

**DOCUMENTO PRINCIPAL**

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E  
ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

**CONCIZUMABE (ALHEMO®) PARA TRATAMENTO PROFILÁTICO DE  
LONGA DURAÇÃO CONTRA SANGRAMENTOS EM PACIENTES COM  
HEMOFILIA B MODERADA A GRAVE COM INIBIDORES COM IDADE  
A PARTIR DE 12 ANOS.**

**SETEMBRO DE 2025**



# Apresentação

## Lista de siglas abreviaturas

<b>BU</b>	Unidades Bethesda
<b>CCPa</b>	Concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado
<b>Conitec</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
<b>Covid-19</b>	Doença do coronavírus
<b>DNA</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>EA</b>	Efeitos adversos
<b>EHC</b>	<i>European Haemophilia Consortium</i>
<b>EMBASE</b>	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FIX</b>	Fator IX de coagulação
<b>FVII</b>	Fator VII de coagulação
<b>FVIIa-r</b>	Fator VII recombinante ativado
<b>FVIII</b>	Fator VIII de coagulação
<b>FIX</b>	Fator IX de coagulação
<b>FX</b>	Fator X de coagulação
<b>FXa</b>	Fator X ativado
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>H-PPQ</b>	<i>Haemophilia Patient Preference Questionnaire</i>
<b>Haem-a-QoL</b>	<i>Haemophilia-Specific Quality of Life Index</i>
<b>Haem-A-QoL</b>	<i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>
<b>HBV</b>	Vírus da hepatite B
<b>HCV</b>	Vírus da hepatite C
<b>Hemo-TEM</b>	<i>Haemophilia Treatment Experience Measure</i>
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IC95%</b>	Intervalo de confiança de 95%
<b>igG</b>	Imunoglobulina G

<b>IIT</b>	Indução de imunotolerância
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>NBB/INC</b>	Núcleo de Bioestatística e Bioinformática do Instituto Nacional de Cardiologia
<b>NMA</b>	<i>Network Metanalysis</i>
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PICOT</b>	População, Comparadores, Desfechos, Tipos de estudos
<b>PRO</b>	<i>Patient reported outcomes</i>
<b>PROMIS</b>	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
<b>ROB2</b>	<i>Risk of Bias 2</i>
<b>SF-36v2</b>	<i>36-Item Short-Form Health Survey, versão 2</i>
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUS</b>	Sistema único de saúde
<b>TFPI</b>	Inibidor da via do fator tecidual
<b>TTPa</b>	Tempo de tromboplastina parcial ativada
<b>WFH</b>	<i>World Federation of Hemophilia</i>

# Sumário

<i>Sumário</i> .....	4
<i>Resumo executivo</i> .....	8
<b>1 Introdução</b> .....	<b>11</b>
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Hemofilia B .....	11
1.3 Hemofilia B com inibidores.....	13
1.4 Impactos clínicos da hemofilia .....	15
1.4.1 Episódios de sangramento .....	15
1.4.3 Comorbidades e mortalidade associadas à hemofilia.....	19
1.5 Impacto econômico da hemofilia .....	21
1.6 Qualidade de vida dos pacientes com hemofilia.....	22
1.7 Diagnóstico da hemofilia B .....	23
1.8 Tratamento .....	24
1.8.1 Tratamento de sangramentos ativos e prevenção em cirurgias.....	25
1.8.2 Tratamento profilático .....	26
<b>2 Necessidades não atendidas</b> .....	<b>27</b>
<b>3 Descrição da tecnologia</b> .....	<b>29</b>
3.1 Propriedades e mecanismo de ação.....	29
3.2 Ficha técnica .....	30
3.3 Aspectos regulatórios.....	34
3.4 Preço proposto para incorporação.....	34
<b>4. Evidências clínicas</b> .....	<b>34</b>
4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos .....	35
4.2 Resultados da busca .....	36
4.3 Descrição dos estudos selecionados .....	37
4.4 Avaliação da certeza da evidência.....	46
<b>5 Avaliação econômica</b> .....	<b>49</b>
5.1 Análise de custo-efetividade .....	49
5.1.1 Perspectiva da análise e horizonte temporal.....	49
5.1.2 População alvo .....	49
5.1.3 Intervenção e comparador.....	50
5.1.4 Estrutura do modelo .....	50
5.1.5 Probabilidades de transição.....	51

