

MESTRADO

CONTABILIDADE, FISCALIDADE E FINANÇAS EMPRESARIAIS

TRABALHO FINAL DE MESTRADO

TRABALHO DE PROJETO

**ANÁLISE ECONÓMICA NA SAÚDE: O CASO DOS PACIENTES
COM HEMOFILIA NO CENTRO HOSPITALAR
UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE**

RAQUEL FILIPA BATALHA SIMÕES

OUTUBRO – 2023

MESTRADO EM
CONTABILIDADE, FISCALIDADE E FINANÇAS EMPRESARIAIS

TRABALHO FINAL DE MESTRADO
TRABALHO DE PROJETO

**ANÁLISE ECONÓMICA NA SAÚDE: O CASO DOS PACIENTES
COM HEMOFILIA NO CENTRO HOSPITALAR
UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE**

RAQUEL FILIPA BATALHA SIMÕES

ORIENTAÇÃO:

**PROFESSORA DOUTORA RITA FUENTES HENRIQUES
DRA. CRISTINA CATARINO**

OUTUBRO - 2023

Raquel Simões Análise económica na saúde: o caso dos pacientes com hemofilia no
CHULN

LISTA DE ACRÓNIMOS

ABR - *Annualized Bleeding Rates*

AJBR - *Annualized Joint Bleeding Rates*

APH – Associação Portuguesa de Hemofilia e de Outras Coagulopatias Congénitas

CEA – *Cost-Effectiveness Analysis*

CHULN – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE

CRCC – Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas

EHL - *Extended Half-Life*

FIX – Fator IX

FVIII - Fator VIII

HA – Hemofilia A

HAG – Hemofilia A Grave

HAL – Hemofilia A Ligeira

HAM – Hemofilia A Moderada

HB – Hemofilia B

HBG – Hemofilia B Grave

HBL – Hemofilia B Ligeira

HBM – Hemofilia B Moderada

ICER - *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

ITI - Introdução de Tolerância Imune

IU/mL - *International Units per millilitre of whole blood*

QALY - *Quality-Adjusted Life Year*

RL – Resultado Líquido

RO – Resultado Operacional

SHL - *Standard Half-Life*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SUB – Subcutâneo

WFH - *World Federation of Hemophilia*

RESUMO

Os cuidados de saúde nas doenças raras são um exemplo ilustrativo do *trade-off*, característico no setor da saúde, entre os recursos limitados, o avanço das alternativas terapêuticas e sua elevada onerosidade. A hemofilia enquanto doença hemorrágica rara, caracterizada pela dificuldade na criação de coágulos sanguíneos, é uma patologia com fortes implicações na vida dos doentes, traduzindo-se num desafio clínico e económico.

Assim, o presente trabalho consiste no estudo de caso do Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, onde o principal objetivo é avaliar a eficiência comparativa de diferentes opções terapêuticas nos cuidados profiláticos administrados a doentes com hemofilia, através de modelos de análise económica que avaliam tanto custos como outcomes. Este trabalho foca-se numa amostra de 36 doentes com hemofilia A grave, sem e com inibidores, que experienciou diferentes transições terapêuticas, tendo os primeiros transitado da profilaxia com medicamentos *Standard Half-Life* para com medicamentos *Extended Half-Life* e, posteriormente para o medicamento subcutâneo, e os segundos da profilaxia com agentes *Bypassing* para com o medicamento subcutâneo, ambos ao longo do horizonte temporal 2017-2023.

Com os resultados do estudo concluiu-se que, apesar das dificuldades económicas enfrentadas pelas instituições públicas de saúde, todas as transições terapêuticas melhoraram a eficácia no controlo das hemorragias, o que constitui o grande desafio clínico desta patologia. Em simultâneo, verificaram-se poupanças a nível económico em todas as transições terapêuticas, à exceção da introdução do medicamento subcutâneo nos doentes sem inibidores, em que o seu elevado custo não permitiu reduzir os gastos. Adicionalmente, constatou-se que em todas as transições o consumo de fator diminuiu, devido à redução na frequência de administração do tratamento. Esta redução aliada à alteração para uma administração subcutânea, menos penosa para os doentes, permitiu aliviar o peso físico e emocional que a hemofilia representa nas suas vidas.

PALAVRAS-CHAVE

Análise Custo-Efetividade; CHULN; Estudo de Caso; Hemofilia; Profilaxia.

ABSTRACT

Health care for rare diseases is an illustrative example of the typical trade-off in the health sector between limited resources, advances in therapeutic alternatives, and their high cost. Hemophilia, as a rare bleeding disorder characterized by difficulty in creating blood clots, is a pathology with major implications for the lives of patients, representing a clinical and economic challenge.

Therefore, the present work consists of a case study of the Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas of the Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, where the main objective is to evaluate the comparative efficiency of different therapeutic options in the prophylactic care administered to patients with hemophilia, through models of economic analysis that evaluate both costs and outcomes. This work focuses on a sample of 36 patients with severe hemophilia A, without and with inhibitors, who experienced different therapeutic transitions - the former from prophylaxis with Standard Half-Life drugs to Extended Half-Life drugs and then to subcutaneous drugs, and the latter from prophylaxis with Bypassing agents to subcutaneous drugs, both over the time horizon of 2017-2023.

The results of the study show that, despite the economic difficulties faced by public health institutions, all the therapeutic transitions improved efficacy in controlling bleeding, which is a major clinical challenge in this condition. At the same time, there were economic savings in all the therapeutic transitions, except for the introduction of the subcutaneous drug in patients without inhibitors, where its high cost did not make it possible to reduce costs. In addition, it was found that factor consumption decreased in all transitions, due to a reduction in the frequency of treatment administration. This reduction, combined with the change to subcutaneous administration, less painful for patients, has made it possible to alleviate the physical and emotional burden that hemophilia represents in their lives.

KEYWORDS

Case Study; CHULN; Cost-Effectiveness Analysis; Hemophilia; Prophylaxis.

ÍNDICE

Lista de Acrónimos.....	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice	iv
Índice de Tabelas	v
Índice de Anexos	v
Agradecimentos	vi
1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura.....	4
2.1. Hemofilia: características e tratamentos	4
2.2. Análise Económica na Saúde.....	8
2.3. Custos.....	11
2.4. Outcomes	12
3. O Caso do CHULN	15
4. Metodologia e Dados.....	18
4.1. Metodologia de Investigação	18
4.2. Modelos	19
4.3. Amostra.....	22
5. Análise de Resultados.....	26
6. Conclusões, Contributos, Limitações e Investigação Futura.....	32
Referências	35
Webgrafia	38
Anexos	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Transições terapêuticas da profilaxia.....	7
Tabela II - População hemofílica do CRCC do CHULN (2023)	16
Tabela III - População Hemofílica do CRCC do CHULN (2017-2023).....	16
Tabela IV - Cronograma das opções terapêuticas nos doentes sem inibidores.....	24
Tabela V - Cronograma das opções terapêuticas nos doentes com inibidores.....	24
Tabela VI - Caracterização da amostra da transição SHL-EHL, doentes sem inibidores	25
Tabela VII - Transição SHL–EHL	26
Tabela VIII - Análise custo-efetividade da Transição Terapêutica SHL-EHL	27
Tabela IX - Transição EHL-SUB	28
Tabela X - Análise custo-efetividade da Transição Terapêutica EHL-SUB	29
Tabela XI - Transição <i>Bypassing</i> -SUB	30
Tabela XII - Análise custo-efetividade da Transição Terapêutica <i>Bypassing</i> -SUB.....	30

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A - Classes terapêuticas com maiores encargos	39
Anexo B - Resultado Líquido por centro hospitalar, dos 5 CRCC.....	39
Anexo C - Resultado Operacional por centro hospitalar, dos 5 CRCC.....	40
Anexo D – Despesa total por centro hospitalar, dos 5 CRCC.....	40
Anexo E - Peso do Hospital de Dia de Hemofilia no serviço de Imuno-hemoterapia ...	40
Anexo F – Entrevistas realizadas com os responsáveis do CRCC do CHULN	41
Anexo G - Árvore de decisão do tipo de análise económica.....	43
Anexo H - Peso dos custos dos medicamentos nos gastos diretos do Hospital de Dia de Hemofilia.....	43
Anexo I – Preços médios unitários das opções terapêuticas	43
Anexo J - ICER aplicado aos modelos e transições	44
Anexo K - Peso da amostra SHL-EHL no universo (2017 e 2023)	44
Anexo L - Valores médios por opção terapêutica, transição SHL-EHL	45
Anexo M - Valores médios anuais por opção terapêutica, transição SHL-EHL.....	45
Anexo N - Valores médios anuais por opção terapêutica, transição EHL-SUB	45
Anexo O - Valores médios anuais por opção terapêutica, transição <i>Bypassing</i> -SUB....	46
Anexo P - Custos poupados com a transição SHL-EHL.....	46
Anexo Q - Custos suportados com a transição EHL-SUB	46
Anexo R - Custos poupados com a transição <i>Bypassing</i> -SUB	46

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer antes de mais ao ISEG e ao CHULN pela oportunidade única de participar num projeto pioneiro em Portugal numa área que me deu muito gosto conhecer.

Quero também expressar a minha gratidão à Professora Doutora Rita Fuentes Henriques, por todo o apoio académico dado, bem como por ter sempre uma palavra de motivação e reconhecimento ao longo da realização do projeto.

A toda a equipa do CHULN que sempre me acolheu de braços abertos e prontos a ajudar, o meu muito obrigada ao Dr. Álvaro Beleza e Dr. Artur Pereira e, em especial à Dra. Antonieta Ávila bem como à Dra. Cristina Catarino pelo constante apoio dado.

Quero agradecer a todos os meus amigos por toda a força e motivação que sempre me deram, em especial à minha amiga Lara por toda a parceria vivida ao longo destes 5 anos de ISEG.

Por fim, não posso deixar de agradecer à minha família, em especial aos meus pais e ao meu namorado, por terem sido o meu pilar em todo o meu percurso académico, acreditando sempre nas minhas capacidades, sofrendo comigo nos períodos mais difíceis e celebrando todas as minhas vitórias como se deles se tratassem, mostrando-me sempre que com força e determinação tudo é possível.

1. INTRODUÇÃO

A Hemofilia é uma doença hemorrágica congénita rara, tipicamente transmitida de forma hereditária, estando associada ao cromossoma X (Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas [APH], 2021). Esta patologia é caracterizada pela ausência ou deficiência do fator de coagulação VIII do sangue, denominada de hemofilia A, ou do fator IX do sangue, denominada de hemofilia B (APH, 2021). É de notar que a hemofilia A é mais frequente, atingindo 1 em cada 10.000 indivíduos, enquanto se estima que a hemofilia B atinja 1 em cada 50.000 indivíduos (Srivastava *et al.*, 2020; APH, 2021).

Mais concretamente, a hemofilia é uma patologia que se traduz na impossibilidade do sangue coagular e, portanto, quando não são devidamente tratados os doentes experienciam hemorragias recorrentes (APH, 2021; Teixeira *et al.*, 2021; Bayer Portugal, 2022). Estas hemorragias, principalmente as que ocorrem nas regiões articulares, ao persistirem no tempo levam ao desenvolvimento de quadros clínicos complexos e, naturalmente, a maiores condicionantes na vida dos utentes, nomeadamente ao nível da sua mobilidade e do tempo despendido nos tratamentos (APH, 2019; Teixeira *et al.*, 2021). Estes fatores, por si só, têm grande impacto na vida destes doentes, mas aliados à elevada carga emocional que a hemofilia acarreta, devido à dor sentida e à ansiedade de sofrerem mais uma hemorragia, diminuem significativamente a sua qualidade de vida (APH, 2019; Pinto *et al.*, 2018, 2020). No entanto, é de ressaltar que a introdução do tratamento profilático melhorou bastante a qualidade de vida dos doentes com hemofilia, essencialmente por diminuir o número de hemorragias permitindo uma melhoria na qualidade de vida (APH, 2019).

De acordo com a APH (2021), foram registados em Portugal, no ano de 2021, um total de 1.039 doentes com hemofilia, dos quais 830 doentes possuem hemofilia A e os restantes 209 possuem hemofilia B, sendo mais de 70% destes doentes adultos. Relativamente aos doentes com hemofilia A, a maioria divide-se entre os casos graves (41%) e ligeiros (48%), restando apenas 11% de casos moderados, enquanto na hemofilia B a maioria dos doentes corresponde a casos moderados (41%), seguidos de 34% de casos ligeiros e apenas 25% de casos graves. De notar que os doentes com hemofilia contam com o apoio de associações não só em Portugal, com a APH, como também a nível

internacional, com a *World Federation of Hemophilia* (WFH) e o *European Haemophilia Consortium*.

A hemofilia, enquanto doença rara, é uma patologia que apresenta elevados custos e desafios à gestão, impondo também uma carga financeira considerável aos sistemas de saúde (Cortesi *et al.*, 2018). O impacto económico desta doença aumenta de acordo com os níveis de gravidade da mesma e com o desenvolvimento de inibidores, sendo que neste último um doente em Portugal pode custar cerca de 8 vezes mais do que um doente sem inibidores (Café *et al.*, 2019). De acordo com o estudo de Café *et al.* (2019, p.7), desenvolvido em Portugal no ano 2017 com 750 doentes com hemofilia A, estimou-se que por ano o Serviço Nacional de Saúde (SNS) gasta cerca de 40 milhões de Euros, dos quais 63,4% são aplicados a doentes graves e 34,9% a doentes com inibidores, que representavam em 2017, respetivamente, 41,9% e 6,5% do total de doentes. De facto, no tratamento da hemofilia os medicamentos utilizados (com classificação farmacoterapêutica anti-hemorrágica) representam encargos muito elevados, ocupando, em 2022, o 7º lugar na tabela de classes terapêuticas com maiores encargos (Infarmed, 2022) com um valor superior a 66 milhões de Euros que traduz um aumento de 11,9% face ao ano anterior (Anexo A).

Um caso paradigmático desta realidade é o Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN) que constitui um dos cinco centros de referência de coagulopatias congénitas (CRCC) existentes em Portugal, sendo os restantes o Centro Hospitalar Lisboa Central, o Centro Hospitalar de São João, o Centro Hospitalar do Porto e o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (Ministério da Saúde, 2017a). Os centros de referência são unidades desenvolvidas como forma de prestar cuidados de saúde a doentes com diagnósticos clínicos específicos, que dispõem de recursos excecionais e equipas multidisciplinares qualificadas, oferecendo assim cuidados que primam pela elevada qualidade (CHULN, 2020). O CRCC do CHULN está integrado no Serviço de Imuno-Hemoterapia e destaca-se pelas terapêuticas adotadas, pois segundo a APH (2021), este era, em 2021, o centro com maior percentagem de doentes sem inibidores a fazer profilaxia com medicamentos de longa duração e com medicamentos subcutâneos (88,1%) (CHULN, 2021, 2022a).

