

Perspectivas atuais e futuras da incorporação de tecnologias para o manejo da Hemofilia B no Sistema Único de Saúde

Resumo

Hemofilia B é uma doença rara, causada pela deficiência do fator de coagulação IX, cuja base do tratamento é a terapia de reposição feita pela administração endovenosa dos concentrados do fator de coagulação deficiente. Atualmente, o Brasil é um dos poucos países que disponibiliza apenas fator plasmático, descoberto há 70 anos. Duas submissões de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) foram feitas e tiveram parecer negativo por conta incertezas de eficácia e impacto orçamentário elevado. O presente trabalho buscou realizar uma revisão sistematizada da literatura a partir de ensaios clínicos, para identificar tecnologias emergentes e discutir seus possíveis impactos e relação com os desafios enfrentados atualmente. Entre as tecnologias identificadas, duas terapias gênicas demonstraram potencial disruptivo, porém com elevado preço e incerteza da sua eficácia no longo prazo. Um acordo de compartilhamento de risco, modelo de negociação que viabilizou a primeira terapia gênica no SUS pode ser um caminho para garantir a entrada de novos medicamentos inovadores ao mesmo tempo de não botar em risco a sustentabilidade do sistema de saúde.

Palavras-chave: Alocação de Recursos, Avaliação de Tecnologia Biomédica, Hemofilia B, Sistema Único de Saúde

Current and future prospects for the incorporation of technologies for the management of Haemophilia B in the Unified Health System

Abstract

Hemophilia B is a rare disease, caused by deficiency of coagulation factor IX, whose treatment is based on replacement therapy through intravenous administration of concentrates of the deficient coagulation factor. Currently, Brazil is one of the few countries that only offers plasma factor, discovered 70 years ago. Two submissions for incorporation into the Unified Health System (SUS) were made and received a negative assessment due to uncertainty regarding effectiveness and high budget impact. This work therefore sought to carry out a systematic review of clinical trials to identify emerging technologies and discuss their possible impacts and relationship with the challenges currently faced. Among the technologies identified, two gene therapies demonstrated disruptive potential, but at a high price and uncertainty regarding their long-term effectiveness. A risk-sharing agreement, a negotiation model that made the first gene therapy possible into SUS, could be a way to guarantee the entry of new innovative medicines while not putting the sustainability of the health system at risk.

Keywords: Resource Allocation, Technology Assessment, Biomedical, Hemophilia B, Unified Health System.

Introdução

Hemofilia faz parte das coagulopatias hereditárias, sendo uma doença rara e de herança recessiva ligada ao cromossomo sexual X causada pela deficiência dos fatores de coagulação VIII (Hemofilia A) ou IX (Hemofilia B) (1). O Brasil tem a 3ª maior população de pacientes com hemofilia no mundo, atrás apenas da Índia e Estados Unidos (2), tendo 11.141 pacientes de Hemofilia A e 2.196 de Hemofilia B (3).

A gravidade da hemofilia é diretamente relacionada com os níveis séricos do fator residual. Em sua forma leve, o paciente raramente sangra de maneira espontânea, porém sangra muito mais que uma pessoa sem a doença na presença de traumas e cirurgias. Na forma moderada ou grave, é comum que o paciente tenha sangramentos espontâneos nos seus músculos e articulações (4). Estes sangramentos podem evoluir até artropatia hemofílica, no qual há extensa destruição da articulação, caracterizada por dificuldades de movimentação, fortes dores e perda de qualidade de vida (5).

A base do tratamento é a terapia de reposição, feita pela administração endovenosa de concentrados de fatores de coagulação deficientes. Pode ser feita tanto em profilaxia, no qual a administração é periódica e ininterrupta, visando a prevenção dos sangramentos, ou sob demanda na qual o paciente apenas recebe fator frente ao sangramento. Esta modalidade não é recomendada, pois está associada a mais sangramentos e piores desfechos (5).