5.1.4 Utilidades .....	53
6.1.5 Análise de sensibilidade .....	54
5.1.6 Resultados.....	55
5.2 Análise de impacto orçamentário .....	57
5.2.1 População elegível .....	57
5.2.2 <i>Market share</i> .....	57
5.2.3 Custos.....	58
5.2.4 Resultados.....	59
6 Recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologias .....	59
7 Considerações finais .....	59
Referências .....	62
<i>Apêndice 1</i> .....	71

## Lista de tabelas

Tabela 1. Custos médios anuais do tratamento da hemofilia B no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, Minas Gerais, entre 2011 e 2015.....	21
Tabela 2. Características demográficas da linha de base do estudo explorer7 .....	40
Tabela 3. Desfechos de eficácia na data de corte do estudo explorer7. ....	41
Tabela 4. Resultados de eficácia em pacientes com hemofilia B no estudo explorer7. ....	41
Tabela 5. Desfechos de segurança.....	43
Tabela 6. Probabilidades de sangramento articular e não articular empregadas no modelo econômico .....	51
Tabela 7. Estimativa de custos do tratamento com concizumabe. ....	52
Tabela 8. Estimativa do custo do tratamento sob demanda para episódios de sangramento .....	53
Tabela 9. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.....	54
Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade.....	55
Tabela 11. Estimativa da população da população elegível. ....	57
Tabela 12. Market share no cenário referência, sem disponibilidade do concizumabe. ....	58
Tabela 13. Análise de impacto orçamentário em um horizonte temporal de cinco anos.....	59

## Lista de quadros

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica do concizumabe.....	30
<b>Quadro 2.</b> Preço proposto para o concizumabe.....	34
<b>Quadro 3.</b> Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa.....	35
<b>Quadro 4.</b> Estratégias de busca nas plataformas consultadas. ....	36
<b>Quadro 5.</b> Sumário da avaliação da certeza da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.....	48
<b>Quadro 6.</b> Características do modelo econômico de custo-efetividade .....	49
<b>Quadro 7.</b> Racional para apuração dos custos na análise de impacto orçamentário. ....	58

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Processo de coagulação sanguínea .....	13
<b>Figura 2.</b> Impacto de longo prazo dos sangramentos articulares.....	18
<b>Figura 3.</b> Tratamento de sangramentos em pacientes com hemofilia B e inibidores.....	26
<b>Figura 4.</b> Mecanismo de ação do concizumabe via inibição do TFPI.....	29
<b>Figura 5.</b> Fluxograma PRISMA de seleção das evidências. ....	37
<b>Figura 6.</b> Desenho do estudo explorer7 (89).....	38
<b>Figura 7.</b> Fluxograma de pacientes do estudo explorer7. ....	39
<b>Figura 8.</b> Mudanças da linha de base nos escores do 36-Item Short-Form Health Survey, Version 2 (SF-36v2), depois de 24 semanas.....	42
<b>Figura 9.</b> Qualidade de vida relacionada à saúde de acordo com o instrumento Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) no estudo explorer7.....	44
<b>Figura 10.</b> Impacto do tratamento medido com o instrumento Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) em pacientes do estudo explorer7.....	45
<b>Figura 11.</b> Preferências de tratamento relatadas pelos pacientes do explorer7 avaliadas por meio do Haemophilia Patient Preference Questionnaire (H-PPQ). ....	46
<b>Figura 12.</b> Avaliação do risco de viés do estudo explorer7 de acordo com a ferramenta Risk of Bias.....	47
<b>Figura 13.</b> Estrutura do modelo de estados de transição.....	50
<b>Figura 14.</b> Análise de sensibilidade determinística. ....	56
<b>Figura 15.</b> Análise de sensibilidade probabilística. ....	56

## Resumo executivo

**Demandante:** Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Tecnologia:** Concizumabe (Alhemo®).

**Indicação:** Tratamento profilático de longa duração contra sangramentos em pacientes com hemofilia B moderada a grave com inibidores com idade a partir de 12 anos.