O presente trabalho final de mestrado assenta no estudo de caso do CRCC do CHULN e procura realizar uma avaliação comparativa da eficiência de diferentes opções

terapêuticas ao nível dos cuidados profiláticos dos doentes com hemofilia A grave (HAG), através de análises económicas que permitem comparar os seus custos e *outcomes*. Adicionalmente, o presente estudo implicou também a compreensão da realidade do CRCC do CHULN, no que se refere ao seu funcionamento, universo de doentes, atuação clínica, sustentabilidade financeira e eficiência foi essencial. Foi ainda necessária a criação de uma base de dados que uniformizasse as diferentes fontes de informação clínica do CHULN relativas à hemofilia.

Por fim, o presente trabalho encontra-se estruturado com base em seis capítulos. O primeiro capítulo é a introdução, onde é apresentada a patologia, as suas implicações, bem como os contornos do caso de estudo, os objetivos de investigação e a estrutura do trabalho. No segundo capítulo é realizada a revisão da literatura, a fim de explicar e sistematizar os tópicos relacionados com a hemofilia, análise económica na saúde, custos e *outcomes*. No terceiro capítulo é realizado o enquadramento e caracterização do caso de estudo e no quarto capítulo é explicada a metodologia utilizada, o processo de recolha de dados, os modelos e decisões de investigação tomadas e, ainda são caracterizadas as amostras em estudo. O quinto capítulo é referente aos resultados e, finalmente, o sexto capítulo detém as últimas observações relacionadas com as conclusões, os contributos, as limitações e as sugestões para investigação futura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Hemofilia: características e tratamentos

A hemofilia é uma doença congénita da hemóstase, tratando-se a hemóstase do “processo pelo qual a perda de sangue de um vaso danificado é interrompida” (Blanco & Blanco, 2022, p. 859) através da criação de um coágulo (Cortesi *et al.*, 2018; Aquino *et al.*, 2021). Mais precisamente, a hemofilia é uma doença hemorrágica rara ligada ao cromossoma X caracterizada pela deficiência ou ausência do fator de coagulação e, portanto, pela reduzida capacidade em formar coágulos (Cortesi *et al.*, 2018; D’Angiolella *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018; Aquino *et al.*, 2021).

Esta patologia subdivide-se em dois tipos consoante o fator de coagulação com defeito ou em défice: caso seja referente ao Fator VIII (FVIII), denomina-se de hemofilia A; pelo contrário caso seja referente ao Fator IX (FIX), denomina-se de hemofilia B (Cortesi *et al.*, 2018; D’Angiolella *et al.*, 2018; Aquino *et al.*, 2021).

Os doentes com hemofilia apresentam, tipicamente, antecedentes de hematomas fáceis; hemorragia espontânea (isto é, hemorragias sem razão aparente), particularmente nas articulações (designada por hemartrose), nos músculos e nos tecidos moles; e hemorragia excessiva após trauma ou cirurgia (Srivastava *et al.*, 2020), sendo estes os sinais e sintomas que fazem suspeitar da presença da patologia em análise no doente (D’Angiolella *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018). Esta doença congénita é, em 70% dos casos, herdada por via do cromossoma X com mutação do gene FVIII ou FIX (Srivastava *et al.*, 2020), sendo os restantes 30% dos casos provenientes de uma mutação genética espontânea (WFH, 2022). A hemofilia afeta mais os homens, pelo que as mulheres com esta patologia e níveis baixo de fator, são denominadas de portadoras sintomáticas (Srivastava *et al.*, 2020).

A gravidade da doença em análise é dividida em três graus dependendo do nível do fator de coagulação, que pode ser medido através da percentagem da atividade normal dos fatores no sangue, ou através do número de unidades internacionais por mililitro de sangue total (IU/mL) (Srivastava *et al.*, 2020; WFH, 2022). Assim, a hemofilia é considerada leve quando o nível do fator de coagulação está entre 5% e 40% do normal ou entre 0.05 IU/mL e 0.4 IU/mL, tornando as hemorragias espontâneas raras, mas podendo o doente, em resultado de cirurgias ou traumatismos graves, sofrer hemorragias com maior gravidade (Srivastava *et al.*, 2020; WFH, 2022). Considera-se hemofilia

moderada quando o nível do fator de coagulação compreende valores mais baixos, entre 1% e 5% do normal ou entre 0.01 IU/mL e 0.05 IU/mL, sendo que neste caso as hemorragias espontâneas são ocasionais e o doente pode experienciar hemorragias prolongadas caso ocorra um pequeno trauma ou cirurgia (Srivastava *et al.*, 2020; WFH, 2022). Por último, a hemofilia é diagnosticada como grave quando o nível do fator de coagulação regista valores inferiores a 1% do normal ou inferior a 0.01 IU/mL. Em casos graves, as hemorragias espontâneas são frequentes nas articulações e músculos, sendo que as hemartroses recorrentes na mesma articulação provocam danos irreversíveis nos ossos e cartilagens (Srivastava *et al.*, 2020; WFH, 2022).

Consequentemente, verifica-se que a hemofilia é uma doença com impactos significativos tanto a nível clínico como a nível da qualidade de vida dos doentes (Cortesi *et al.*, 2018). De facto, as hemorragias articulares causam dor, inchaço, tensão e aumento da temperatura das articulações (Aquino *et al.*, 2021), o que ao ocorrer cronicamente no mesmo local, pode levar a danos irreversíveis capazes de comprometer a função articular e culminar em artropatia hemofílica (Cortesi *et al.*, 2018; D'Angiolella *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018). O quadro clínico associado à hemofilia é marcado não só pela limitação da qualidade de vida como também pela redução da produtividade e do aumento da ansiedade, tanto do doente como da sua família (D'Angiolella *et al.*, 2018).

Este quadro clínico torna-se ainda mais complexo quando o doente hemofílico desenvolve anticorpos inibidores, que são, como explica Thorat *et al.* (2018), anticorpos aos fatores em falta capazes de reduzir a “eficácia da terapia a zero, neutralizando a atividade de coagulação” (Cortesi *et al.*, 2018, p. 264) e dificultando assim o controlo das hemorragias (D'Angiolella *et al.*, 2018). A presença de inibidores é mais comum em doentes com hemofilia grave e em doentes com hemofilia A (Srivastava *et al.*, 2020). Os doentes com hemofilia que desenvolvem inibidores revelam ter “mais absentismo escolar ou laboral, hospitalizações mais frequentes, mobilidade reduzida, um estado ortopédico significativamente pior, e experiências mais dolorosas em consequência da artropatia multi-articular” (D'Angiolella *et al.*, 2018, p. 444) quando comparados com doentes sem inibidores.

Embora seja uma doença sem cura, a hemofilia carece de cuidados e acompanhamento clínicos que assentam em terapêuticas essenciais para garantir a sobrevivência dos doentes (Srivastava *et al.*, 2020). Os cuidados profiláticos consistem

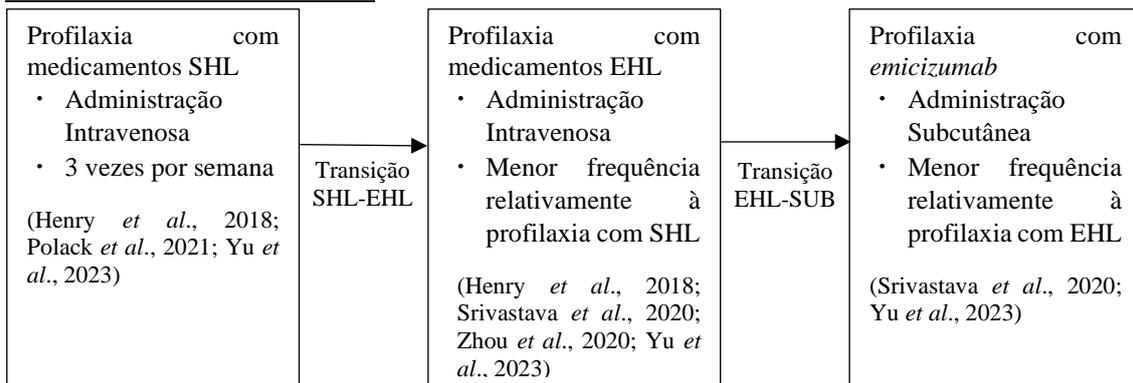
“na administração regular de medicamentos destinados a manter a hemóstase” (Srivastava *et al.*, 2020, p. 72), prevenindo a ocorrência de hemorragias e mitigando a progressão da doença nas articulações e músculos (Thorat *et al.*, 2018; Konkle *et al.*, 2019; Aquino *et al.*, 2021) (Tabela I). Esta terapêutica pode ser administrada com concentrados de fator de coagulação, que correspondem a “medicamentos derivados do plasma de dadores de sangue viralmente inativos” ou a “medicamentos recombinantes fabricados utilizando células geneticamente modificadas e tecnologia recombinante” (Srivastava *et al.*, 2020, p. 59), por via intravenosa (Thorat *et al.*, 2018). Relativamente à terapêutica com medicamentos recombinantes fabricados, esta primeiramente era realizada com recurso a medicamentos *Standard Half-Life* (SHL), que requeriam administração da terapêutica no doente com hemofilia A numa frequência média de 3 vezes por semana, de modo a manter os níveis de fator mínimos tendo como objetivo evitar a ocorrência de hemorragias espontâneas (Srivastava *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2023). Contudo, esta frequência de tratamento via intravenosa era muito penosa para o doente podendo resultar numa baixa taxa de adesão ao mesmo (Henry *et al.*, 2018; Polack *et al.*, 2021). Além disso, esta opção terapêutica não se revelou capaz de diminuir a frequência de hemorragias ao ponto de evitar doenças articulares (Henry *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2020). Posteriormente, surgem como alternativa os medicamentos *Extended Half-Life* (EHL) que são medicamentos recombinantes que, ao oferecerem uma proteção mais duradoura, permitem reduzir a frequência de administração da terapêutica (Henry *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2023). Com a introdução do tratamento profilático com medicamentos EHL foi possível não só diminuir a carga desta patologia como também aumentar os níveis mínimos de fator, melhorando assim a prevenção e tratamento das hemorragias (Srivastava *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Manco-Johnson *et al.*, 2021). Alternativamente, a profilaxia pode ainda ser administrada com recurso a um agente hemostático alternativo para substituir a falta do fator de coagulação (Srivastava *et al.*, 2020). O *emicizumab* é um medicamento utilizado na profilaxia de substituição de fator que mimetiza a função de co-fator do FVIII em doentes com hemofilia A, com ou sem inibidores (Srivastava *et al.*, 2020). Este medicamento permite que a administração da terapêutica seja feita via subcutânea, com muito menos frequência do que a necessária com medicamentos EHL, demonstrando alta eficácia na redução e prevenção de episódios hemorrágicos, confirmando ser o produto que melhor

alivia a carga que os tratamentos desta patologia podem representar para os doentes (Srivastava *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2023). É de salientar que a introdução da profilaxia no início de vida, facilitada pela administração subcutânea, e a ocorrência de poucas hemorragias está associada a resultados articulares melhores (Cortesi *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2020).

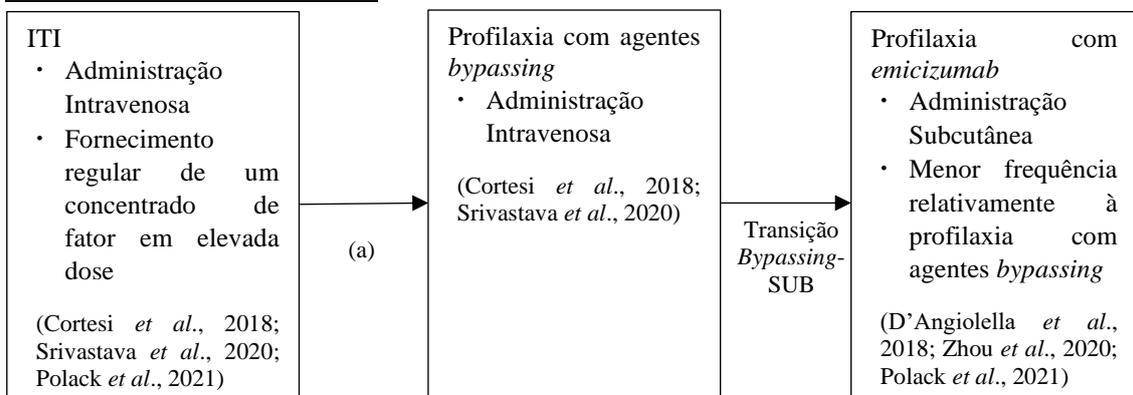
TABELA I

TRANSIÇÕES TERAPÊUTICAS DA PROFILAXIA

Doentes com HAG sem inibidores



Doentes com HAG com inibidores



(a) Não foi efetuada a análise desta transição por ser antiga

Fonte: Elaboração própria

Em alternativa ao tratamento profilático é também utilizada nos doentes com hemofilia a terapia *on demand*, ou também denominada por terapia de reposição episódica (Cortesi *et al.*, 2018; D'Angiolella *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2020). Esta terapêutica consiste também na administração de concentrados de fator de coagulação, contudo apenas é aplicada após a ocorrência de hemorragias onde exerce um papel importante no cuidado das mesmas, minimizando a dor (Cortesi *et al.*, 2018; D'Angiolella *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2020). Porém, a longo prazo este tratamento não deve ser considerado como opção terapêutica, já que não

corrige o histórico de hemorragias espontâneas, nem as complicações relacionadas (Cortesi *et al.*, 2018; Srivastava *et al.*, 2020).

Quando os doentes com hemofilia desenvolvem inibidores, a principal complicação no cuidado de doentes hemofílicos, os tratamentos têm de ser adaptados e requerem a introdução de tolerância imune (ITI) ou terapêutica profilática com um agente *bypassing* ou com o *emicizumab* (Tabela I) (Cortesi *et al.*, 2018; D'Angiolella *et al.*, 2018; Café *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021). A ITI consiste na “administração regular de um concentrado de fator numa dose elevada até que o organismo esteja treinado para reconhecer o produto de tratamento sem reagir ao mesmo” (Cortesi *et al.*, 2018, p. 264), ou seja, esta opção terapêutica procura erradicar a presença de inibidores para que os doentes possam receber a terapêutica profilática padrão (D'Angiolella *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018; Café *et al.*, 2019; Srivastava *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021). Contudo, num passado recente, quando esta terapêutica não conseguia erradicar os inibidores era frequentemente necessária a profilaxia com agentes *bypassing*, destinada a tratar e prevenir complicações hemorrágicas em doentes com hemofilia com inibidores (Cortesi *et al.*, 2018; D'Angiolella *et al.*, 2018; Café *et al.*, 2019; Srivastava *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021). No entanto, estes agentes não apresentam uma eficácia ótima, pelo que recentemente foi introduzida a terapêutica profilática com *emicizumab* como opção terapêutica para doentes com inibidores (Srivastava *et al.*, 2020). A profilaxia com o *emicizumab*, tal como acontece com os doentes sem inibidores, é administrada via subcutânea, com menor frequência de administração e com melhorias ao nível do número de hemorragias, pelo que esta terapêutica foi associada a uma melhoria na qualidade de vida dos doentes. Este medicamento biológico foi primeiramente introduzido nos doentes com inibidores (D'Angiolella *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021).