Os fatores de coagulação podem ser hemoderivados, produzidos a partir de plasma de doadores de sangue (pdFIX, do inglês *plasma-derived factor IX*) ou recombinantes (rFIX, do inglês *recombinant factor IX*), produzidos por técnicas de biologia molecular (1). Estes, além de possuírem menor risco de transmissão de patógenos (6), ainda podem possuir benefícios de comodidade posológica, sendo classificados em produtos de meia vida padrão (rFIX SHL – do inglês *standard half life*) ou meia vida estendida (rFIX EHL, do inglês *extended half life*).

Este é um ponto relevante do tratamento porque devido a meia-vida pequena dos fatores tradicionais (pd-FIX ou rFIX SHL), infusões frequentes são necessárias para manter os níveis plasmáticos acima do limiar estabelecido, o que gera não só problemas de acesso venoso, mas também obstáculos para adesão do paciente, principalmente pediátricos (7). O Brasil é um dos poucos países que 100% do fornecimento de FIX é dos derivados de plasmático (pd-FIX). Em pesquisa realizada pela WFH, dos 2.162.586.568 UI (unidades internacionais) de FIX consumidos pelos 98 países participantes da pesquisa em 2021, apenas 25,98% eram derivados de plasma (pd-FIX) contra 28,29% do recombinante de meia-vida padrão e 26,15% do recombinante de meia-vida estendida (2).

Uma das principais complicações é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos IgG policlonais dirigidos contra os fatores VIII e IX que levam a sangramentos mais recorrentes e de difícil controle, impactando a qualidade de vida do paciente (8). Neste caso, o paciente com Hemofilia B pode fazer uso de agentes de *by-pass*, o complexo protrombínico ativado (CCPa) ou fator recombinante (rFVIIa) (9).

Pacientes com Hemofilia A que desenvolvem inibidores, além dos agentes de *by-pass*, podem fazer uso de emicizumabe, um anticorpo monoclonal considerado padrão-ouro para este perfil de paciente, ou terapia de indução de imunotolerância, na qual são realizadas infusões diárias ou dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente (10). Além disso, possuem fatores recombinantes há mais de 10 anos para a terapia de

reposição, contando com uma parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) para a produção nacional autossuficiente do fator e dois FVIII recombinantes de meia-vida estendida incorporados (11).

Duas submissões de fatores recombinantes para Hemofilia B tiveram parecer negativo, porém a falta de dados comparativos com o tratamento atualmente disponível (pd-FIX) (12,13) e elevado impacto orçamentário inviabilizaram a inclusão.

Por se tratar de uma doença rara, a maioria dos estudos pivotais em hemofilia não tem braço controlador, seja ativo ou placebo. Os dados comparativos são por meio de controle intrapaciente, ou seja, cada paciente é comparado com ele mesmo antes e depois de trocar de medicamento. Como a maioria dos pacientes não faz uso prévio de fatores derivados de plasma, não há geração de dados comparativos com o padrão de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

A falta de estudos comparativos traz muita incerteza da eficácia, pois impossibilita posicionar o pd-FIX como igual melhor ou pior a intervenção sendo considerada, além de tornar impossível uma análise econômica completa, pelos desfechos em saúde não serem comparáveis.

Dada a disparidade relevante entre o tratamento de Hemofilia A e B, o presente trabalho buscou entender os motivos da estagnação da terapia de Hemofilia B, que utiliza do mesmo padrão de tratamento descoberto nos anos 50 e quais as perspectivas futuras do manejo medicamentoso. Para tal, foi realizado uma revisão sistematizada da literatura a partir de ensaios clínicos, a fim de identificar tecnologias emergentes e discutir seus possíveis impactos e relação com os desafios enfrentados atualmente (14).