**Contexto:** A hemofilia B é uma coagulopatia genética rara caracterizada por um distúrbio hemorrágico crônico devido à deficiência total ou parcial do fator IX de coagulação (FIX). Corresponde a aproximadamente 20% dos casos de hemofilia e, por se tratar de uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, afeta majoritariamente homens. A hemofilia B causa um impacto negativo importante sobre a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes devido à ocorrência de hemorragias espontâneas e recorrentes frequentes que, sem tratamento adequado, levam à artropatia hemofílica, deformidades e outras complicações de longo prazo. A prevenção e controle dos sangramentos é o principal objetivo do tratamento da hemofilia e baseia-se na reposição endovenosa do concentrado do FIX deficiente, chamada terapia de reposição. No entanto, esta terapia pode levar ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores infundidos. A presença de anticorpos neutralizantes é uma das complicações mais graves e desafiadoras da hemofilia, pois os inibidores inativam parcial ou completamente as proteínas do FIX infundidas, prejudicando sua eficácia clínica e tornando o controle dos sangramentos muito mais difícil do que naqueles pacientes sem inibidores. Pacientes com inibidores enfrentam uma carga de doença significativamente maior em comparação aos pacientes sem inibidores, com maiores taxa de sangramento, maior frequência de hemartroses e hospitalizações e, conseqüentemente, maior impacto econômico. De acordo com dados do Ministério da Saúde, existiam no Brasil 2.339 casos de hemofilia B, dos quais 2,3% apresentavam inibidores. Para pacientes com hemofilia B com inibidores, a terapia de indução de imunotolerância (IIT) tem o objetivo de eliminar os anticorpos contra o fator IX, permitindo que o paciente volte a responder ao tratamento com concentrado de fator. No entanto, a realização de IIT apresenta riscos e por tratar-se de casos raros, não se sabe seu índice de sucesso. Assim, a IIT nesses casos deve ser considerada com cautela, sobretudo devido à possibilidade de reação alérgica e síndrome nefrótica durante a IIT. Existe a necessidade de esquema específico de dessensibilização, que deve ser orientado e conduzido por profissional competente e com experiência em IIT nessa situação especial. O uso profilático de longo prazo de agentes de *bypass*, por sua vez, não é recomendado rotineiramente devido a sua eficácia limitada na prevenção de hemorragias, elevando o custo do tratamento. Neste contexto, existe uma importante necessidade não atendida no SUS por tratamentos profiláticos seguros, eficazes e custo-efetivos que possam ser utilizados a longo prazo, e que sejam capazes de reduzir a carga da doença em pacientes com hemofilia B com inibidores. Estes tratamentos poderiam evitar desfechos clínicos negativos crônicos da doença, e contribuir para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, além de mitigar o ônus econômico da doença. Este é o caso do concizumabe (Alhemo®), indicado para profilaxia de rotina de sangramentos em pacientes

com hemofilia A (deficiência do fator VIII congênita) com inibidores do FVIII maior ou igual a 12 anos de idade; ou hemofilia B (deficiência do fator IX congênita) com inibidores do FIX maior ou igual a 12 anos de idade. Concizumabe é um anticorpo monoclonal que atua especificamente como modulador da coagulação sanguínea, promovendo hemostasia contínua por meio da inibição do inibidor da via do fator tecidual (TFPI). O TFPI (do inglês, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) é um inibidor do fator Xa (FXa). A ligação do concizumabe ao TFPI impede a inibição do FXa pelo TFPI. O aumento da atividade do FXa prolonga a fase de iniciação da coagulação e permite a geração de trombina suficiente para uma hemostasia eficaz, desencadeando a ativação da via comum da coagulação, formando assim uma rede que estabiliza os coágulos sanguíneos e ajudando a controlar hemorragias. Essa nova tecnologia age independentemente do FVIII e FIX e sua eficácia não é impactada pela presença de inibidores. O concizumabe se destaca como o primeiro agente terapêutico para hemofilia B com inibidor que pode ser administrado por via subcutânea. Essa forma de administração permite infusões diárias através de dispositivos tipo caneta, conferindo uma portabilidade significativa e representando uma vantagem substancial em comparação com a profilaxia tradicional. A complexidade e o inconveniente dos regimes de administração intravenosa frequentemente constituem barreiras à adesão ao tratamento, e o concizumabe aborda essa questão de maneira eficaz. Estudos recentes têm demonstrado sua eficácia na redução da frequência de episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia B, especialmente aqueles com inibidores, solidificando seu papel como uma alternativa valiosa às terapias tradicionais. Assim, a combinação de um mecanismo de ação efetivo e uma administração simplificada torna o concizumabe um agente promissor na gestão da hemofilia B.