Para finalizar, o tratamento profilático pode ser autoadministrado o que se traduz na melhoria da qualidade de vida dos doentes com hemofilia, pois permite maior liberdade no seu quotidiano bem como o acesso imediato à terapêutica aquando da ocorrência de hemorragias (Srivastava *et al.*, 2020).

2.2. Análise Económica na Saúde

A sustentabilidade financeira no setor público é definida por Anderson (2013) no seu artigo “*Public Sector Financial Sustainability*” como a “capacidade financeira do sector (...) para cumprir as suas obrigações atuais, resistir a choques e manter os níveis

de serviço, dívida e compromissos a níveis razoáveis em relação às expectativas nacionais e ao rendimento futuro provável, mantendo a confiança do público” (citado em Lutilsky *et al.*, 2016, p. 11).

Posto isto, a sustentabilidade financeira é, nos dias de hoje, um dos grandes desafios enfrentados pelos diversos sistemas de saúde (Iskrov *et al.*, 2019; Rocha *et al.*, 2021). O caso português não é exceção, sendo os hospitais públicos responsáveis por “mais de metade da dívida do SNS e decisivos na sua insuficiência financeira” como refere Matos *et al.* (2021, p.361) (Rocha *et al.*, 2021). Embora o propósito destas instituições não seja a realização de lucro, a sustentabilidade das mesmas a nível financeiro deve ser um fator a considerar em simultâneo com a prestação de melhores cuidados de saúde (Matos *et al.*, 2021; Rocha *et al.*, 2021). Quando a análise recai sobre as doenças raras, todas as dificuldades sentidas no que se refere à sustentabilidade financeira na saúde ganham uma outra dimensão, uma vez que estas patologias envolvem “escolhas complexas e muitas vezes controversas, carregadas de valores” (Iskrov *et al.*, 2019, p. 270).

Neste contexto, as análises económicas, através da aplicação de teorias, ferramentas e conceitos económicos aos cuidados de saúde (Atik *et al.*, 2021), permitem a elaboração de uma *framework* capaz de avaliar objetivamente as alternativas intervenções de saúde, tendo em consideração as preferências dos doentes, bem como confrontar os custos e outcomes das diferentes intervenções (Drummond *et al.*, 2015; Atik *et al.*, 2021; Engel *et al.*, 2021; Vissapragada *et al.*, 2021). Deste modo, as análises económicas nos cuidados de saúde produzem resultados respeitantes à qualidade e eficiência dos mesmos, constituindo uma ferramenta fulcral para a tomada de decisão na saúde, dado os recursos limitados que esta dispõe (Drummond *et al.*, 2015; Atik *et al.*, 2021; Engel *et al.*, 2021). Mais concretamente, estas análises assumem um papel basilar na gestão da hemofilia, por todas as valências que proporcionam, mas também devido à elevada onerosidade desta patologia (Fischer *et al.*, 2017).

As análises económicas na saúde utilizam uma medida de custo-*outcome* que corresponde sempre ao quociente entre o custo incremental e o benefício incremental das intervenções, sendo o custo incremental a diferença entre o custo de duas opções terapêuticas distintas, enquanto o benefício incremental advém da diferença entre a

eficácia de duas opções terapêuticas distintas (Perelman *et al.*, 2019; Atik *et al.*, 2021), tal como expresso em (1).

$$(1) \frac{\text{Custo}_{\text{Intervenção A}} - \text{Custo}_{\text{Intervenção B}}}{\text{Eficácia}_{\text{Intervenção A}} - \text{Eficácia}_{\text{Intervenção B}}} = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Eficácia}}$$

De acordo com a literatura, as três análises económicas mais utilizadas são: (i) a análise custo-benefício (*cost-benefit analysis*), (ii) a análise custo-efetividade (*cost-effectiveness analysis*) (CEA) e (iii) a análise custo-utilidade (*cost-utility analysis*) (Atik *et al.*, 2021). A principal diferença entre estas análises centra-se na medida de eficácia a utilizar no denominador, estando a seleção do tipo de análise a utilizar dependente da medida de *outcome* disponível (Vissapragada *et al.*, 2021).

- (i) A análise custo-benefício compara os recursos despendidos numa intervenção de cuidados de saúde, ou seja, o custo, com o valor dos recursos criados, ou seja, dos benefícios gerados, ambos expressos em unidades monetárias, produzindo assim resultados que podem ser interpretados em unidades monetárias gastas por unidades monetárias ganhas (Atik *et al.*, 2021; Vissapragada *et al.*, 2021; Kaplan & Hays, 2022). Estas análises são realizadas quando se estudam “intervenções com diferentes unidades de *outcome*, convertidas para unidades monetárias” (Atik *et al.*, 2021, p.603), onde o valor dos benefícios compreende, geralmente, o rendimento proveniente do emprego e a capacidade do doente em realizar as atividades diárias, independente de apoio de terceiros. A análise custo-benefício tem como vantagem a sua fácil interpretação, mas como desvantagem a dificuldade sentida na medição do valor monetário dos *outcomes* de saúde (Vissapragada *et al.*, 2021).
- (ii) A análise custo-efetividade compara os recursos despendidos (custos) numa intervenção clínica com uma “medida de benefício para a saúde” (Kaplan & Hays, 2022, p. 359), produzindo os resultados em unidades monetárias por benefício para a saúde ganho (Atik *et al.*, 2021; Vissapragada *et al.*, 2021). Assim, nesta abordagem a medida de custo-*outcome* apresentada na equação matemática (1) é denominada de rácio incremental de custo-efetividade (ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) (Atik *et al.*, 2021). Esta análise apresenta como vantagens não só a sua relevância para o meio clínico como também a sua fácil interpretação. Contudo, esta análise permite o uso de apenas um *outcome* ainda que outros *outcomes* possam ser relevantes (Atik *et al.*, 2021).

- (iii) A análise custo-utilidade é uma variante da análise custo-efetividade onde os custos das intervenções são comparados com os benefícios que destas advém, para a qualidade e duração de vida do doente, sendo os últimos mensurados através de um ano de vida ajustado pela qualidade (QALY – *Quality-Adjusted Life Year*) (Fischer *et al.*, 2017; Thorat *et al.*, 2018; Atik *et al.*, 2021; Vissapragada *et al.*, 2021; Kaplan & Hays, 2022). Nesta abordagem o *outcome* é sempre o QALY, pelo que os resultados são expressos em unidades monetárias gastas por QALY ganho (Fischer *et al.*, 2017; Atik *et al.*, 2021; Engel *et al.*, 2021). Este tipo de análise compreende quer a qualidade quer a duração de vida dos doentes e dispõe de uma unidade teoricamente universal, o QALY, capaz de comparar diferentes intervenções de cuidados de saúde (Atik *et al.*, 2021). Contudo, apresenta como desvantagem a questão das medidas QALY poderem ser sensíveis a fatores como o método de recolha de dados utilizado, o inquirido (por ser uma medida reportada pelos próprios doentes) e os valores sociais (Atik *et al.*, 2021).

2.3. Custos

A hemofilia está “associada a uma elevada carga financeira para os indivíduos, sistemas de saúde e sociedade” (D’Angiolella *et al.*, 2018, p.435), em grande parte devido ao facto desta ser bastante dispendiosa do ponto de vista dos cuidados de saúde (Cortesi *et al.*, 2018; Aquino *et al.*, 2021). Ao longo da literatura, verifica-se que os custos utilizados nas análises económicas que visaram a hemofilia são predominantemente decompostos em custos diretos e custos indiretos, onde destes apenas os diretos foram sempre utilizados (Café *et al.*, 2019; Polack *et al.*, 2021; Kragh *et al.*, 2023).

Relativamente aos custos diretos na literatura estes incluem diferentes tipologias de custos, tais como os custos dos consumos de fator de coagulação, os custos de acompanhamento, os custos das hemorragias e os custos de cirurgias ortopédicas. É de notar que é unânime na literatura que os custos associados ao consumo de fator são responsáveis por cerca de 90% dos custos diretos (O’Hara *et al.*, 2017; Henry *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018; Café *et al.*, 2019; Polack *et al.*, 2021; Kragh *et al.*, 2023; Yu *et al.*, 2023). Estes custos são expressos em valores médios por doente, sendo obtidos, na maioria dos estudos, através do produto entre o custo do medicamento por quilograma (kg) e o peso médio masculino nacional (Henry *et al.*, 2018; Machin *et al.*, 2018; Polack *et al.*, 2021).

Além dos custos relacionados com o consumo de fator, são também considerados como custos diretos os custos de acompanhamento, onde se incluem os custos relativos a consultas com profissionais de saúde, exames complementares de diagnóstico, medicamentos, dispositivos médicos e sessões de fisioterapia, sendo obtidos nos estudos incluídos na literatura sempre com base em fontes oficiais (O'Hara *et al.*, 2017; Café *et al.*, 2019; Polack *et al.*, 2021; Kragh *et al.*, 2023). Da mesma forma, os custos relacionados com hemorragias são considerados custos diretos; no entanto, o tratamento dos mesmos ao longo da literatura não é uniforme (Henry *et al.*, 2018; Café *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021). Assim, há estudos onde os custos com hemorragias são incluídos nos consumos de fator, enquanto em outros estudos os autores quantificam estes custos de hemorragias como os custos das hospitalizações provocadas pelas hemorragias graves e idas às urgências (Henry *et al.*, 2018; Café *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021). Nestes estudos, os custos de hospitalização resultam do produto entre o número anualizado de dias de internamento e o custo médio diário de hospitalização para pessoas com hemofilia, ou o custo inscrito nas tabelas portuguesas dos Grupos de Diagnóstico Homogéneos (Café *et al.*, 2019; Polack *et al.*, 2021). Por fim, são ainda considerados custos diretos os custos de realização de cirurgias ortopédicas, que em alguns estudos são obtidos do registo nacional de cirurgias (Café *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2023).

Já no que diz respeito aos custos indiretos, a generalidade da literatura de análises económicas na área da hemofilia inclui os custos ligados à perda de produtividade dos doentes e seus prestadores de cuidados informais, em consequência do absentismo laboral ou escolar, reforma antecipada ou desemprego originados pela hemofilia (O'Hara *et al.*, 2017; Café *et al.*, 2019; Srivastava *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022). Esta perda de produtividade é calculada tendo em consideração o “valor dos recursos perdidos devido à ausência do trabalho por parte dos doentes e dos seus cuidadores informais e à perda de dias de escola por parte da criança” (D'Angiolella *et al.*, 2018, p. 437) (Yang *et al.*, 2022; Kragh *et al.*, 2023).

2.4. Outcomes

Os *outcomes* “referem-se à condição de um doente que resulta de uma doença ou intervenção médica” (Srivastava *et al.*, 2020, p. 137) e estes podem ser avaliados com recurso a instrumentos desenvolvidos para avaliar e monitorizar o comportamento de uma

doença e das suas estratégias de tratamento (Manco-Johnson *et al.*, 2021). Assim, os *outcomes* assumem um papel relevante nas análises económicas pois fornecem as evidências necessárias não só para a otimização das terapêuticas, como também para garantir a viabilidade económica no processo de tomada de decisão clínica (Srivastava *et al.*, 2020).

Os instrumentos de avaliação podem ser genéricos, correspondendo a instrumentos “geralmente utilizados para comparar a qualidade de vida entre diferentes populações” (D’Angiolella *et al.*, 2018, p. 444), ou específicos da doença, que são instrumentos que se “concentram em problemas de saúde particulares e são mais sensíveis para detetar e quantificar pequenas alterações” (D’Angiolella *et al.*, 2018, p. 444). Neste sentido ao longo da literatura, é unanime que para capturar a efetividade das terapêuticas é desejável a combinação de ambos os instrumentos de modo a obter uma avaliação o mais abrangente possível, sempre que tal seja possível (Rankin *et al.*, 2019; Aquino *et al.*, 2021).

Posto isto, para avaliar a efetividade das opções terapêuticas de hemofilia são frequentemente utilizados indicadores como o *Annualized Bleeding Rate* (ABR), o *Annualized Joint Bleeding Rate* (AJBR) e o *Quality-Adjusted Life Year* (QALY) (Henry *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2023).

As hemorragias são o principal sintoma de hemofilia, pelo que a frequência das mesmas constitui o principal parâmetro para as decisões ao nível das terapêuticas (Fischer *et al.*, 2017). Assim, a sua frequência é capturada pelo ABR, que é uma medida de *outcome* maioritariamente reportada pelo doente que regista, durante pelo menos 12 meses consecutivos, a ocorrência de hemorragias, a sua gravidade e localização bem como se ocorreu algum evento que as originou (Konkle *et al.*, 2019; Aquino *et al.*, 2021; Polack *et al.*, 2021). Ao quantificar a frequência de hemorragias, o ABR permite avaliar a efetividade da terapêutica naquele que é o “objetivo máximo do tratamento da hemofilia na opinião da maioria dos doentes e médicos” (Konkle *et al.*, 2019, p. 186): a prevenção das hemorragias (Fischer *et al.*, 2017). Contudo, este indicador também apresenta inconvenientes, pois é maioritariamente reportado pelo doente o que significa que a sua natureza subjetiva, quando sem confirmação dos prestadores de cuidados de saúde, poderá resultar num registo de hemorragias inferior ou superior ao real (Fischer *et al.*, 2017; Polack *et al.*, 2021). Ainda relativamente aos *outcomes* relacionados com as

hemorragias, é também frequente a utilização do AJBR que se trata de um instrumento mais orientado para a função articular, correspondendo ao número de hemorragias articulares reportadas pelos doentes por um período mínimo de 12 meses (Fischer *et al.*, 2017; Aquino *et al.*, 2021). Embora sejam parâmetros clínicos, a utilização destas medidas de outcomes em análises económicas é frequente (Drummond *et al.*, 2015).