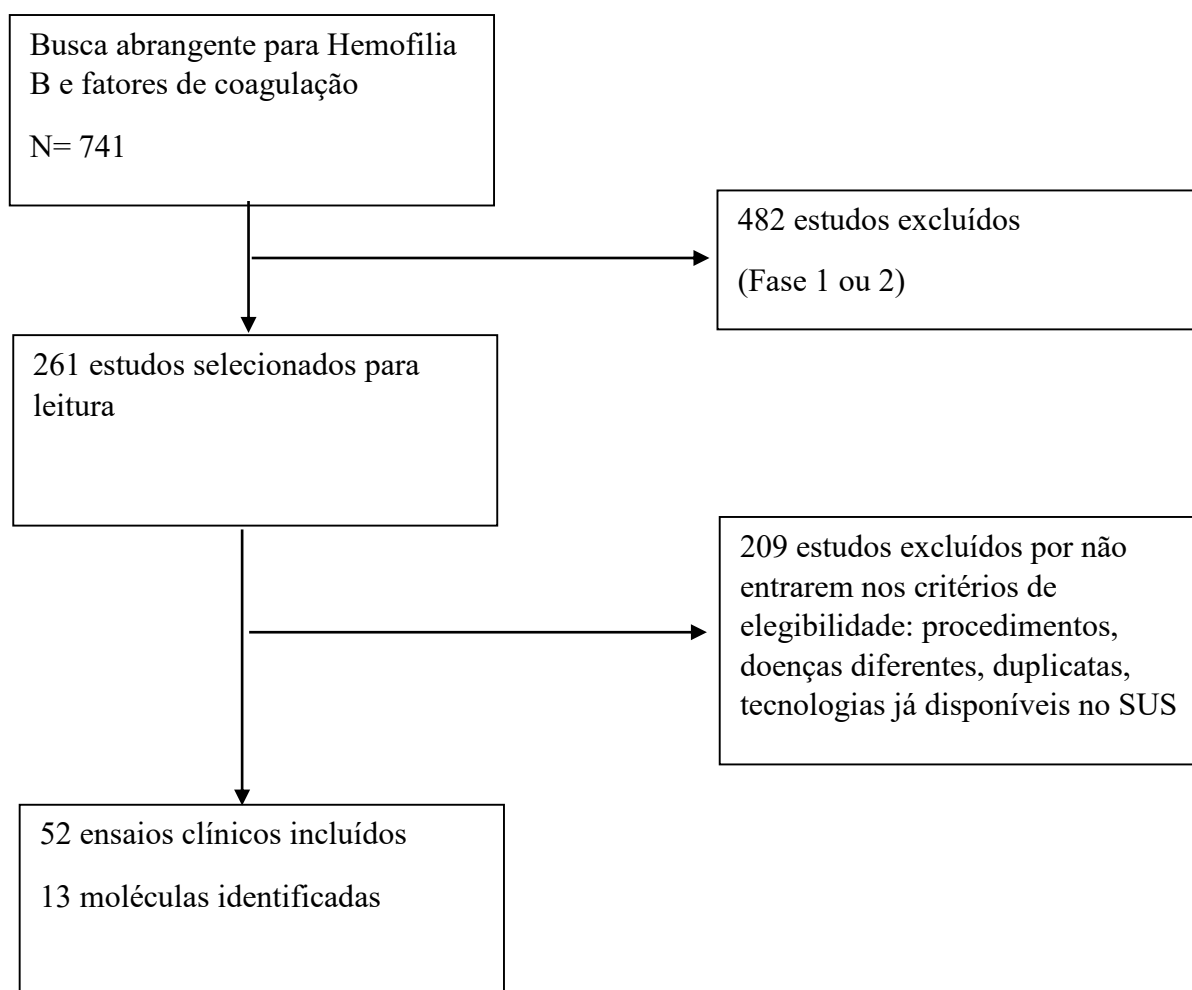
Metodologia

Trata-se de uma revisão sistematizada da literatura científica conduzida a partir de ensaios clínicos sobre o manejo medicamentoso de Hemofilia B.

A 1ª Etapa consistiu em identificar as tecnologias, foram consultadas as seguintes bases de dados: ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform e European Union Clinical Trials Register, utilizando os seguintes termos: “Factor IX deficiency” OR “Hemophilia B” OR “Factor IX” OR “Factor 9” OR “Factor Nine” OR “Christmas disease”.

Foram filtrados apenas ensaios clínicos de fase 3 ou 4 em andamento ou completo até cinco anos, pois este horizonte de tempo prospectaria tecnologias que estão em fase inicial de difusão, provavelmente com registro no seu país de origem, porém ainda sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) brasileira. Estudos de fatores IX plasmáticos, fator recombinante de coagulação VII ativado e complexo protrombínico parcialmente ativados foram excluídos da análise por já estarem disponíveis no SUS. Estudos de produtos descontinuados também foram excluídos. Maiores detalhes referentes ao processo de seleção estão apresentados na Figura 1 a seguir.