Importante considerar que no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a única opção terapêutica disponível para esses pacientes é a administração de fator IX, seja na forma recombinante ou plasmática. Para aqueles que desenvolvem inibidores, não existem intervenções terapêuticas específicas disponíveis, limitando o manejo ao uso de agentes de bypass, que são empregados durante episódios hemorrágicos

**Objetivo:** O objetivo deste dossiê é apresentar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do concizumabe para o tratamento profilático de rotina de sangramentos em pacientes com idade maior ou igual a 12 anos portadores de hemofilia B com inibidores e apresentar estudos econômicos sobre a incorporação da nova tecnologia no SUS.

**Evidências clínicas:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura visando identificar estudos que avaliaram a eficácia e segurança do concizumabe no tratamento profilático de pacientes com hemofilia B e inibidores. A revisão da literatura é, portanto, fundamental para elucidar as alternativas terapêuticas disponíveis e suas respectivas implicações no manejo da hemofilia B e inibidores. Para isso, foi realizada busca estruturada nas bases de dados bibliográficas Medline via Pubmed, Embase e Cochrane Library. Foi

identificado o ensaio o clínico randomizado de fase III (explorer7) multicêntrico, aberto que avaliou a eficácia e segurança do concizumabe em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores. O estudo incluiu 133 participantes, dos quais 53 apresentavam hemofilia B com inibidores, representando uma das maiores coortes já analisadas prospectivamente com esta condição rara e de difícil manejo clínico. De acordo com os resultados deste estudo, a taxa de sangramentos no grupo tratado com concizumabe é 86% menor do que no grupo sem profilaxia em pacientes com hemofilia A e B com inibidores. Os pacientes que receberam concizumabe apresentaram uma taxa anualizada de sangramento (ABR) média estimada de 1,7 episódios, em comparação com 11,8 episódios no grupo sem profilaxia ( $P < 0,001$ ). A mediana da ABR entre pacientes que receberam concizumabe foi zero (0), enquanto no grupo sem profilaxia foi 9,8. Observou-se maior proporção de pacientes sem sangramento (63,6% dos pacientes no grupo com concizumabe não apresentaram sangramentos tratados durante o estudo, comparado a 10,5% no grupo sem profilaxia) e redução em tipos específicos de sangramento, como sangramentos espontâneos (1,3 vs 9,4 episódios anuais), sangramentos articulares (1,4 vs 9,1 episódios anuais), sangramentos em articulações-alvo (0,1 vs 1,1 episódios anuais). O perfil de segurança foi considerado favorável, sem registro de eventos trombóticos relacionados ao uso do medicamento, mesmo em uma população com histórico de resposta imunológica adversa a terapias anteriores. Pacientes que receberam concizumabe relataram melhorias em domínios como saúde geral, vitalidade, aspectos emocionais e saúde mental, em comparação com aqueles que não receberam profilaxia. A maioria dos pacientes expressou preferência por concizumabe em relação aos tratamentos anteriores, destacando benefícios como menor frequência de sangramentos, menor carga de tratamento e administração subcutânea menos dolorosa. Os dados do estudo explorer7 demonstram que o concizumabe oferece uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes com hemofilia B com inibidores, uma população com necessidades clínicas historicamente não atendidas. A significativa redução nos episódios de sangramento, aliada a melhorias na qualidade de vida e um perfil de segurança favorável, reforçam o potencial do concizumabe como uma alternativa profilática inovadora para esta população.

**Evidências econômicas:** A análise econômica concluiu que o concizumabe é uma tecnologia dominante, mais efetiva e de menor custo, frente ao tratamento sob demanda, reduz o número de sangramentos ao longo da vida dos pacientes e, conseqüentemente, os efeitos negativos destes episódios. A análise de impacto orçamentário estimou uma média de 55 pacientes com hemofilia B e inibidores tratados por ano. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultante da incorporação do concizumabe foi estimado como uma **economia de recursos de cerca de R\$ 183 milhões**.