O QALY representa um ano de vida ajustado pela qualidade, integrando, portanto, tanto a qualidade de vida como os anos de sobrevivência (Thorat *et al.*, 2018; Rankin *et al.*, 2019; Kaplan & Hays, 2022; Yu *et al.*, 2023). Neste sentido, o QALY é obtido através do produto entre a utilidade ganha e o número de anos de benefício da intervenção, sendo a utilidade definida por Drummond *et al.* (2015) como as preferências que os indivíduos ou a sociedade podem ter em relação a um determinado conjunto de resultados de saúde, entendendo-se assim a utilidade ganha como a diferença de utilidade entre duas opções terapêuticas (Rankin *et al.*, 2019; Atik *et al.*, 2021). Os valores da utilidade podem ser calculados com base em diversos instrumentos, sendo que os mais comuns na literatura sobre hemofilia são o EQ-5D e SF-36, inquéritos onde os doentes manifestam as suas preferências e estados de saúde (Fischer *et al.*, 2017; Thorat *et al.*, 2018; Rankin *et al.*, 2019).

3. O CASO DO CHULN

O CHULN é uma das principais entidades de saúde em Portugal com um vasto leque de prestação de serviços, englobando na totalidade 17 centros de referência (CHULN, 2020). Destes 17 centros, o centro em análise é o CRCC, que foi eleito pelo Despacho n.º 6669/2017, de 2 de agosto de 2017 (CHULN, 2020; Ministério da Saúde, 2017). Por coagulopatia congénita entende-se cada uma das seguintes patologias: hemofilia, deficiências raras de fatores da coagulação, doença de Von Willebrand e disfunções plaquetárias (CHULN, 2022a).

O CRCC está incorporado no serviço de Imuno-Hemoterapia do CHULN no Hospital de Santa Maria, tendo este centro o Dr. Álvaro Beleza, como diretor de serviço clínico, e a Dra. Antonieta Ávila, como administradora hospitalar. A Dra. Cristina Catarino é a médica especialista em Imuno-Hemoterapia que coordena o CRCC e conta com uma equipa multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros e assistentes administrativos (CRCC, 2021). Esta equipa acompanha os doentes com coagulopatias congénitas em consultas, Hospital de Dia de Hemofilia, Serviço de Urgência e Internamento, atuando em colaboração com profissionais de outras áreas, nomeadamente Medicina Física e de Reabilitação e Hematologia Pediátrica (CRCC do CHULN, 2021; CRCC, 2022).

No que se refere mais concretamente à hemofilia, de acordo com a Tabela II, o CRCC conta com um universo de 311 doentes, dos quais 88,1% são doentes com hemofilia A e 11,9% são doentes com hemofilia B. Deste universo 261 doentes são adultos, dos quais 228 tem hemofilia A e os restantes 33 hemofilia B. Este universo inclui também 50 doentes pediátricos, 46 dos quais com hemofilia A e apenas 4 com hemofilia B. Relativamente à severidade da doença, no universo total de doentes com hemofilia A, a maioria distribui-se de forma idêntica pelos casos de hemofilia A grave (HAG) – 73 doentes – ou ligeira (HAL) – 71 doentes –, sendo os casos de hemofilia moderada (HAM) em menor número (apenas 11 casos). Existem ainda 12 doentes com HAG com inibidores, sendo os restantes doentes portadores. Já no que se refere ao universo de doentes com hemofilia B, os casos de hemofilia moderada representam novamente o grupo de doentes com menos casos, não havendo no caso da hemofilia B doentes com inibidores. Assim, dos 37 doentes com hemofilia B, 10 doentes têm hemofilia B ligeira (HBL), 5 doentes

têm hemofilia B moderada (HBM) e 11 doentes têm hemofilia B grave (HBG), sendo os restantes doentes portadores.

TABELA II

POPULAÇÃO HEMOFÍLICA DO CRCC DO CHULN (2023)

Tipo e nível de hemofilia	Total de doentes ^(a)	Peso no Total de doentes (%)	Total de doentes adultos ^(a)	Total de doentes pediátricos ^(a)
HAL	71	22,83%	62	9
HAM	11	3,54%	10	1
HAG sem inibidores	73	23,47%	52	21
HAG com inibidores	12	3,86%	4	8
HA Portadora	107	34,41%	100	7
Total Hemofilia A (HA)	274	88,10%	228	46
HBL	10	3,22%	8	2
HBM	5	1,61%	4	1
HBG sem inibidores	11	3,54%	10	1
HB Portadora	11	3,54%	11	-
Total Hemofilia B (HB)	37	11,90%	33	4
Total doentes	311	100,00%	261	50

(a) Em 30/06/2023

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Através da análise da Tabela III verifica-se que a população hemofílica do centro tem vindo a crescer ao longo dos últimos 7 anos, sendo que o tipo e nível de hemofilia que registou o maior número de novos doentes é a HAG sem inibidores, onde houve um aumento total de 21 doentes. É ainda de notar que o CRCC recebeu no primeiro semestre de 2023 4 novos doentes, dos quais 2 têm HAG sem inibidores, 1 tem HAL e outro HBG sem inibidores.

TABELA III

POPULAÇÃO HEMOFÍLICA DO CRCC DO CHULN (2017-2023)

	Total de doentes							
	HAL	HAM	HAG s/inibidores	HAG c/inibidores	HBL	HBM	HBG s/inibidores	Total
2017	57	9	52	6	5	1	6	136
2018	60	9	53	9	6	1	6	144
2019	62	9	57	10	9	2	7	156
2020	63	9	59	10	10	2	7	160
2021	66	10	61	11	10	4	7	169
2022	70	11	71	12	10	5	10	189
2023 ^(a)	71	11	73	12	10	5	11	193

(a) Em 30/06/2023

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Ao nível da situação económica, embora o CHULN tenha tanto o resultado líquido (RL) como o resultado operacional (RO) negativos, como acontece nos outros centros hospitalares com CRCC, estes valores têm tendencialmente melhorado desde 2018 até 2021, mesmo considerando um período que abrange a pandemia COVID, fase em que o CRCC do CHULN mostrou ser mais resiliente que os restantes centros de referência (Anexos B e C) (Ministério da Saúde, 2017.). No entanto, é de notar, que embora o ano de 2022 não esteja completo, pois apenas inclui valores para os primeiros 11 meses, tanto o valor do RL como o valor do RO sofreram um agravamento face a 2021, quebrando assim a tendência que estes resultados apresentavam e que se verifica nos restantes CRCC em 2022 (Ministério da Saúde, 2017). De facto, segundo o Infarmed (2022), o CHULN não só é o centro hospitalar que apresenta maior despesa no ano de 2022 (229.571.785 €) como também aumentou cerca de 14,2% face ao ano anterior (Anexo D). Tal como referido na literatura, a hemofilia constitui uma doença com custos significativos, o que foi possível verificar na realidade do serviço de Imuno-Hemoterapia do CHULN, onde os custos relativos ao Hospital de Dia de Hemofilia correspondem a mais de 80% dos custos totais do serviço, nos anos de 2021 e 2022 (Anexo E).

4. METODOLOGIA E DADOS

4.1. Metodologia de Investigação

No presente trabalho será seguida uma metodologia de estudo de caso, dado se tratar de uma investigação que pretende responder a questões do tipo “porquê”, mais concretamente por que é que uma terapêutica é mais eficiente que outra e por que é que devemos escolher uma terapêutica ao invés de outra (Yin, 2014). Este estudo irá centrar-se num único caso – o CRCC do CHULN -, que se insere num contexto real e representativo da realidade a estudar.

Segundo Yin (2014), a vantagem particular de um estudo de caso é a capacidade de se lidar com uma grande variedade de provas, como observação de documentos e entrevistas, que constituíram os principais métodos de recolha de dados para este estudo. Estas entrevistas decorreram entre 7/12/2022 e 2/9/2023 (Anexo F).

Numa primeira fase, as entrevistas foram totalmente abertas, assumindo um carácter exploratório, onde através de sessões realizadas com o Dr. Álvaro Beleza, a Dra. Antonieta Ávila e a Dra. Cristina Catarino foi possível compreender o panorama da hemofilia no CRCC do CHULN, tanto a nível clínico como económico. As entrevistas exploratórias permitiram conhecer a hemofilia e seus tratamentos, bem como identificar os desafios que acarreta para o doente e para a equipa multidisciplinar do CRCC. Adicionalmente, foi possível conhecer as instalações do serviço de Imuno-Hemoterapia, o que permitiu ganhar uma maior sensibilidade ao tema. Já a nível económico foram enfatizados os constrangimentos financeiros associados, por um lado, aos elevados custos que o tratamento da hemofilia acarreta, dado que “um caso mais grave de hemofilia pode custar ao SNS centenas de milhar de Euros por ano” (Dr. Álvaro Beleza, entrevista em 07/12/2022) e, por outro lado, ao modelo de financiamento limitado a um orçamento da saúde restrito e “incapaz de comportar os custos necessários” (Dr. Álvaro Beleza, entrevista em 07/12/2022). Ainda durante estas primeiras entrevistas, foram frisados os objetivos gerais do estudo e a importância que as análises económicas representam para doenças onerosas como a hemofilia, que quando tratadas em ambiente hospitalar público requerem um controlo mais rigoroso dos gastos, devido à utilização de dinheiro público. De modo a esclarecer o panorama nacional desta doença foi ainda contactada a APH.

Posteriormente, a partir de 23/06/2023, estas entrevistas passaram a ter um carácter mais explanatório, onde em conjunto com a Dra. Antonieta Ávila e a Dra.

Cristina Catarino foi possível compreender o universo de doentes, os níveis de severidade da doença, a árvore de decisão utilizada pelo pessoal clínico para escolha das terapêuticas a aplicar, os percursos clínicos de alguns doentes, bem como os custos e *outcomes* associados. Esta fase de entrevistas permitiu aumentar gradualmente a compreensão dos dados inicialmente disponíveis, bem como identificar valores inconsistentes e em falta.

Na fase de recolha de dados, foi necessário agregar e filtrar diversas bases de dados existentes, bem como solucionar os valores em falta, evidenciando a necessidade de corrigir os dados inconsistentes e recolher dados adicionais, tanto clínicos como administrativos.

Assim, foi possível criar um documento único que contempla a totalidade dos doentes, caracterizando a amostra em termos de ano de entrada no CRCC, data de nascimento, peso, mas também ao nível de dados clínicos como tipo e nível de hemofilia, terapêuticas administradas ao longo do tempo (consumos e preços) e ABRs. A maioria destas entrevistas foi realizada presencialmente, para acesso aos documentos e dados, bem como conhecimento do próprio CRCC e entendimento dos contornos do fenómeno em estudo, mas outras foram realizadas em modo híbrido.

4.2. Modelos

A fim de selecionar qual o tipo de análise económica a realizar, foi utilizada a árvore de decisão de Vissapragada *et al.* (2021), onde se conclui que para o presente caso a análise custo-efetividade será a mais apropriada (Anexo G). Tal decisão advém do facto das provas clínicas disponibilizadas serem de alta qualidade, visto provirem de fonte hospitalar credível, mas as opções terapêuticas em questão não terem a mesma eficácia, bem com os *outcomes* a avaliar (ABRs) não poderem ser convertidos em valores monetários, o que impede a realização de uma análise custo-benefício. Adicionalmente, as terapêuticas ao poderem ser comparadas utilizando um único *outcome*, sendo este a frequência de hemorragias, levam então à conclusão de que deverá ser usada a análise custo-efetividade. É de ressaltar que a análise custo-utilidade não poderá ser utilizada em virtude da impossibilidade de ser obtido o *outcome* QALY. No numerador do ICER será considerado o custo de medicamento por peso do doente e no denominador o número de hemorragias relatadas, por ser um indicador direto do benefício das terapêuticas.

No que se refere aos custos, para a presente análise económica apenas vão ser considerados os custos relacionados com o consumo de fatores de coagulação, visto serem

os disponíveis para a análise pretendida e corresponderem, segundo a literatura, a cerca de 90% do total de custos diretos no tratamento da hemofilia. Este facto verifica-se no Hospital de Dia de Hemofilia do CHULN, onde são administrados os tratamentos profiláticos, em que os custos relacionados com o consumo de fatores de coagulação correspondem a mais de 95% dos gastos diretos, tanto em 2021 como em 2022 (Anexo H). O consumo de fatores compreende os consumos para o tratamento preventivo de hemorragias (profilaxia), para o tratamento aquando da ocorrência de hemorragias e também para a realização de cirurgias, ou seja, incluem todo o consumo de fator necessário ao doente. Para se obter o custo relacionado com o consumo de fatores foi necessário excluir o efeito do peso dos doentes, calculando o custo/kg. De facto, o efeito do peso no consumo é particularmente sensível em doentes pediátricos, sendo que o aumento do consumo (e respetivo custo) do medicamento não resulta apenas do possível agravamento da doença ou da eficácia do tratamento, mas sim do crescimento natural do doente. Foram considerados, em primeiro lugar, os valores dos pesos dos doentes, ao longo dos anos, fornecidos pelo CRCC do CHULN. Nos doentes adultos com valores em falta foi usada a média do peso dos anos existentes ou o peso médio de um homem português com hemofilia (74 kg) de acordo com o estudo de Café *et al.* (2019), nos casos em que não havia qualquer registo de peso. Relativamente ao peso dos doentes pediátricos, a estratégia adotada foi semelhante e os dados em falta foram substituídos pelo peso médio constante no boletim de saúde infantil para rapazes. De ressaltar que a população com HAG do CRCC em análise é integralmente masculina, daí os pesos utilizados serem todos relativos ao sexo masculino.

Assim, calculou-se o custo do medicamento pelo produto entre o preço médio unitário do medicamento utilizado na terapêutica e o consumo por kg do doente. Para a análise económica e respetivo cálculo do ICER foram utilizados os valores médios dos custos/kg por doente. No que respeita ao preço médio por unidade de fator de coagulação utilizado em cada ano, este é o resultado da média dos preços unitários médios anuais por dose. Verificou-se ainda que os preços de aquisição (sem desconto) se mantiveram relativamente estáveis ao longo dos anos, pelo que o efeito da inflação não foi sentido de forma relevante nos mesmos e como tal, de acordo com o parecer do hospital, os preços não foram atualizados (Anexo I).

Relativamente aos custos de acompanhamento, os mesmos não foram considerados dado não ser ter sido possível o apuramento dos mesmos para todo o horizonte temporal. Os custos de hospitalização e de idas às urgências também não foram considerados uma vez que, não foi possível concluir sobre as causas do episódio que levou o doente a recorrer a estes serviços e, sem a mesma não é possível assegurar que esta deslocação foi em virtude da ocorrência de hemorragias por se tratar de um doente hemofílico. A ausência de conhecimento sobre o custo de um doente com hemofilia nos serviços de urgência e internamento também não permite incluir estes custos nos modelos. Os custos relacionados com cirurgias ortopédicas não foram considerados, pois no período de análise (2017-2023) apenas ocorreram duas cirurgias, uma em 2022 e outra em 2023, o que não permite avaliar qualquer padrão nem associar o mesmo às opções terapêuticas. Por fim, também os custos indiretos não foram considerados, uma vez que a informação acerca das ausências ao trabalho/escola, despedimentos e reformas antecipadas dos doentes é ainda muito incipiente e pouco fiável.