Figura I - Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Confeção própria.

A segunda etapa consistiu em checar a situação regulatória da tecnologia nos sítios eletrônicos das agências sanitárias: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (15), European Medicines Agency (EMA)(16) e U.S Food and Drug Administration (17), disponíveis no quadro abaixo:

Quadro 1 - *Status* regulatório das tecnologias identificadas.

Medicamento	Aprovação em agências regulatórias		
	ANVISA	FDA	EMA
Alfa-Albutrepenonacog (IDELVION®)	Sim	Sim	Sim
Alfaeftrenonacogue (ALPROLIX®)	Registro cancelado	Sim	Sim
Alfanonacogue (BeneFix®)	Sim	Sim	Sim
BBM-H901	Não	Não	Não
Concizumabe	Não	Não	Não
Etranacogene Dezaparvovec (HEMGENIX®)	Não	Sim	Sim
Fidanacogene Elaparvovec (BEQVEZ®)	Não	Sim	Não
Fitusiran	Não	Não	Não
Marstacimabe	Não	Não	Não
Marzeptacog Alfa	Não	Não	Não
Betanonacogue pegol (Refixia®)	Sim	Sim	Sim
Gamanonacogue fator IX de coagulação (Rixubis®)	Sim	Sim	Sim
Trenonacog Alfa (IXINITY ®)	Não	Sim	Não

Fonte: confecção própria.

Para as tecnologias com alguma aprovação regulatória, para entender o impacto da sua possível incorporação, foi feita uma busca das moléculas nas principais agências de tecnologia de saúde no mundo, a saber: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), National Institute of Care Excellence (NICE) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

A organização de todas as informações obtidas foi feita através de planilha utilizando o pacote Office Microsoft Excel e a análise dos ensaios clínicos incluídos na revisão foi guiada

pelo objetivo do estudo de extrair informações sobre as perspectivas futuras de medicamentos para o tratamento de Hemofilia B. E os resultados foram interpretados à luz da economia política da saúde.

Resultados

No total foram pesquisados 52 ensaios clínicos, de 13 moléculas diferentes, das quais oito possuem pelo menos uma aprovação regulatória. Destas, três eram rFIX de meia vida padrão (IXINITY, BeneFix e Rixubis), três eram rFIX de meia vida estendida (IDELVION, Alprolix e Refixia) e duas eram terapias gênicas (HEMGENIX e BEZVEQ). Foram encontradas avaliações econômicas em três agências, apenas das terapias gênicas, que estão apresentadas a seguir.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

O fidanacogene elaparvovec (BEZVEQ®) atualmente se encontra em processo de avaliação (18), com recomendação preliminar favorável desde a prescrição seja feita por um time multidisciplinar de especialistas em hemofilia B e que o custo da tecnologia seja renegociado. Esta decisão foi embasada nos resultados positivos de eficácia e segurança do seu estudo clínico e nas necessidades não atendidas dos pacientes de novos tratamentos que alterem o curso natural da doença, reduzem a necessidade frequente de infusões e fatores de coagulação e que melhorem sua qualidade de vida.

Existem incertezas oriundas da forma que o estudo foi conduzido, foi um ensaio clínico não randomizado, aberto, com eventos de sangramentos reportados pelos próprios pacientes e a comparação entre rFIX e terapia gênica provém de dados intra-pacientes. Porém, o grupo de discussão entendeu que hemofilia B é uma doença rara e grave e que por conta disso as incertezas são balanceadas com as necessidades não atendidas.

Com o atual preço submetido, de 4,7 milhões de dólares por dose, a análise do CADTH mostrou que seriam necessários 12 anos para que os custos da aquisição do medicamento compensarem o que deixaria de ser gasto com a terapia padrão (rFIX SHL e EHL). Porém, por conta da duração limitada de acompanhamento, não é possível saber a eficácia a longo-prazo.