**Considerações finais:** A hemofilia B com inibidores representa um desafio clínico significativo, especialmente pela ausência de terapias profiláticas eficazes disponíveis no SUS. Os tratamentos atuais são limitados, de difícil administração e com alto custo associado ao controle de sangramentos recorrentes e suas complicações. A incorporação do concizumabe, uma terapia subcutânea não baseada em fator, representa uma inovação no manejo desses pacientes, promovendo controle efetivo dos sangramentos, melhora da qualidade de vida e redução das complicações clínicas. O uso de concizumabe no SUS traria uma solução eficaz, segura e sustentável, promovendo equidade no acesso ao tratamento profilático e melhorando os desfechos clínicos em uma população historicamente desassistida. Pacientes com hemofilia B com inibidores enfrentam uma lacuna terapêutica crítica no SUS, sem acesso a tratamentos profiláticos eficazes e com baixa resposta à indução de tolerância imunológica, frequentemente associada a risco de eventos adversos graves, como síndrome nefrótica. Os esquemas de tratamento sob demanda estão associados a alta taxa de sangramentos e comprometimento funcional. Concizumabe surge como uma alternativa capaz de atender a essa necessidade não suprida, oferecendo uma profilaxia segura, subcutânea e de fácil adesão, com evidências robustas de eficácia na redução de sangramentos, conforme demonstrado no estudo clínico explorer7. A profilaxia com concizumabe tem o potencial de reduzir significativamente os custos relacionados à hospitalização, controle de sangramentos agudos, sequelas articulares e uso de agentes de bypass. Ao prevenir sangramentos de forma efetiva e contínua, concizumabe pode reduzir a utilização de recursos de alto custo e evitar complicações que demandam internações prolongadas e reabilitação. A via de administração subcutânea também reduz custos logísticos e de infusão. Assim, a incorporação da tecnologia ao SUS pode contribuir para a sustentabilidade do sistema de saúde, ao mesmo tempo em que promove maior equidade no tratamento da hemofilia B com inibidores.

## 1 Introdução

### 1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Hemofilia B

A hemofilia B é uma coagulopatia genética rara caracterizada por um distúrbio hemorrágico crônico devido à deficiência total ou parcial do fator IX de coagulação (FIX) (1,2). É o tipo menos frequente de hemofilia, correspondendo a aproximadamente 20% dos casos (3). Trata-se de uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X e, portanto, afeta predominantemente os homens. Geralmente, ocorre devido à herança de uma variante patogênica do gene *F9*, porém aproximadamente 30% dos casos surgem após mutações genéticas espontâneas em pessoas sem histórico familiar anterior (4,5). Esses casos são

denominados esporádicos, podendo ocorrer em apenas um membro de uma família ou em irmãos sem história familiar. Filhas de homens com hemofilia são portadoras obrigatórias.

Apesar de raros, também existem casos de hemofilia entre mulheres. Isso ocorre quando mulheres portadoras de um cromossomo X afetado, ou seja, portadoras da doença, se unem a homens com hemofilia. A anormalidade do cromossomo X acarreta níveis variáveis dos fatores de coagulação, o que pode levar à ocorrência de sintomas da doença, como sangramentos anormais (4,5). Em mulheres, além da heterozigose para a variante patogênica dos fatores de coagulação, fatores epigenéticos também podem levar à redução dos níveis séricos dos fatores de coagulação (6–8).

A hemofilia B se manifesta como sangramentos após traumas leves ou sangramentos espontâneos que podem variar de acordo com a gravidade da doença. Pacientes com hemofilia leve (níveis séricos de FIX entre 5 e 40 IU/dL ou entre 5 e 40% do normal) costumam sangrar apenas após traumas significativos ou cirurgias, sendo o sangramento espontâneo raro. Nestes pacientes, o diagnóstico é frequentemente incidental ou em testes laboratoriais de rotina pré-cirúrgica (9). Na hemofilia moderada (níveis séricos de FXI entre 1 e 5 IU/dL ou entre 1 e 5% do normal), o sangramento geralmente ocorre após traumas, procedimentos dentários ou cirurgias, e pode haver hemorragias articulares recorrentes em até 25% dos casos (9). Já na hemofilia grave (níveis séricos de FIX < 1 IU/dL ou < 1% do normal), os sangramentos frequentemente são espontâneos e costumam se manifestar nos primeiros meses de vida. Nos casos de hemofilia grave, os pacientes podem apresentar sangramentos internos que afetam múltiplos órgãos e articulações, principalmente joelhos, cotovelos e tornozelos (9,10).