No que concerne às medidas de *outcome* selecionadas para a análise económica, utilizaram-se três tipos de ABR, uma vez que são o principal indicador clínico da patologia, os que de melhor forma refletem as mudanças terapêuticas. Assim, de modo a avaliar a avaliar o comportamento das hemorragias como um todo foi considerado o ABR total, que corresponde ao total de hemorragias experienciadas num ano. Para complementar a análise foram também utilizados o AJBR que corresponde ao número anualizado de hemorragias que afetam a região articular e o AJBR espontâneo que enumera as hemorragias articulares que ocorrem sem qualquer causa justificativa ao longo de um ano. Estas medidas incorporam tanto o número de hemorragias reportadas pelos doentes como as registadas clinicamente. É de notar, que à semelhança dos custos, também nos três tipos de ABRs serão utilizados os valores médios por doente para o cálculo do ICER.

Assim, é de relembrar que as opções terapêuticas para doentes com hemofilia com e sem inibidores não foram sempre iguais, como foi explorado no subcapítulo da revisão da literatura relativo à hemofilia e, portanto, as transições entre terapêuticas também não são as mesmas. Relativamente aos doentes com HAG sem inibidores, ocorreram duas transições terapêuticas: primeiramente, a mudança da profilaxia com medicamentos SHL para medicamentos EHL que será referida como “transição SHL–EHL”, compreendendo

o período de 2017 a 2022; e, posteriormente, a mudança da profilaxia com medicamentos EHL para o medicamento subcutâneo *emicizumab*, que se iniciou em 2022 e que será referida como “transição EHL–SUB”. Por outro lado, no que respeita aos doentes com HAG com inibidores ocorreu apenas uma alteração terapêutica que foi a passagem do tratamento profilático com agentes *bypassing* para com o medicamento subcutâneo *emicizumab*, que se iniciou em 2017 sendo que a mesma será referida como “transição *Bypassing*–SUB”. Por fim, tendo em conta que serão utilizadas três medidas de *outcomes* distintas (ABR total, AJBR e o AJBR Espontâneo) é necessário o desenvolvimento de três modelos de CEA, mais especificamente do modelo custo-ABR total, do modelo custo-AJBR e do modelo custo-AJBR espontâneo, sendo estes modelos desenvolvidos para cada uma das três transições terapêuticas. Apesar de serem três modelos de CEA, a fórmula de base é sempre a mesma, ou seja, todos os modelos utilizam o cálculo do ICER em que o numerador é a diferença entre os custos do medicamento/kg médios por doente das duas opções terapêuticas correspondentes à transição em análise e o denominador é a diferença entre o ABR (ou AJBR ou AJBR espontâneo) médio por doente das opções terapêuticas correspondentes à transição em análise (Anexo J). É de notar que no cálculo do ICER um acréscimo de custos resultará num sinal positivo, enquanto um acréscimo de efetividade se reflete num sinal negativo em virtude do benefício corresponder à diminuição do número de hemorragias, que se espera resultar da utilização de terapias mais inovadoras.

4.3. Amostra

Para a realização das análises custo-efetividade foi considerado o horizonte temporal de 2017 a 2023, compreendendo assim um período de 7 anos. A seleção do ano de início do horizonte temporal ser 2017 é uma consequência não só de este ser o primeiro ano com dados, como também por neste ano os doentes estarem todos a fazer profilaxia com uma única opção terapêutica, não havendo qualquer mudança de tratamento ao longo do ano, o que lhe permite ser um ano de base para as análises económicas das transições terapêuticas ocorridas nos anos seguintes. O ano de 2023 apenas inclui dados relativos ao 1º semestre do ano, mas que foram anualizados para efeitos de inclusão nos modelos de análise económica, com base no pressuposto de que o número de doentes se manteria inalterado ao longo do ano.

A realização das análises económicas recairá apenas sobre a população com HAG, com e sem inibidores, pertencente ao CRCC do CHULN. Esta seleção foi motivada pelo interesse que esta população suscita aos médicos especialistas do centro, por este ser um tipo e nível de hemofilia com bastantes desafios clínicos associados, nomeadamente ABRs significativos e avanços científicos que conduziram a mudanças terapêuticas com impactos significativos nos custos e nos *outcomes*. Além disso, esta amostra representa 27,3% da população hemofílica total do CHULN o que representa desafios de gestão relevantes, associados a custos significativos (Tabela II).

A amostra selecionada inclui tanto doentes adultos como pediátricos, pelo que a variável idade foi calculada para cada doente com referência ao último dia de cada ano civil (à exceção de 2023, em que a idade é à data de 30/6/2023) e foi sendo acompanhada ao longo do período da amostra. Para seleção da amostra geral foram apenas incluídos os doentes que respeitam as seguintes condições: (i) com esquema terapêutico profilático, por esta ser a opção de tratamento que incorpora as transições terapêuticas; (ii) com dados completos para todas as variáveis em análise nos períodos em estudo; (iii) ativos durante todo o período de estudo e que, portanto, acompanharam os saltos terapêuticos que se pretende avaliar (foram, assim, excluídos doentes que ao longo do período da amostra faleceram, mudaram de CRCC ou emigraram). Foram também excluídos da amostra os doentes envolvidos em estudos do Laboratório Roche, uma vez que os seus consumos não são imputados ao CRCC do CHULN.

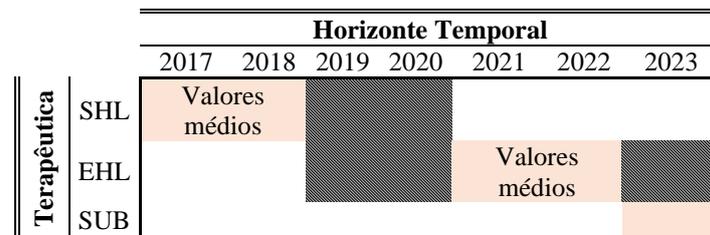
A fim de se analisarem as três transições terapêuticas existiu a necessidade de se selecionar três amostras distintas para que de melhor forma se refletissem as transições, pois estas não ocorrem todas nos mesmos anos nem sobre a mesma população com HAG, isto é, duas recaem sobre a população sem inibidores e uma com inibidores, totalizando 36 doentes que é o conjunto de doentes que foi possível analisar.

Assim, no que respeita à análise da transição SHL-EHL, relativa a doentes com HAG sem inibidores, apenas foram considerados doentes com o ano de entrada no CRCC igual ou inferior a 2017, de modo a serem apenas incluídos os doentes que realizaram a mudança de terapia que ocorre durante os anos de 2019 e 2020, o que é visível na (Tabela IV). Neste sentido, só foram incluídos na amostra os doentes que em 2017-2018 estavam a fazer apenas profilaxia com medicamentos SHL e que em 2021-2022 já faziam profilaxia com EHL. Por outro lado, na seleção da amostra para o estudo da transição

EHL-SUB, ainda relativa a doentes sem inibidores, apenas foram considerados os doentes que em 2022 estavam a fazer exclusivamente profilaxia com EHL e em 2023 já transitaram para o tratamento subcutâneo com o *emicizumab* (Tabela IV).

TABELA IV

CRONOGRAMA DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NOS DOENTES SEM INIBIDORES

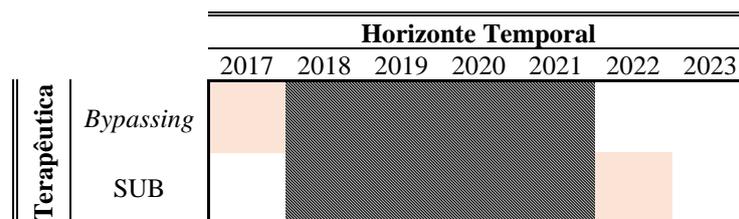


Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Neste sentido, não foram considerados os doentes cujo ano de entrada no CRCC é 2023 pois estes iniciam logo o tratamento subcutâneo, não realizando a mudança de tratamento. Por fim, relativamente à transição terapêutica *Bypassing*-SUB, referente a doentes com inibidores, o critério de seleção foi a inclusão apenas de doentes cujo ano de entrada no CRCC seja inferior ou igual a 2017, uma vez que são os doentes que fazem a transição em análise. Assim, foram incluídos os doentes que em 2017 se encontravam a realizar profilaxia com *Bypassing* e em 2022 com subcutâneo (Tabela V).

TABELA V

CRONOGRAMA DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NOS DOENTES COM INIBIDORES



Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Adicionalmente, é de notar que na análise da transição SHL-EHL, os anos de 2019 e 2020 não foram considerados por serem os anos de mudança na terapêutica (Tabela IV), tal como acontece com a transição *Bypassing*-SUB nos anos de 2018 a 2021 (Tabela V). Na transição EHL-SUB, embora 2023 seja o ano de mudança este terá de ser usado para estudo por não existir um ano com a transição finalizada, isto é, no início do ano os doentes ainda faziam profilaxia com medicamentos EHL. Dado que na transição SHL-EHL, há 2 anos exclusivos para cada opção terapêutica, foi utilizada a média desses anos para o cálculo do ICER.

Assim, a amostra relativa à transição SHL-EHL é constituída por 32 doentes correspondendo a 43,8% da população em 2023 com HAG sem inibidores e a 61,54% desta mesma população em 2017 (Anexo K). Relativamente à idade dos doentes considerados na amostra, 24 são doentes adultos (75%) e os restantes 8 são doentes pediátricos (25%), à data de 30/06/2023, sendo de notar que a distribuição da amostra entre doentes adultos e pediátricos é semelhante à distribuição da população com HAG sem inibidores, tanto em 2017 como atualmente (Tabela VI).

TABELA VI

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DA TRANSIÇÃO SHL-EHL, DOENTES SEM INIBIDORES

	Total de doentes	Total de doentes adultos ^(a)	Peso no total de doentes (%)	Total de doentes pediátricos ^(a)	Peso no total de doentes (%)
Amostra	32	24	75,00%	8	25,00%
Universo 2017	52	38	73,08%	14	26,92%
Universo 2023 ^(a)	73	52	71,23%	21	28,77%

(a) Em 30/06/2023

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

No que se refere à transição EHL-SUB, a amostra é constituída apenas por 3 doentes, dado que esta transição está a acontecer neste momento e, portanto, apenas 3 doentes estavam em 2022 apenas a fazer profilaxia com EHL e no primeiro semestre de 2023 já transitaram para a profilaxia com *emicizumab*. Embora, neste caso, a amostra seja reduzida, a realização desta análise prende-se com o facto da terapêutica subcutânea constituir o progresso mais recente no tratamento da hemofilia esperando-se que a mesma possua uma elevada eficácia clínica, sendo o seu estudo de extrema importância para o CHULN. Assim, dos 3 doentes em análise apenas 1 é adulto, pelo que a distribuição da amostra não acompanha a distribuição da população.

Por fim, a transição *Bypassing*-SUB nos doentes com HAG com inibidores conta com uma amostra de 2 doentes, situação que é originada não só pelo facto da população com inibidores ser mais rara e daí muito menos preponderante (Tabela II), mas também em consequência dos critérios de seleção específicos da transição. Apesar da amostra ser mais restrita o estudo da mesma é relevante dado estes serem os doentes, que segundo a literatura, acarretam mais custos e desenvolvem quadros clínicos mais críticos. Os dois doentes considerados na amostra são pediátricos, pelo que a distribuição da amostra entre doentes adultos e pediátricos acompanha a distribuição da população com inibidores em 2023 e em 2017.

5. ANÁLISE DE RESULTADOS

Primeiramente, é de salientar que os resultados das análises das três transições terapêuticas não são diretamente comparáveis entre si, não só porque as amostras utilizadas são distintas, mas também porque duas das transições terapêuticas (SHL-EHL e EHL-SUB) foram realizadas em doentes sem inibidores enquanto a transição *Bypassing*-SUB ocorreu em doentes com inibidores. Neste sentido, embora em todos os casos se trate de doentes com HAG, o desenvolvimento de inibidores, de acordo com D'Angiolella *et al.* (2018) e Polack *et al.* (2021), torna a gestão da patologia muito mais complexa a nível clínico e mais dispendioso a nível monetário, inviabilizando a comparação direta de análises económicas realizadas a estes dois grupos de doentes.

No que se refere à transição SHL-EHL, é imediatamente visível o impacto económico desta mudança, pois os custos diminuem, em média, 1.174,77 €/kg (-41,16%) por doente. Esta poupança é essencialmente causada pela diminuição de 1.780,17 unidades no consumo médio por Kg, dado que o custo unitário médio da terapêutica apenas diminui 3 cêntimos (Tabela VII).

TABELA IIIII

TRANSIÇÃO SHL–EHL

Consumo/Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
- 1.780,17	- 0,03 €	- 1.174,77 €	- 1,17	- 0,88	- 0,59
-36,55%	-5,46%	-41,16%	-60,48%	-72,73%	-95,00%

(a) Preço médio dos medicamentos por unidade de fator

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Relativamente aos *outcomes* relacionados com a frequência das hemorragias, observa-se uma melhoria, uma vez que os três tipos de ABR diminuem com a realização da transição terapêutica SHL-EHL, passando a registar valores médios na opção terapêutica EHL inferiores a 1 (Anexo L). Com este salto terapêutico verificou-se uma redução por doente de 1,17 nas hemorragias totais médias, de 0,88 nas hemorragias articulares médias e de 0,59 AJBRs nas hemorragias articulares espontâneas médias, também por doente, reduções que evidenciam o efeito positivo dos medicamentos EHL (Tabela VII). Adicionalmente, ocorreu ainda a anulação inédita das hemorragias articulares espontâneas no ano de 2022 (Anexo M), que demonstra a eficácia dos medicamentos EHL ao eliminar totalmente as hemorragias articulares que ocorrem sem

qualquer causa externa. Ainda no que se refere ao ABR total e AJBR estes aumentaram ligeiramente de 2021 para 2022 (Anexo M), anos em que apenas se utilizaram medicamentos EHL. No entanto, estes tipos de ABR avaliam as hemorragias que ocorrem devido a fatores externos que, em virtude da sua natureza, são mais difíceis de prevenir pela terapêutica. Este aumento leva, inevitavelmente, a um acréscimo nos consumos de fatores e, por sua vez, a uma subida ligeira dos custos, contudo todos estes valores (ABRs, consumos e custos) continuam inferiores aos registados quando apenas era realizada a profilaxia com medicamentos SHL. Como tem vindo a ser referido, com esta transição tanto os custos como os *outcomes* registaram valores mais baixos, ou seja, houve uma melhoria de ambos e, portanto, com o cálculo do ICER é possível apurar o custo/kg poupado por doente em função do tipo de hemorragia evitado. Assim, por cada hemorragia evitada, o CRCC do CHULN poupou 1.002,47 €/kg por doente, ao passo que por cada hemorragia articular evitada houve uma poupança no valor de 1.342,60 €/kg por doente, e por cada AJBR espontâneo 1.978,57 €/kg por doente (Tabela VIII). É de notar que a maior poupança verificada nas hemorragias articulares resulta do facto de estas serem mais raras, especialmente as espontâneas, e, como tal, o denominador do ICER, corresponde a um valor inferior.

