DM, Hay CR. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. J Thromb Haemost 2006;4:2271-3.
17. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? Blood 2017;130:2463-8.
18. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-18.
19. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018;379:811-22.
20. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood 2021;137:2231-42.
21. Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R, Jr., et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors-Results from the HAVEN 2 study. Haemophilia 2020;26:1009-18.
22. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2020. Available http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf (Accessed 04 January 2022).
23. Brasil. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil, 2019. Available at https://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias/detalhe/perfil-das-coagulopatias-hereditarias-no-brasil-2019 (Accessed 04 January 2022).
24. Ferreira AA, Leite IC, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil - epidemiology and treatment developments. J Blood Med 2014;5:175-84.
25. Rezende SM, Rodrigues SH, Brito KN, et al. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the

Brazilian experience with HEMOVIDAweb Coagulopatias. Orphanet J Rare Dis 2017;12:27.
26. Ferreira AA, Brum IV, Souza JVL, Leite ICG. Cost analysis of hemophilia treatment in a Brazilian public blood center. Cadernos de Saúde Coletiva 2020;28:556-66.
27. Faleiros DR, Alvares-Teodoro J, Nunes da Silva E, et al. Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2021:1-11.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2nd ed. 2014.
29. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VC, Elias FT, d'Oliveira AL, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. Cad Saude Publica 2012;28:1223-38.
30. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. Available at https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html (Accessed 21 February 2021.
31. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Available at https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf (Accessed 29 January 2022).
32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood 2019;134:2127-38.
33. Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, Santagostino E, Mahlangu J, Bienz NS, et al. Bleeding events and safety outcomes in pediatric persons with hemophilia a with inhibitors: The first non-interventional study (NIS) from a real-world setting. Blood. 2017; 130 (Supplement 1):1089.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Banco de Preços em Saúde. Available at http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf. Accessed 13 May 2021.
35. D'Angiolella, LS, Cortesi, PA, Rocino, A, et al. The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. Eur J Haematol. 2018; 101: 435– 456
36. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VC, Elias FT, d'Oliveira AL, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. Cad Saude Publica 2012;28:1223-38.
37. Zhou ZY, Raimundo K, Patel AM, et al. Model of Short- and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. J Manag Care Spec Pharm 2020;26:1109-20.
38. Cortesi PA, Castaman G, Trifiro G, et al. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. Thromb Haemost 2020;120:216-28.
39. Polack B, Trossaert M, Cousin M, Baffert S, Pruvot A, Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. Haemophilia 2021;27:e1-e11.
40. Lee H, Cho H, Han JW, et al. Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. Haemophilia 2021;27:e12-e21.
41. Watanabe AH, Lee SWH, Chai-Adisaksopha C, Lim MY, Chaiyakunapruk N. Budget Impact of Emicizumab for Routine Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A With Inhibitors. Value Health Reg Issues 2021;28:7-13.
42. Saiyarsarai P, Robabpour Derakhshan A, Khedmati J, Eshghi P, Seyedifar M. A comparison between on-demand usage of rFVIIa vs prophylaxis use of emicizumab in high titer inhibitory hemophilia A patients in Iran: A cost-utility analysis. Medicine (Baltimore) 2021;100:e27303.

Esta edição teve o apoio científico da Farmacêutica Roche

Este suplemento destina-se a publicação de resumos de trabalhos científicos, relatos de caso e artigos originais que tratam de questões específicas ou tópicos relacionados.

O conteúdo desta edição especial é de responsabilidade exclusiva dos autores dos artigos publicados. As opiniões expressas em seus textos, podem não refletir necessariamente a opinião científica ou política do Jornal de Assistência Farmacêutica e do Instituto Nacional de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia. A exatidão, adequação e procedência das referências bibliográficas são de responsabilidade exclusiva dos autores, não refletindo necessariamente a posição do Conselho Editorial do JAFF.

A menção de empresas específicas ou produtos de determinados fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados em detrimento de outros de natureza semelhante.

Versão online:

www.jaff.org.br

Receba a tabela de conteúdo por e-mail.
Registre usando o código QR.

Uma **nova revista** para **novos tempos.**



www.jaff.org.br

Realização:


INAFF
INSTITUTO NACIONAL DE ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA


Pharma
access