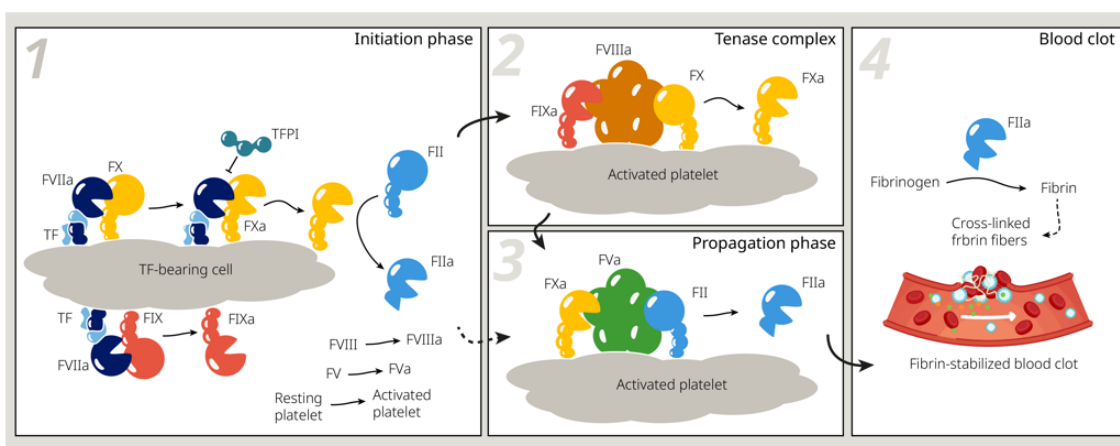
De acordo com estimativas da *World Federation of Hemophilia* (WFH), a prevalência estimada da hemofilia B é 3,8 casos a cada 100.000 homens (11). O Brasil ocupa o quarto lugar em número absoluto de casos de hemofilias dentre os 125 países que reportam dados para WFH (11). Segundo dados do Sistema Hemovida Web Coagulopatias, há 13.618 pessoas com hemofilia no Brasil, dos quais 2.234 são casos de hemofilia B (12). Destes, 97,5% são do sexo masculino e 19,9% tinham idade menor que 14 anos. Cerca de 35% dos pacientes brasileiros com hemofilia B apresentam doença grave.

## 1.2 Aspectos patofisiológicos

A hemostasia compreende um sistema altamente complexo que equilibra os processos pro coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos que funcionam em conjunto para manter a fluidez do sangue no sistema vascular enquanto também limitam a hemorragia, iniciando a formação rápida de coágulos em resposta a danos vasculares (2). No entanto, pacientes com hemofilia não possuem a capacidade de manter uma hemostasia normal.

O processo de coagulação é caracterizado pela ativação sequencial de três proteases dependentes de vitamina K (os fatores VII, IX e X) e seus complexos de cofatores (fator tecidual, fator VIII e fator V),

ocorrendo em três estágios sobrepostos – iniciação, amplificação e propagação – que resultam em um pico de geração de trombina como resumido na Figura 1 (13–15). Isso leva à clivagem do fibrinopeptídeo A do fibrinogênio, resultando na polimerização de moléculas de fibrina solúvel em fios de fibrina, e na formação de uma matriz de fibrina insolúvel. O FIX desempenha papel essencial no processo de coagulação e, por isso, em pacientes com hemofilia B, a deficiência do FIX compromete a via intrínseca da coagulação, levando a um desequilíbrio hemostático, tornando o sistema incapaz de suportar a formação contínua de coágulos (13).



A fase de iniciação ocorre em células portadoras de fator tecidual (TF), geralmente localizadas fora da vasculatura (por exemplo, fibroblastos), quando a lesão as expõe ao sangue em fluxo, levando à ligação rápida do FVIIa circulante ao TF exposto. Isso resulta na liberação de uma pequena quantidade de FIIa (trombina) e na ativação de plaquetas que vazaram da vasculatura no local da lesão, ativando FV, FVIII e FXI. As diversas enzimas nas plaquetas ativadas se juntam na membrana procoagulante da plaqueta ativada para formar o complexo tenase intrínseco (FIXa-FVIIIa), resultando na geração rápida de FXa na superfície da plaqueta. A fase de propagação envolve a liberação de trombina ativada e um pico de geração de trombina diretamente na plaqueta, levando à formação de um coágulo sanguíneo. Fonte: Adaptado de Hilden et al, 2012 (16).