TABELA VIII

ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DA TRANSIÇÃO TERAPÊUTICA SHL-EHL

Modelos CEA	ICER
Modelo Custo – ABR	1.002,47 €
Modelo Custo – AJBR	1.342,60 €
Modelo Custo – AJBR Espontâneo	1.978,57 €

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Além da redução ao nível dos custos e melhoria na frequência das hemorragias, a transição SHL-EHL é uma transição de sucesso também pela redução da frequência da administração do tratamento por via intravenosa, levando inevitavelmente ao alívio da carga que esta patologia representa no dia a dia destes doentes.

Por sua vez, no que se refere à transição EHL-SUB, nos doentes com HAG sem inibidores, o impacto nos custos é oposto ao verificado com a transição anterior, uma vez que os custos/kg médios por doente aumentaram em 2.024,95 € (82,13%) (Tabela IX), contrariando assim as conclusões do estudo de Yu *et al.* (2023). O aumento deste valor resulta unicamente do aumento do custo unitário da terapêutica (Anexo N), dado que com

os medicamentos EHL o preço médio suportado pela entidade era de 0,54 €/unidade de fator enquanto com o *emicizumab* o preço médio suportado passa a 68,24 €/unidade de fator. Pelo contrário, os consumos de fator/kg médios por doente diminuem significativamente com esta transição terapêutica não tendo, por isso, influência no aumento dos custos.

TABELA IX
TRANSIÇÃO EHL-SUB

Consumo/ Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
(b)	(b)	2.024,95 €	- 8,00	- 1,00	-
		82,13%	-100%	-100%	

(a) Preço médio dos medicamentos por unidade de fator

(b) Devido às opções utilizadas não possuem a mesma unidade de medida de consumo, não é possível agregar as mesmas. O custo por ano é resultado da soma dos custos de cada opção terapêutica

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

No entanto, quando o foco passa para a análise das variáveis clínicas, é notória a alta eficácia do *emicizumab* na completa eliminação de todos os tipos de hemorragias (Anexo N), espontâneas ou não, em virtude da capacidade desta terapêutica em manter a hemóstase. Assim, graças à transição EHL-SUB verifica-se uma redução de 8 ABRs totais médios por doente e 1 AJBR médio por doente (Tabela IX). Estes resultados reforçam as conclusões obtidas por Yu *et al.* (2023), ainda que seja necessário notar que a redução nas hemorragias articulares espontâneas já tenha sido conseguida com a profilaxia com EHL. Com o aumento dos custos acompanhado pela diminuição das hemorragias, o cálculo do ICER permite analisar o custo adicional suportado para evitar a ocorrência de uma hemorragia. Neste sentido, foi suportado pelo CHULN um custo adicional por kg por doente de 253,12 €/kg de modo a evitar a ocorrência de cada hemorragia e de 2.024,95 €/kg para evitar, em particular, cada hemorragia articular (Tabela X). É de notar que, dado as hemorragias articulares espontâneas (AJBRs espontâneo) não registarem quaisquer valores nos anos em análise e, portanto, ao não variarem, não é possível a aplicação do modelo custo-efetividade a este modelo.

TABELA X

ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DA TRANSIÇÃO TERAPÊUTICA EHL-SUB

Modelos CEA	ICER
Modelo Custo – ABR	- 253,12 €
Modelo Custo – AJBR	- 2.024,95 €
Modelo Custo – AJBR Espontâneo	

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Em suma, embora com a transição EHL-SUB a situação económica do CRCC do CHULN se torne mais delicada, a verdade é que é graças a esta transição que se torna possível superar o grande desafio que é a ocorrência de hemorragias e ao mesmo tempo atingir o objetivo máximo do tratamento da hemofilia ao conceder uma maior qualidade de vida aos doentes, como afirma Konkle *et al.* (2019). Este progresso relativo às hemorragias aliado ao facto da administração do *emicizumab* ser feita de forma subcutânea e numa frequência significativamente menor é, de acordo com Srivastava *et al.* (2020) e Yu *et al.* (2023), o avanço mais determinante no alívio do peso dos tratamentos de hemofilia. É ainda de referir que a eliminação da ocorrência de hemorragias articulares leva à diminuição da dor e inchaço articular sentidos pelo doente, não restringindo assim a sua mobilidade e impedindo o desenvolvimento de possíveis danos irreversíveis que podem culminar na artropatia hemofílica (Aquino *et al.*, 2021).

Finalmente, no que se refere à transição *Bypassing*-SUB, nos doentes com HAG com inibidores, o impacto desta transição é imediatamente percecionado na melhoria significativa dos custos e *outcomes*, corroborando assim as conclusões do estudo de Polack *et al.* (2021). Os custos/kg médios por doente registaram uma diminuição no valor de 9.965,09 € (-60,66%), não só em consequência do elevado decréscimo do consumo/kg médio por doente (7.790,54 unidades de fator) como também em consequência da expressiva redução do preço médio por unidade de fator dos medicamentos (222,57 €/unidade de fator), como consta na Tabela XI.

TABELA XI
TRANSIÇÃO *BYPASSING*-SUB

Consumo/Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
- 7.790,54	- 222,57 €	- 9.965,09 €	- 19,79	- 7,86	- 7,50
-98,94%	-74,27%	-60,66%	-96,52%	-98,21%	-100,00%

(a) Preço médio dos medicamentos por unidade de fator

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

No que diz respeito às hemorragias, estas sofreram uma acentuada diminuição com a mudança de terapêutica, o que em doentes com HAG com inibidores é um registo clínico sem precedentes, dado que com o desenvolvimento de inibidores o controlo de hemorragias é mais difícil, como expresso na literatura por D'Angiolella *et al.* (2018) e Café *et al.* (2019). Adicionalmente, a eficácia do *emicizumab* é ainda corroborada pelos registos dos diferentes tipos de ABRs, dado que, em 2022, todos apresentam valores médios por doente inferiores a 1 e, inclusive, não há qualquer registo ao nível do AJBR Espontâneo (Anexo O). Neste sentido, com a presente mudança terapêutica, houve uma diminuição, em valores médios por doente, de 19,79 hemorragias totais, de 7,86 hemorragias articulares e de 7,50 hemorragias articulares espontâneas. Neste caso, dado que os custos bem como as hemorragias diminuíram, o cálculo do ICER permite apurar qual o custo/kg poupado por cada tipo de ABR evitado, à semelhança do que sucede em Polack *et al.* (2021).

Posto isto, apurou-se que por cada ABR total evitado o CHULN efetuou uma poupança no valor de 503,65 €/kg por doente, poupança esta que aumenta para 1.268,28 €/kg por doente quando se refere ao AJBR e, que por sua vez, aumenta para 1.328,68 €/kg por doente quando a análise recai sobre cada AJBR espontâneo evitado (Tabela XII).

TABELA XII
ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DA TRANSIÇÃO TERAPÊUTICA *BYPASSING*-SUB

Modelos CEA	ICER
Modelo Custo -ABR	503,65 €
Modelo Custo – AJBR	1.268,28 €
Modelo Custo – AJBR Espontâneo	1.328,68 €

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

Em suma, a profilaxia com agentes *bypassing* era uma opção terapêutica muito dispendiosa para o CHULN e muito penosa para o doente, pois este era frequentemente submetido à infusão intravenosa de concentrados de fator sem que tal permitisse ao

mesmo experienciar poucas ou nenhuma hemorragias. A verdade é que o número médio de hemorragias por doente continuava a ser consideravelmente elevado, pelo que a introdução do *emicizumab*, ao permitir uma administração subcutânea, menos frequente, com um menor consumo de fator e com menos hemorragias, permitiu a estes doentes um aumento na qualidade de vida, tal como refere Polack *et al.* (2021).

Nas análises económicas realizadas às 3 transições terapêuticas apenas foram considerados os custos/kg médios por doente, custos estes que, por si só, já assumem variações consideráveis. Mas a verdade é que quando estes custos são extrapolados para o total da população com HAG inscrita no CRCC do CHULN, no último ano da sua transição terapêutica, os valores tornar-se-iam ainda mais expressivos. De facto, se realizarmos o exercício de simular com toda a população HAG sem inibidores em 2022 a realizar profilaxia com medicamentos EHL, o CRCC teria poupado cerca de 5.280.827 € (Anexo P). Por outro lado, caso a população com HAG sem inibidores finalize o ano de 2023 a fazer apenas profilaxia com *emicizumab*, o CRCC fechará o presente ano com um custo adicional máximo de 7.440.333 €, sendo de notar que com a liberalização do uso do *emicizumab* para doentes sem inibidores prevê-se que o preço do mesmo diminua para valores próximos de 30 €/unidade de fator, de acordo com informações dadas pelo próprio CRCC do CHULN (Anexo Q). Por fim, em 2022 toda a população com HAG com inibidores já se encontrava apenas a fazer profilaxia com *emicizumab* pelo que com a transição *Bypassing-SUB* acredita-se ter sido obtida uma poupança no valor de 6.427.867 € pelo CRCC, valor que com a atualização prevista do preço deste medicamento se espera aumentar em 2023 (Anexo R).

6. CONCLUSÕES, CONTRIBUTOS, LIMITAÇÕES E INVESTIGAÇÃO FUTURA

Gerir entidades de prestação de cuidados de saúde é sempre um enorme desafio, que se revela mais ambicioso quando estas se inserem no setor público, onde os recursos são altamente limitados e a necessidade de entrega ao utente das opções terapêuticas mais eficazes é fundamental. Assim, as análises económicas ao confrontarem os custos com os outcomes clínicos ao longo de diferentes opções terapêuticas, fornecem informações capazes de sustentar, de forma criteriosa, a seleção das terapêuticas mais eficientes. Como expresso no presente trabalho, quando se trata de doenças raras, como a hemofilia, o desenvolvimento destas análises é indispensável dada a sua elevada onerosidade.

Após as análises económicas às três transições terapêuticas concluiu-se que em todas estas transições foi atingido o objetivo primordial da prestação de cuidados de saúde na hemofilia, isto é, a melhoria contínua do quadro clínico dos doentes, enquanto lhes é proporcionado um alívio da carga física e emocional que a hemofilia representa na sua vida. Adicionalmente, a nível económico estas transições foram de forma geral positivas, dado que com as transições SHL-EHL e Bypassing-SUB foi possível realizar uma poupança pelo CHULN, em resultado da diminuição dos consumos e custos unitários das terapêuticas, enquanto na transição EHL-SUB verificou-se um aumento dos custos do centro hospitalar, associado ao elevado custo do medicamento *emicizumab* no tratamento dos doentes com HAG sem inibidores, face aos medicamentos EHL. Contudo, é expectável que a longo prazo o acréscimo destes custos venha a ser compensado pela diminuição da frequência da necessidade de tratamento de hemorragias, consultas de acompanhamento, exames clínicos, realização de cirurgias e visitas à urgência, em resultado da eficácia clínica demonstrada pelo *emicizumab*, bem como pela sua administração subcutânea, perspetivando-se, a prazo, um impacto positivo nos gastos do Hospital de Dia de Hemofilia. Embora não expresso no estudo, acredita-se ainda que a utilização deste medicamento venha a ter um impacto igualmente favorável nos custos indiretos, pois espera-se que diminuam as ausências à escola ou trabalho e as reformas antecipadas causadas pela hemofilia. É de destacar que a introdução da profilaxia com o *emicizumab* nos doentes com HAG sem inibidores levou à ausência total de hemorragias na amostra, facto certamente traduzido num alívio da dor sentida diariamente pelos doentes, assim como numa maior mobilidade e na redução do risco de desenvolvimento da artropatia.

Por toda esta carga que a patologia tem na vida dos doentes, ficou expresso, ao longo das entrevistas realizadas com os responsáveis do CRCC do CHULN, que estes doentes detêm um elevado grau de conhecimento sobre as opções de tratamento disponíveis, estão conscientes das novas inovações terapêuticas e são exigentes no que concerne à escolha do CRCC onde serão acompanhados. Este perfil de doentes pode justificar o crescimento que se verifica na população de doentes tratados no CRCC do CHULN, ao longo do horizonte temporal em análise, uma vez que se trata de um centro que se tem destacado na adoção de opções terapêuticas inovadoras em Portugal, acompanhando as transições profiláticas descritas na literatura, em particular em doentes pediátricos, e apostando sempre no esquema de tratamento mais adequado às necessidades e estilo de vida de cada doente com hemofilia.

As contribuições do presente estudo recaem no facto de este ser um estudo pioneiro na área da hemofilia em Portugal, contribuindo assim para o enriquecimento da literatura sobre esta patologia, como também no facto de terem sido usados dados reais do maior centro de referência ligado à hemofilia em Portugal para a elaboração das análises económicas. Adicionalmente, este estudo contribui para a fundamentação das decisões tomadas no CRCC do CHULN, ao nível das transições terapêuticas. Por fim, este estudo permitiu consolidar e tornar mais fiável a base de dados que compreende todos os registos clínicos dos doentes com HAG no período 2017-2023.

Uma das principais limitações das análises económicas realizadas recai sobre a utilização apenas da frequência anual dos diferentes tipos de hemorragias como medida de outcome dos modelos. Embora os ABRs sejam capazes de evidenciar os aumentos de eficácia das transições terapêuticas, estes não expressam os ganhos de qualidade de vida percebidos pelos doentes. Também a não consideração das idas às urgências, internamentos e realização de intervenções cirúrgicas constituiu uma limitação no presente estudo. No que se refere ao tratamento das hemorragias, apenas foi considerado o consumo de fatores não tendo sido incluídos, portanto, outros custos relacionados com consultas médicas, exames e acompanhamento de enfermagem. Por fim, apesar dos estudos sobre doenças raras utilizarem tipicamente amostras reduzidas (Blonda *et al.*, 2021), considera-se ainda que o estudo podia ter beneficiado de uma amostra maior, ainda que as conclusões do mesmo sejam relevantes para o centro de referência por resultarem da análise de casos clínicos particulares.

Os resultados da transição EHL-SUB permitem presumir que esta se traduz num aumento da qualidade de vida dos doentes, no entanto, este ganho de qualidade de vida carece de ser estudado futuramente através da realização de análises económicas custo-utilidade, para as quais se recomenda a utilização da medida de outcome QALY. Seria também interessante estudar futuramente os impactos das transições terapêuticas na frequência de internamentos, idas às urgências e cirurgias ortopédicas realizadas motivados pela hemofilia, bem como avaliar o impacto destas variáveis em termos de custos, pois com o aumento da eficácia destas transições também os custos diretos, significativos em ambiente hospitalar, e indiretos deverão apresentar poupanças surpreendentes.