O etranacogene dezaparvovec (HEMGENIX) também se encontra em avaliação (19), com recomendação preliminar favorável desde a prescrição seja feita por um time multidisciplinar de especialistas em Hemofilia B e que o custo da tecnologia seja renegociado. O racional do grupo de trabalho foi semelhante a avaliação de fidanacogene elaparvovec, de que existem muitas incertezas até pelas características intrínsecas de uma doença rara e grave, porém que a tecnologia poderia endereçar muitas das necessidades não atendidas. Com o preço submetido de 4.69 milhões de dólares por dose, seriam necessários pelo menos 10 anos de eficácia para garantir custo-neutralidade.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

O ICER publicou um reporte no final de 2022 sobre eficácia e valor de terapia gênica em Hemofilia B, visando avaliar a custo-efetividade a longo prazo de HEMGENIX comparado ao tratamento padrão (terapia de reposição com FIX) (20).

Apesar dos resultados promissores no tempo curto de acompanhamento, citaram que existem incertezas quanto a eficácia a longo prazo, sendo possível um declínio nos níveis de fator ao longo do tempo. Além disso, também existem incertezas quanto ao impacto da terapia na função renal e o potencial oncogênico.

O modelo econômico avaliou todo horizonte de vida e considerando um custo por dose de 3,5 milhões de dólares, a terapia gênica foi considerada dominante, pois gerou melhores desfechos e qualidade de vida custando menos que o uso da terapia padrão o resto da vida.

National Institute of Care Excellence (NICE)

O serviço nacional de saúde do Reino Unido tem em seu arsenal disponível: Benefix, Idelvion, Alprolix e Refixia, porém sua incorporação não foi mediante avaliações econômicas do NICE.

Apesar de ainda não terem nenhuma aprovação regulatória, marstacimabe e concizumabe já constam na lista de avaliação do NICE, porém estão em um momento ainda muito inicial e Fidanacogene elaparvovec consta com publicação inicial das recomendações para 14 de agosto de 2024 (21).

Já etranacogene dezaparvovec consta com recomendação preliminar negativa, sob justificativa que existe incerteza tanto da sua eficácia a longo prazo quanto sua eficácia comparativa com FIX em profilaxia, que foi gerada por evidência indiretas de estudos que tem diferenças nos métodos, definições e medição nos desfechos de sangramento. Reconheceram que é um tratamento promissor, então uma via possível seria um acordo de compartilhamento de risco, no qual o tratamento ficaria disponível para parte dos pacientes e seria feito coleta adicional de dados para fundamentar a decisão final, seja ampliar acesso, renegociar preços ou desincorporação (22).

Discussão

A hemofilia é uma doença rara com alto impacto na vida das pessoas acometidas. As atuais opções terapêuticas são antigas e não endereçam diversas necessidades como: dano articular progressivo, desenvolvimento de inibidores e baixa adesão por conta da atual posologia (23).

A despeito das tecnologias aqui apresentadas, sua disponibilidade ao SUS depende da análise pela CONITEC, conforme disposto na Lei 12.401/2011. Das 8 tecnologias identificadas, 4 possuem registro ANVISA e 2 já foram submetidas a análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) ALPROLIX e BeneFix. A recomendação negativa pode ser resumida em dois principais pontos, que têm sinergia entre si: incerteza e

impacto orçamentário. Uma vez que, a eficácia e as análises econômicas são incertas, menor a disposição a pagar, uma vez que não há clareza do benefício frente ao montante de recurso necessário. Frente a escassez de recursos, a preocupação prioritária de uma agência de ATS é a demonstração do valor do tratamento frente ao seu custo (24). Esta preocupação também se mostrou presente em todas as avaliações das terapias gênicas, porém, enquanto CADTH julgou que as necessidades não atendidas que possivelmente seriam endereçadas balanceavam as incertezas, NICE entendeu que não.

As incertezas são inerentes a própria natureza do desenvolvimento de evidências para doenças raras, uma vez que o uso de ensaios clínicos tradicionais, randomizados e placebo-controlados pode se mostrar impossível ou não inapropriado, tanto por questões éticas quanto dificuldades em atingir o número amostral necessário para mais um braço de estudo (25).