**Figura 1.** Processo de coagulação sanguínea

### 1.3 Hemofilia B com inibidores

O tratamento da hemofilia baseia-se na reposição endovenosa do concentrado do fator deficiente, chamado de terapia de reposição. No entanto, a terapia de reposição pode levar ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores infundidos (17). A presença de anticorpos neutralizantes anti-FIX (inibidores) contra o fator de coagulação exógeno é uma das complicações mais graves e desafiadoras da hemofilia, ocorrendo em 1,5% a 3% das pessoas com hemofilia B (18). O desenvolvimento de inibidores na hemofilia B está associado a mutações específicas, como grandes

deleções no gene do fator IX. Esses pacientes apresentam maior risco de reações alérgicas e anafilaxia, além de menor sucesso na indução de tolerância imunológica (17).

Os inibidores contra fatores de coagulação tendem a surgir nas fases iniciais do tratamento de pacientes com hemofilia, geralmente após 50-150 exposições ao fator deficiente infundido (18). Sua formação ocorre quando o sistema imunológico reconhece o fator exógeno (concentrado de fator IX derivado do plasma humano) como antígeno, promovendo uma resposta mediada por linfócitos T com subsequente produção de anticorpos neutralizantes majoritariamente imunoglobulina G (IgG) policlonal (19,20). Como resultado, a morbidade é consideravelmente maior em pacientes com hemofilia com inibidores comparativamente a pacientes sem inibidores (21–23).

O diagnóstico precoce e preciso da presença de inibidores em pacientes com hemofilia é fundamental para a definição de uma estratégia terapêutica eficaz. Aproximadamente 50% dos casos são identificados por meio de triagens sistemáticas realizadas em centros especializados, enquanto os demais são diagnosticados tardiamente, geralmente após a falha clínica da terapia de reposição, notadamente em pacientes refratários ao tratamento convencional. As diretrizes da *World Federation of Hemophilia* (WFH) e do *European Haemophilia Consortium* (EHC) recomendam um protocolo rigoroso de monitoramento sorológico periódico para detecção precoce de inibidores, com ênfase nos primeiros 50 dias de exposição ao fator deficiente - reconhecidos como o período de maior risco imunogênico (22,24).

O ensaio Bethesda, na sua versão modificada de Nijmegen, é considerado o método padrão-ouro para a detecção e quantificação de inibidores contra fatores de coagulação (25). De acordo com a *World Federation of Hemophilia* (WFH), um título igual ou superior a 0,3 unidades Bethesda (BU) é considerado positivo para inibidores do fator IX (20,22). Os inibidores são classificados conforme o título em alto ( $\geq 5$  BU/mL) ou baixo ( $< 5$  BU/mL), com base na concentração de anticorpos circulantes. Em termos funcionais, os inibidores de alto título apresentam maior capacidade neutralizante contra os concentrados de fator exógeno, enquanto os de baixo título exercem efeito inibitório mais brando e de ação mais lenta (22,25).

Os inibidores contra fatores de coagulação podem ser classificados de acordo com a resposta anamnésica observada após reexposição ao fator infundido. Inibidores de alta resposta imunológica apresentam rápida elevação dos títulos (geralmente em 3 a 5 dias), mesmo após um longo período sem exposição, indicando persistência e memória imunológica. Esses pacientes tendem a ter resposta mais intensa e sustentada à provocação antigênica. Em contraste, inibidores de baixa resposta elevam-se lentamente após reexposição ao fator, são geralmente transitórios e demonstram menor capacidade neutralizante (22,26). Esta classificação é amplamente reconhecida nas diretrizes da *World Federation of Hemophilia* que orienta o monitoramento rigoroso desses pacientes e o ajuste da conduta terapêutica conforme o perfil de resposta imunológica apresentado (26).

O desenvolvimento de inibidores ocorre com mais frequência em pessoas com hemofilia grave do que naquelas com doença moderada ou leve (22–24). Um estudo que analisou dados de 3.785 pessoas do sexo masculino com hemofilia B registrados no *Universal Data Collection* (UDC) entre 1998 e 2011 nos Estados Unidos, constatou que a prevalência de inibidores estava significativamente associada à gravidade da doença, com um *odds ratio* (OR) de presença de inibidores em pacientes com hemofilia B grave igual a 13,1 (IC95% 6,2 a 27,7) (27). O risco de adquirir inibidores pode ser determinado por fatores genéticos, em especial o tipo de mutação associada à hemofilia (22,28). Outros fatores genéticos incluem histórico familiar de inibidores, ascendência afro-americano ou hispânica e polimorfismos em genes reguladores do sistema imunológico (29–31). Os fatores de risco ambientais não são totalmente compreendidos, porém há evidências de que a intensidade do uso de fator em pacientes não tratados anteriormente (por exemplo, terapia de reposição de alta intensidade para um sangramento precoce grave ou durante a cirurgia) e o tipo de produto de fator usado (plasmático ou recombinante) também podem desempenhar um papel causador (22,24).