REFERÊNCIAS

- Aquino, C. C., Borg Debono, V., Germini, F., Pete, D., Kempton, C. L., Young, G., Sidonio, R., Croteau, S. E., Dunn, A. L., Key, N. S., & Iorio, A. (2021). Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*, 27(2), 211–220. <https://doi.org/10.1111/hae.14247>
- Atik, A., Barton, K., Azuara-Blanco, A., & Kerr, N. M. (2021). Health economic evaluation in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, 105(5), 602–607. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316880>
- Bayer Portugal, LDA. (2022). *Para além das expetativas*. <https://www.bayer.com/pt/pt/produtos/hemofilia>
- Blanco, A., & Blanco, G. (2022). Medical Biochemistry (Second Edition). Stacy Masucci. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91599-1.00020-1>
- Blonda, A., Denier, Y., Huys, I., & Simoens, S. (2021). How to Value Orphan Drugs? A Review of European Value Assessment Frameworks. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.631527>
- Café, A., Carvalho, M., Crato, M., Faria, M., Kjollerstrom, P., Oliveira, C., Pinto, P. R., Salvado, R., Dos Santos, A. A., & Silva, C. (2019). Haemophilia A: Health and economic burden of a rare disease in Portugal. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1175-5>
- Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas. (2021). *Processo Assistencial Integrado*.
- Centro de Referência de Coagulopatias Congénitas do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E. P. E. (2021). *Relatorio Plano de Ação 2018-2020*.
- Cortesi, P. A., D'Angiolella, L. S., Lafranconi, A., Micale, M., Cesana, G., & Mantovani, L. G. (2018). Modern Treatments of Haemophilia: Review of Cost-Effectiveness Analyses and Future Directions. *Pharmacoeconomics*, 36(3), 263–284. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0588-z>
- D'Angiolella, L. S., Cortesi, P. A., Rocino, A., Coppola, A., Hassan, H. J., Giampaolo, A., Solimeno, L. P., Lafranconi, A., Micale, M., Mangano, S., Crotti, G., Pagliarin, F., Cesana, G., & Mantovani, L. G. (2018). The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. *European Journal of Haematology*, 101(4), 435–456. <https://doi.org/10.1111/ejh.13108>
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (4th ed.). Oxford University Press 2015. <https://nibmehub.com/opac-service/pdf/read/Methods%20for%20the%20Economic%20Evaluation%20of%20Health%20Care%20Programmes.pdf>
- Engel, L., Bryan, S., & Whitehurst, D. G. T. (2021). Conceptualising ‘Benefits Beyond Health’ in the Context of the Quality-Adjusted Life-Year: A Critical Interpretive Synthesis. *Pharmacoeconomics*, 39(12), 1383–1395. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01074-x>

- Fischer, K., Poonnoose, P., Dunn, A. L., Babyn, P., Manco-Johnson, M. J., David, J. A., van der Net, J., Feldman, B., Berger, K., Carcao, M., de Kleijn, P., Silva, M., Hilliard, P., Doria, A., Srivastava, A., Blanchette, V. (2017). Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*, 23(1), 11–24. <https://doi.org/10.1111/hae.13088>
- Henry, N., Jovanović, J., Schlueter, M., Kritikou, P., Wilson, K., & Myrén, K. J. (2018). Cost-utility analysis of life-long prophylaxis with recombinant factor VIII Fc vs recombinant factor VIII for the management of severe hemophilia A in Sweden. *Journal of Medical Economics*, 21(4), 318–325. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1405816>
- Iskrov, G., Stefanov, R., & Ferrelli, R. M. (2019). Health systems for rare diseases: Financial sustainability. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 55(3), 270–275. https://doi.org/10.4415/ANN_19_03_13
- Kaplan, R. M., & Hays, R. D. (2022). Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu. Rev. Public Health*, 43, 355–373. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth>
- Konkle, B. A., Skinner, M., & Iorio, A. (2019). Hemophilia trials in the twenty-first century: Defining patient important outcomes. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 184–192. <https://doi.org/10.1002/rth2.12195>
- Kragh, N., Tytula, A., Pochopien, M., Aballéa, S., Toumi, M., Hakimi, Z., Nazir, J., Bystrická, L., & Fatoye, F. (2023). Cost-effectiveness of recombinant factor VIII Fc versus emicizumab for prophylaxis in adults and adolescents with haemophilia A without inhibitors in the UK. *European Journal of Haematology*, 110(3), 262–270. <https://doi.org/10.1111/ejh.13901>
- Lutitsky, I. D., Žmuk, B., & Dragija, M. (2016). Cost accounting as a possible solution for financial sustainability of Croatian public hospitals. *Croatian Economic Survey*, 18(2), 5–38. <https://doi.org/10.15179/CES.18.2.1>
- Machin, N., Ragni, M. V., & Smith, K. J. (2018). Gene therapy in hemophilia A: A cost-effectiveness analysis. *Blood Advances*, 2(14), 1792–1798. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018021345>
- Manco-Johnson, M. J., Warren, B. B., Buckner, T. W., Funk, S. M., & Wang, M. (2021). Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate). *Haemophilia*, 27(S3), 87–95. <https://doi.org/10.1111/hae.14099>
- Matos, R., Ferreira, D., & Pedro, M. I. (2021). Economic Analysis of Portuguese Public Hospitals Through the Construction of Quality, Efficiency, Access, and Financial Related Composite Indicators. *Social Indicators Research*, 157(1), 361–392. <https://doi.org/10.1007/S11205-021-02650-6>
- O'Hara, J., Hughes, D., Camp, C., Burke, T., Carroll, L., & Diego, D. A. G. (2017). The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0660-y>
- Perelman, J., Soares, M., Mateus, C., Duarte, A., Faria, R., Ferreira, L., Saramago, P., & Veiga, P. (2019). Methodological Guidelines for Economic Evaluation Studies of Health Technologies Version Description of changes Date of publication. www.infarmed.pt

- Pinto, P. R., Paredes, A. C., & Almeida, A. (2020). Pain Prevalence, Characteristics, and Impact among People with Hemophilia: Findings from the First Portuguese Survey and Implications for Pain Management. *Pain Medicine (United States)*, 21(3), 458–471. <https://doi.org/10.1093/pm/pny309>
- Pinto, P. R., Paredes, A. C., Moreira, P., Fernandes, S., Lopes, M., Carvalho, M., & Almeida, A. (2018). Emotional distress in haemophilia: Factors associated with the presence of anxiety and depression symptoms among adults. *Haemophilia*, 24(5), e344–e353. <https://doi.org/10.1111/hae.13548>
- Polack, B., Trossaërt, M., Cousin, M., Baffert, S., Pruvot, A., & Godard, C. (2021). Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia*, 27(1), e1–e11. <https://doi.org/10.1111/hae.14129>
- Rankin, J., Rowen, D., Howe, A., Cleland, J. G. F., & Whitty, J. A. (2019). Valuing health-related quality of life in heart failure: a systematic review of methods to derive quality-adjusted life years (QALYs) in trial-based cost–utility analyses. *Heart Failure Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09780-7>
- Rocha, A., Costa, A. S., Figueira, J. R., Ferreira, D. C., & Marques, R. C. (2021). Quality assessment of the Portuguese public hospitals: A multiple criteria approach. *Omega (United Kingdom)*, 105. <https://doi.org/10.1016/J.OMEGA.2021.102505>
- Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., & Pierce, G. F. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26(S6), 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- Teixeira, L., Ferreira, C., & Santos, B. S. (2021). Characterization of Portuguese haemophilia patients based on the national registry data. *Procedia Computer Science*, 181, 995–1001. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.01.273>
- Thorat, T., Neumann, P. J., & Chambers, J. D. (2018). Hemophilia Burden of Disease: A Systematic Review of the Cost-Utility Literature for Hemophilia. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy JMCP July*, 24(7). <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.7.632>
- Vissapragada, R., Bulamu, N., Karnon, J., Yazbek, R., & Watson, D. I. (2021). Cost-effectiveness in surgery: concepts of cost-utility analysis explained. *ANZ Journal of Surgery*, 91(9), 1717–1723. <https://doi.org/10.1111/ans.16586>
- Yang, G., Cintina, I., Pariser, A., Oehrlein, E., Sullivan, J., & Kennedy, A. (2022). The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02299-5>
- Yin, R. K. (2014). *CASE STUDY RESEARCH Design and Methods* (Second Edition, Vol. 5). SAGE Publications.
- Yu, J. K., Wong, W. W. L., Keepanasseril, A., Iorio, A., & Edginton, A. N. (2023). Cost-utility analysis of emicizumab for the treatment of severe hemophilia A patients in Canada. *Haemophilia*, 29(2), 488–497. <https://doi.org/10.1111/hae.14723>

Zhou, Z.-Y., Raimundo, K., Patel, A. M., Han, S., Ji, Y., Fang, H., Zhong, J., Betts, K. A., & Mahajerin, A. (2020). Model of Short- and Long-Term Outcomes of Efficizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. *JMCP Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 26(9), 1109. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.19406>

Webgrafia

Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas. (2019). Hemorragias Zero. Retrieved July 20, 2023, from https://aphemofilia.pt/wp-content/uploads/2019/01/Perceções-sobre-a-Hemofilia-Relatório_final.pdf

Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas. (2021). *Associação Portuguesa de Hemofilia – Quantos somos*. Retrieved April 5, 2023 from <https://aphemofilia.pt/quantos-somos/>

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. (2020). *Plano de Atividades 2021_CHULN*. Retrieved April 4, 2023 from http://www.chln.min-saude.pt/media/k2/attachments/plano_atividade/Plano%20de%20Atividades%202021.pdf

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. (2022). *Imuno-Hemoterapia*. CHULN. Retrieved April 4, 2023 from <https://www.chln.min-saude.pt/meios-complement-de-diagnostico-e-terapeutica/imuno-hemoterapia/>

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte. (2022a). *O Serviço de Imuno-Hemoterapia*. CHULN. Retrieved April 4, 2023 from <https://www.chln.min-saude.pt/2022/11/14/o-servico-de-imuno-hemoterapia/>

INFARMED, I. P. (2022). *2022 – Hospitalar – INFARMED, I.P.* Retrieved April 5, 2023 from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/relatorios/hospitalar/>

Ministério da Saúde. (2017). *Agregados Económico Financeiros — Transparência*. Retrieved April 5, 2023, from <https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/agregados-economico-financeiros>

Ministério da Saúde. (2017a). *Diário da República, 2.ª série-N.º 148-2 de agosto de 2017*. Retrieved April 5, 2023 from <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/6669-2017-107794486>

World Federation of Hemophilia. (2022). *Hemophilia – eLearning Platform*. Hemophilia. Retrieved April 13, 2023 from <https://elearning.wfh.org/elearning-centres/hemophilia>

ANEXOS

ANEXO A

CLASSES TERAPÊUTICAS COM MAIORES ENCARGOS

Classificação Farmacoterapêutica	Encargos SNS Jan - Dez 2022	Peso no Mercado	Variação Homóloga	Variação Homóloga	Peso na Variação
1º Imunomoduladores	553.010.247€	31,40%	48.828.712€	9,70%	25,60%
2º Antivíricos	217.807.626€	12,40%	10.162.774€	4,90%	5,30%
3º Citóxicos	210.695.633€	12,00%	12.269.838€	6,20%	6,40%
4º Outros medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central	113.085.550€	6,40%	26.806.795€	31,10%	14,00%
5º Metabolismo	68.900.124€	3,90%	4.536.693€	7,00%	2,40%
6º Hormonas e anti-hormonas	66.736.797€	3,80%	10.407.807€	18,50%	5,50%
7º Anti-hemorrágicos	66.360.159€	3,80%	7.046.321€	11,90%	3,70%
8º Imunoglobulinas	63.557.943€	3,60%	9.960.239€	18,60%	5,20%
9º Psicofármacos	35.362.481€	2,00%	18.641.277€	111,50%	9,80%
10º Aparelho respiratório	26.410.353€	1,50%	17.983.917€	213,40%	9,40%
Outros	340.165.410€	19,30%	24.238.521€	7,70%	12,70%
Total	1.762.092.325€	100,00%	190.882.892€	12,10%	100,00%

Fonte: Adaptado de INFARMED (2022)

ANEXO B

RESULTADO LÍQUIDO POR CENTRO HOSPITALAR, DOS 5 CRCC

Anos	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE	Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE	Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE	Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
2017	- 277.874.715,18€	- 309.191.886,65€	- 207.655.699,03€	- 315.296.137,36€	- 398.680.162,32€
2018	- 79.951.443,50€	- 581.839.323,99€	- 336.515.085,31€	- 429.545.161,13€	- 677.323.197,43€
2019	- 519.164.936,70€	- 556.901.366,47€	- 311.685.665,26€	- 340.728.259,77€	- 627.265.608,33€
2020	- 414.573.318,70€	- 274.056.762,76€	- 349.718.103,99€	- 279.690.465,13€	- 532.504.398,87€
2021	- 571.988.150,87€	- 556.306.120,22€	- 351.653.408,12€	- 484.653.570,42€	- 400.408.556,03€
2022	- 562.572.930,89€	- 500.668.393,59€	- 287.203.044,44€	- 371.812.233,36€	- 437.218.165,88€

Fonte: Ministério da Saúde (2017)

ANEXO C

RESULTADO OPERACIONAL POR CENTRO HOSPITALAR, DOS 5 CRCC

Anos	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE	Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE	Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE	Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
2017	- 274.206.965,16€	- 372.991.199,01€	- 231.602.277,23€	- 313.952.210,07€	- 376.871.104,05€
2018	- 79.860.640,50€	- 581.666.642,57€	- 336.579.392,73€	- 429.426.089,37€	- 677.085.169,96€
2019	- 521.528.009,81€	- 565.839.444,14€	- 314.788.415,06€	- 340.298.635,75€	- 627.018.683,85€
2020	- 417.149.347,69€	- 278.027.514,20€	- 352.462.688,76€	- 279.892.919,23€	- 532.252.223,59€
2021	- 573.760.873,12€	- 560.634.144,12€	- 353.913.390,12€	- 484.177.859,92€	- 400.064.665,51€
2022	- 561.793.172,93€	- 504.890.492,51€	- 289.173.711,05€	- 371.486.845,15€	- 437.048.483,41€

Fonte: Ministério da Saúde (2017)

ANEXO D

DESPESA TOTAL POR CENTRO HOSPITALAR, DOS 5 CRCC

DESPESA POR HOSPITAL	Jan-Dez 2022	Δ%
CH Univ. Lisboa Norte Grupo E	229.571.785,00 €	14,20%
CH Univ. Coimbra Grupo E	167.849.196,00 €	13,10%
CH Univ. Lisboa Central Grupo E	154.270.663,00 €	5,80%
CH Univ. Porto Grupo E	131.140.338,00 €	11,50%
CH Univ. São João Grupo E	111.667.699,00 €	7,50%