Apesar de não serem capazes de substituir ensaios clínicos, comparações indiretas de tratamento podem ser mostrar úteis na ausência de evidências diretas. No caso de estudos braços únicos, ou seja, estudos sem comparador, 4 técnicas são possíveis: Matching-adjusted indirect comparison (MAIC), Simulated treatment Comparison Propensity (STC), Propensity Score Matching (PSM) e Inverse probability of treatment weighting (IPTW) (26).

A CONITEC já teve relatório favorável de submissão de doenças raras que fizeram uso de MAIC, com ela citando que, apesar de não ser um método formal indicado nas diretrizes metodológicas das comparações indiretas tradicionais vigentes e apresentar diversas limitações, é o método proposto em cenários de estudos pivotais braço único (27).

Uma alternativa para reduzir incertezas, é a sugestão do NICE para reverter a decisão inicial negativa da incorporação de HEMGENIX: acordo de compartilhamento de risco. Este tipo de acordo é uma ferramenta para garantir acesso a tecnologias inovadoras, porém com aspectos incertos, no qual o Estado concorda em oferecer acesso temporário em troca da empresa fabricante aceita receber mediante ao seu desempenho em mundo real (28).

Atualmente a CONITEC tem apenas um acordo de compartilhamento de risco vigente, feito com a terapia gênica: Onasemnogene abeparvoveque (Zolgensma). Ele tem um componente financeiro, no qual estabeleceram teto de 250 pacientes nos dois primeiros anos, com a empresa pagando até 40 tratamentos adicionais gratuitos caso passe desse número. E tem um componente de performance no qual o pagamento será feito em cinco parcelas (20% na administração, 20% em 12 meses, 20% em 24 meses, 20% em 36 meses e 20% em 48 meses) e farão monitoramento contínuo de três desfechos: ventilação invasiva permanente, óbito e função motora, no caso de falha de algum destes, o Ministério da Saúde não é obrigado a pagar o restante das parcelas (29).

Considerações Finais

Desde sua criação, com 450 pareceres positivos de incorporação, provenientes de 812 demandas internas e externas, apenas 2 demandas para Hemofilia B foram avaliadas pela CONITEC, fazendo com que o Brasil seja um dos poucos países que apenas disponibilizam pd-FIX no manejo de Hemofilia B, medicamento descoberto há mais de 70 anos (14,30). Novas tecnologias mais avançadas como os rFIX de meia vida estendida, já possuem aprovação ANVISA, porém sem submissão na CONITEC até a data presente. Além disso, em um

horizonte de tempo próximo, terapias gênicas já com aprovação sanitária em outros países, podem representar um marco disruptivo na história natural da doença. No entanto, por conta de limitações inerentes a doenças raras, desafios semelhantes aos que impossibilitarem a incorporação de FIX recombinantes no Brasil estão novamente presentes nas avaliações destas tecnologias: incerteza de eficácia e impacto orçamentário.

Entre as alternativas para mitigar estes riscos, umas delas é avaliar a viabilidade e qualidade da geração de evidências indiretas. A outra é acordo de compartilhamento de risco, uma modalidade de negociação realizada previamente pela CONITEC, que fez possível a primeira terapia gênica no país.

O protagonismo da CONITEC é essencial para que a tomada de decisão seja baseada nas melhores evidências disponíveis, reconhecendo as limitações da geração de evidências neste perfil, ao mesmo tempo que precisa garantir que o acesso a estas novas terapias esteja em linha com a sustentabilidade do sistema de saúde e o orçamento previsto para a aquisição de medicamentos para as coagulopatias hereditárias.

A experiência adquirida recentemente com o acordo de compartilhamento de risco de Zolgensma, que também apresentava incertezas de eficácia a longo prazo e alto impacto orçamentário podem ser ponto chave para permitir a entrada de medicamentos inovadores e potencialmente disruptivos.