Fonte: INFARMED (2022)

ANEXO E

PESO DO HOSPITAL DE DIA DE HEMOFILIA NO SERVIÇO DE IMUNO-HEMOTERAPIA

	2021	2022
Serviço de Imuno-Hemoterapia	13.190.036,47 €	14.061.355,55 €
Gastos totais Hospital de Dia de Hemofilia	10.934.522,86 €	12.188.623,40 €
Peso (%)	82,90%	86,68%
Serviço de Imuno-Hemoterapia	10.226.695,45 €	12.612.352,96 €
Gastos diretos Hospital de Dia de Hemofilia	8.477.917,06 €	10.932.603,18 €
Peso (%)	82,90%	86,68%

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO F

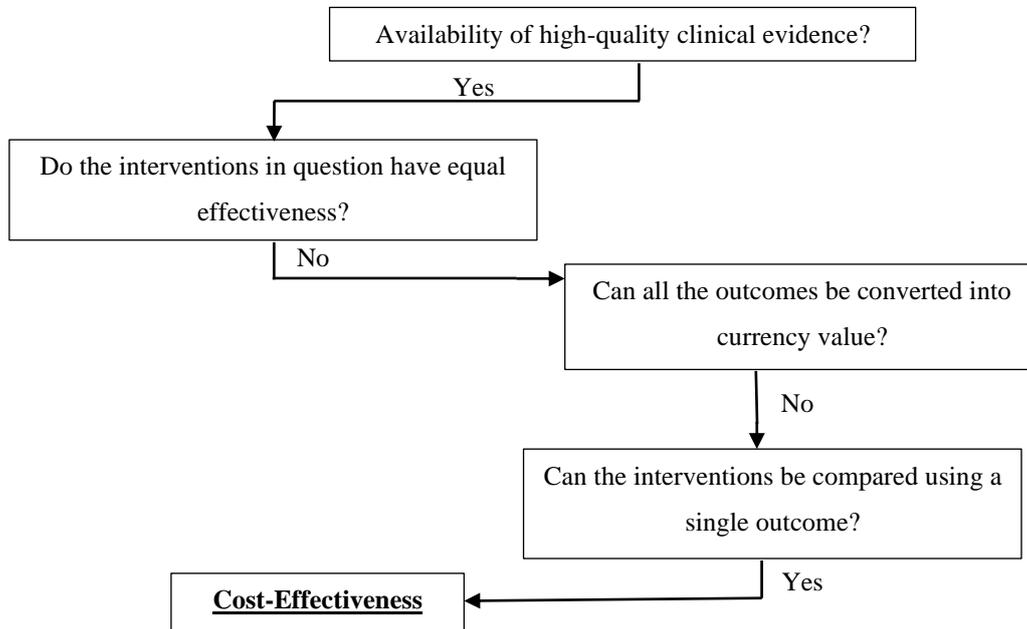
ENTREVISTAS REALIZADAS COM OS RESPONSÁVEIS DO CRCC DO CHULN

Data e Duração	Modo	Resumo
7/12/2022 [1 hora]	Online	1ª entrevista: foi uma entrevista exploratória, onde o Dr. Álvaro Beleza explicou o que era a hemofilia, como é tratada e quais os desafios da mesma.
27/01/2023 [3 horas]	CHULN	2ª entrevista: permitiu conhecer as instalações do serviço de Imuno-Hemoterapia e ter o primeiro contacto com alguns dos profissionais deste serviço. Com esta entrevista a Dra. Cristina clarificou quais as opções terapêuticas existentes no CHULN para os doentes com hemofilia, e em conjunto com a Dra. Antonieta foram identificadas as questões a investigar.
23/06/2023 [2 horas]	CHULN	3ª entrevista: clarificação pela Dra. Antonieta de questões relacionadas com o sistema de funcionamento de um hospital e a sua organização. Foram ainda referidos os dados que o CRCC detinha e que seriam pertinentes para a realização de uma avaliação económica, mas sem recolha dos mesmos.
26/06/2023 [2 horas]	CHULN	4ª entrevista: nesta entrevista a Dra. Antonieta apresentou o sistema de gestão do CHULN, quais os dados que o mesmo detinha e foi feito o 1º levantamento de dados.
30/06/2023 [2 horas]	Online	5ª entrevista: nesta entrevista foram retiradas algumas dúvidas relacionadas com o percurso de um doente com hemofilia e também com as terapêuticas em específico. Foram ainda, alinhadas as questões de investigação.
14/07/2023 [3 horas]	CHULN	6ª entrevista: foi desenhada pela Dra. Cristina a árvore de decisão terapêutica dos doentes com hemofilia por tipo e severidade da doença, foi definido em conjunto qual seria a amostra e terapêutica a ser analisada, e foi feita uma seleção primária de quais as variáveis de interesse para o modelo de

		custo-efetividade. Ainda nesta deslocação ao CHULN, foram recolhidos novos documentos.
19/07/2023 [3 horas]	CHULN	7ª entrevista: primeiramente junto com a Dra. Antonieta foi analisado o sistema de gestão do hospital, retiradas novas questões relacionados com os custos a incluir na avaliação económica bem como o seu método de cálculo. Seguidamente junto da Dra. Cristina foram analisados todos os dados com falhas na base de dados, bem como foram preenchidos alguns dados que estavam em falta na mesma.
23/07/2023 [8 horas]	CHULN	8ª entrevista: a base de dados desenvolvida foi revista com a Dra. Cristina para retirar as últimas dúvidas relativas à mesma, foram revistas as variáveis a serem utilizadas no modelo custo-efetividade e foram analisados em conjuntos os dados de idas às urgências. Para terminar, foram ainda levantados novos dados.
25/07/2023 [1 hora]	CHULN	9ª entrevista: com a Dra. Antonieta foram levantadas novas questões relacionadas com o tratamento dos custos.
31/07/2023 [1 hora]	Online	10ª entrevista: nesta entrevista são analisadas as idas às urgências e os internamentos e discutida a sua inclusão e tratamento, bem como dos preços dos medicamentos junto com a Dra. Antonieta.
24/07/2023 [1 hora]	CHULN	11ª entrevista: foram corrigidos os últimos erros presentes na base de dados, com a ajuda da Dra. Cristina bem como foram comunicadas as decisões para o modelo.
2/09/2023 [4 horas]	CHULN	12ª entrevista: nesta última ida ao CHULN foram exibidos à Dra. Antonieta e à Dra. Cristina os resultados e conclusões da análise, bem como esclarecidas as últimas dúvidas.

ANEXO G

ÁRVORE DE DECISÃO DO TIPO DE ANÁLISE ECONÓMICA



Fonte: Vissapragada *et al.* (2021)

ANEXO H

PESO DOS CUSTOS DOS MEDICAMENTOS NOS GASTOS DIRETOS DO HOSPITAL DE DIA DE HEMOFILIA

	2021	2022
Gastos diretos	8.477.917,06 €	10.932.603,18 €
Medicamentos	8.069.529,44 €	10.580.130,88 €
Peso (%)	95,18%	96,78%

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO I

PREÇOS MÉDIOS UNITÁRIOS DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Opções Terapêuticas	Preços médios unitários das opções terapêuticas						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 ^(a)
<i>Bypassing</i>	299,68 €	299,69 €	299,69 €	297,24 €	296,95 €	296,55 €	296,55 €
EHL		0,52 €	0,52 €	0,52 €	0,55 €	0,53 €	0,53 €
SHL	0,51 €	0,49 €	0,50 €	0,54 €	0,50 €	- €	- €
SUB	- €	66,30 €	81,45 €	80,83 €	78,52 €	77,11 €	68,24 €

(a) disponibilizados a 20/07/2023

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO J

ICER APLICADO AOS MODELOS E TRANSIÇÕES

Transição SHL-EHL		
Modelo		
Custo-ABR total	$\frac{\text{Custo/kg}_{EHL} - \text{Custo/kg}_{SHL}}{ABR_{EHL} - ABR_{SHL}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição SHL-EHL}}}{ABR_{\text{Transição SHL-EHL}}}$	
Modelo		
Custo-AJBR	$\frac{\text{Custo/kg}_{EHL} - \text{Custo/kg}_{SHL}}{AJBR_{EHL} - ABR_{SHL}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição SHL-EHL}}}{AJBR_{\text{Transição SHL-EHL}}}$	
Modelo		
Custo-AJBR Espontâneo	$\frac{\text{Custo/kg}_{EHL} - \text{Custo/kg}_{SHL}}{AJBR_{\text{Espontâneo}_{EHL}} - ABR_{SHL}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição SHL-EHL}}}{AJBR_{\text{Espontâneo}_{\text{Transição SHL-EHL}}}}$	
Transição EHL-SUB		
Modelo		
Custo-ABR total	$\frac{\text{Custo/kg}_{SUB} - \text{Custo/kg}_{EHL}}{ABR_{SUB} - ABR_{EHL}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição EHL-SUB}}}{ABR_{\text{Transição EHL-SUB}}}$	
Modelo		
Custo-AJBR	$\frac{\text{Custo/kg}_{SUB} - \text{Custo/kg}_{EHL}}{AJBR_{SUB} - ABR_{EHL}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição EHL-SUB}}}{AJBR_{\text{Transição EHL-SUB}}}$	
Modelo		
Custo-AJBR Espontâneo	$\frac{\text{Custo/kg}_{SUB} - \text{Custo/kg}_{EHL}}{AJBR_{\text{Espontâneo}_{SUB}} - ABR_{EHL}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição EHL-SUB}}}{AJBR_{\text{Espontâneo}_{\text{Transição EHL-SUB}}}}$	
Transição Bypassing-SUB		
Modelo		
Custo-ABR total	$\frac{\text{Custo/kg}_{SUB} - \text{Custo/kg}_{\text{Bypassing}}}{ABR_{SUB} - ABR_{\text{Bypassing}}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição Bypassing-SUB}}}{ABR_{\text{Transição Bypassing-SUB}}}$	
Modelo		
Custo-AJBR	$\frac{\text{Custo/kg}_{SUB} - \text{Custo/kg}_{\text{Bypassing}}}{AJBR_{SUB} - ABR_{\text{Bypassing}}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição Bypassing-SUB}}}{AJBR_{\text{Transição Bypassing-SUB}}}$	
Modelo		
Custo-AJBR Espontâneo	$\frac{\text{Custo/kg}_{SUB} - \text{Custo/kg}_{\text{Bypassing}}}{AJBR_{\text{Espontâneo}_{SUB}} - ABR_{\text{Bypassing}}} = \frac{\text{Custo/kg}_{\text{Transição Bypassing-SUB}}}{AJBR_{\text{Espontâneo}_{\text{Transição Bypassing-SUB}}}}$	

Fonte: Elaboração própria

ANEXO K

PESO DA AMOSTRA SHL-EHL NO UNIVERSO (2017 E 2023)

	Total de doentes	Peso da amostra (%)
Amostra	32	
Universo 2017	52	61,54%
Universo 2023 ^(a)	73	43,84%

(a) Em 30/06/2023

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO L

VALORES MÉDIOS POR OPÇÃO TERAPÊUTICA, TRANSIÇÃO SHL-EHL

Terapêutica	Consumo/Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
SHL Médio	4.870,67	0,57 €	2.854,45	1,94	1,20	0,63
EHL Médio	3.090,50	0,54 €	1.679,67	0,77	0,33	0,03

(a) Corresponde ao preço médio dos medicamentos por unidade de fator de cada opção terapêutica

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO M

VALORES MÉDIOS ANUAIS POR OPÇÃO TERAPÊUTICA, TRANSIÇÃO SHL-EHL

Terapêutica	Anos	Consumo/Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
SHL	2017	5.772,32	0,57 €	3.434,38 €	2,38	1,31	0,75
SHL	2018	3.969,03	0,57 €	2.274,51 €	1,50	1,09	0,50
EHL	2021	2.995,43	0,55 €	1.662,33 €	0,38	0,31	0,06
EHL	2022	3.185,58	0,53 €	1.697,02 €	1,16	0,34	-

(a) Corresponde ao preço médio dos medicamentos por unidade de fator de cada opção terapêutica

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO N

VALORES MÉDIOS ANUAIS POR OPÇÃO TERAPÊUTICA, TRANSIÇÃO EHL-SUB

Terapêutica	Anos	Consumo/Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
EHL	2022	4.556,94	0,54 €	2.465,49 €	8,00	1,00	-
SUB	2023	2.563,11 ^(b) 45,53 ^(c)	0,54 € ^(b) 68,24 € ^(c)	4.490,44 €	-	-	-

(a) Corresponde ao preço médio dos medicamentos por unidade de fator de cada opção terapêutica

(b) Dados referentes a medicamentos EHL, pois o medicamento subcutâneo não foi introduzido logo no início do ano

(c) Dados referentes ao medicamento subcutâneo

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO O

VALORES MÉDIOS ANUAIS POR OPÇÃO TERAPÊUTICA, TRANSIÇÃO *BYPASSING*-SUB

Terapêutica	Anos	Consumo/ Kg	Preço unitário da terapêutica ^(a)	Custo/Kg	ABR total	AJBR	AJBR Espontâneo
<i>Bypassing</i>	2017	7.874,35	299,68 €	16.427,67 €	20,50	8,00	7,50
SUB	2022	83,81	77,11 €	6.462,57 €	0,71	0,14	-

(a) Corresponde ao preço médio dos medicamentos por unidade de fator de cada opção terapêutica

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO P

CUSTOS POUPADOS COM A TRANSIÇÃO SHL-EHL

Custo poupado/kg	Peso médio dos doentes (2022)	Custo poupado/doente	Custo poupado na amostra	Custo poupado na população 2022
- 1.174,77 €	63,31	- 74.377,85 €	- 2.380.091,06 €	- 5.280.827,04 €

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO Q

CUSTOS SUPORTADOS COM A TRANSIÇÃO EHL-SUB

Custo suportado/kg	Peso médio dos doentes (2023)	Custo suportado/doente	Custo suportado na amostra	Custo suportado na população 2023
2.024,95 €	50,33	101.922,37 €	305.767,12 €	7.440.333,26 €

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)

ANEXO R

CUSTOS POUPADOS COM A TRANSIÇÃO *BYPASSING*-SUB

Custo/Kg	Peso médio dos doentes (2022)	Custo poupado/doente	Custo poupado na amostra	Custo poupado na população 2022
- 10.503,05 €	51,00	- 535.655,56 €	- 1.071.311,12 €	- 6.427.866,69 €

Fonte: Elaboração própria (com base em dados fornecidos pelo CHULN)