Referências

1. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 8]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf
2. World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2020 [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>
3. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Dados Coagulopatias Hereditárias. 2021 [cited 2024 Jan 8]; Available from: [dados-coagulopatias-2021.pdf](#) (www.gov.br)
4. Syed YY. Nonacog Beta Pegol: A Review in Haemophilia B. *Drugs*. 2017 Dec 1;77(18):2003–12.
5. World Federation of Hemophilia. Diretrizes da WFH para manejo da hemofilia [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2142.pdf>
6. Franchini M. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: Recombinant is better. Vol. 8, *Blood Transfusion*. 2010. p. 292–6.
7. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended half-life coagulation factors: A new era in the management of hemophilia patients. Vol. 36, *Turkish Journal of Hematology*. Turkish Society of Hematology; 2019. p. 141–54.

8. Silvério AAG, Silva AMG, Teles L de F, Gonzaga LC, Mota RA, Mendonça Júnior RU, et al. Impacto do desenvolvimento de inibidores no tratamento e qualidade de vida de pacientes com hemofilia: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2022 Oct 9;11(13):e359111335638.
9. Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I Treat How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. 2015;
10. Ministério da Saúde. Imunotolerância - Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com Hemofilia A e inibidor [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 9]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_inducao_imunotolerancia_pacientes_hemofilia%20.pdf
11. Canal da Conitec. 101ª Reunião da Conitec dia 01/09/2021 - Manhã [Internet]. [cited 2024 Jan 8]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=JbTmWB2GeFo>
12. CONITEC. Relatório de Recomendação - Alfaftrenonacogue (fator XI de coagulação recombinante Fc) para Hemofilia B [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 8]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_alfaftrenonacogue_hemofiliab.pdf
13. CONITEC. Relatório de Recomendação - Alfanonacogue para hemofilia B em pacientes menores de 19 anos de idade [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 8]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/relatorio_alfanonacogue_hemofiliab_final.pdf
14. BIGGS R, DOUGLAS AS, MACFARLANE RG, DACIE JV, PITNEY WR, MERSKEY. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. Vol. 62, *Arch. Neurol. Psychiat.* Churchill; 1952.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
16. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
17. U.S Food & Drug Administration. FDA-Approved Drugs [Internet]. [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
18. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation - Fidanacogene Elaparvovec (BEQVEZ) [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SG0802%20Beqvez%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>
19. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation - Etranacogene Dezaparvovec (HEMGENIX) [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SG0805%20Hemgenix%20%20Final%20Rec.pdf>

20. Institute for Clinical and Economic Review. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 19]. Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER_Hemophilia_Draft-Evidence-Report_091322.pdf
21. National Institute for Health and Care Excellence. Blood conditions - Products [Internet]. [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/blood-and-immune-system-conditions/blood-conditions/products?Status=Published>
22. National Institute for Health and Care Excellence. Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10699/documents/draft-guidance>
23. von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SU, et al. Stable and durable factor IX levels in patients with hemophilia B over 3 years after etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Adv.* 2023 Oct 10;7(19):5671–9.
24. Fens T, van Puijenbroek EP, Postma MJ. Efficacy, Safety, and Economics of Innovative Medicines: The Role of Multi-Criteria Decision Analysis and Managed Entry Agreements in Practice and Policy. *Front Med Technol.* 2021;3.
25. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health.* 2018 May 1;21(5):493–500.
26. Macabeo B, Quenéchdu A, Aballéa S, François C, Boyer L, Laramée P. Methods for Indirect Treatment Comparison: Results from a Systematic Literature Review. *J Mark Access Health Policy.* 2024 Apr 16;12(2):58–80.
27. CONITEC. Relatório de Recomendação - Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I [Internet]. 2022 [cited 2024 May 29]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_709_risdiplam_ame_tipo_i.pdf
28. Negrão De Lima F, João P, Filho L, São R, Xavier F, Vianna D, et al. Risk Sharing Agreement: a pilot project in the Brazilian Unified Health System. *J Bras Econ Saúde.* 2022;14:101–8.
29. CONITEC. Relatório de recomendação - Onasemnogeno abeparvovec para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME). 2022 [cited 2024 May 19]; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf
30. CONITEC em números [Internet]. [cited 2024 Jun 29]. Available from: <https://lookerstudio.google.com/embed/u/0/reporting/afb9eff6-9786-4172-a4f0-a403580ff5f6/page/PzCbB>