Estudos realizados no Brasil indicam que diversos fatores clínicos e terapêuticos estão associados à formação de inibidores ao longo da vida em pacientes com hemofilia, incluindo idade avançada, fenótipo grave da doença, exposição prévia a crioprecipitado e/ou plasma fresco congelado, bem como a positividade sorológica para infecções virais como HCV, HBV, HIV e sífilis. A utilização exclusiva de concentrados de fator de coagulação inativados por métodos virais foi associada a menor incidência de inibidores, sugerindo um possível papel protetor (32).

Um aspecto clínico crítico nos pacientes com hemofilia B com inibidores é o risco aumentado de reações adversas graves, especialmente choque anafilático, frequentemente observadas após exposições iniciais ao fator IX. Essa condição imunológica também está associada a complicações renais graves, como a síndrome nefrótica induzida por imunocomplexos, particularmente em pacientes submetidos a regimes de indução de tolerância imunológica (ITI), estratégia com eficácia limitada e maior taxa de falhas na hemofilia B em comparação à hemofilia A (32).

## **1.4 Impactos clínicos da hemofilia**

### **1.4.1 Episódios de sangramento**

As hemofilias são distúrbios hemorrágicos hereditários caracterizados por sangramentos espontâneos ou provocados, de duração prolongada, especialmente após traumas mínimos ou

procedimentos invasivos, como cirurgias ou extrações dentárias (33). A gravidade e a frequência dos episódios hemorrágicos correlacionam-se diretamente com o nível residual de fator IX plasmático. Pacientes com hemofilia B grave frequentemente apresentam sangramentos recorrentes em articulações (hemartroses), músculos e órgãos profundos, mesmo na ausência de trauma evidente. Já indivíduos com hemofilia moderada tendem a sangrar após lesões menores, enquanto aqueles com forma leve geralmente manifestam sangramento apenas após traumas significativos ou procedimentos cirúrgicos (34). Em muitos casos, a hemofilia leve só é diagnosticada tardiamente, quando ocorre sangramento inesperado e persistente após intervenções comuns, como extrações dentárias, lesões musculoesqueléticas ou cirurgias (27). O reconhecimento precoce do fenótipo hemorrágico é fundamental para reduzir complicações, como dano articular irreversível, e deve ser parte da abordagem multidisciplinar recomendada nos centros de tratamento de hemofilia (3).

Pacientes com hemofilia B grave e moderada apresentam episódios hemorrágicos frequentes, mesmo com terapia profilática, especialmente nos casos em que não há regime individualizado ou adesão adequada ao tratamento (35,36). As hemartroses — sangramentos articulares — representam o fenótipo clássico da doença grave e são responsáveis por aproximadamente 70 a 80% dos episódios de sangramento, sendo consideradas as principais causadoras de morbidade musculoesquelética a longo prazo (34,35).

O início da hemorragia articular é frequentemente precedido por sintomas prodrômicos relatados pelos próprios pacientes como “aura”, envolvendo sensação de pressão, formigamento ou calor local. Se não tratadas de forma precoce, essas hemorragias levam à sinovite crônica, limitação funcional progressiva e artropatia hemofílica irreversível. Além das articulações, cerca de 10 a 20% dos sangramentos ocorrem em músculos, especialmente nos grupos musculares profundos, como ílio-psoas, panturrilha e antebraço, com risco de compressão de estruturas neurovasculares.

Sangramentos em mucosas (trato gastrointestinal, urinário, nasofaringe e orofaringe) também são observados e podem ser graves. Hemorragias no sistema nervoso central, embora raras (<5% dos casos), são emergências médicas com risco elevado de morbimortalidade. Episódios hemorrágicos em regiões como pescoço e garganta, mesmo quando secundários a trauma ou esforço físico intenso (ex.: tosse), podem resultar em obstrução de vias aéreas, exigindo intervenção imediata (3,35).

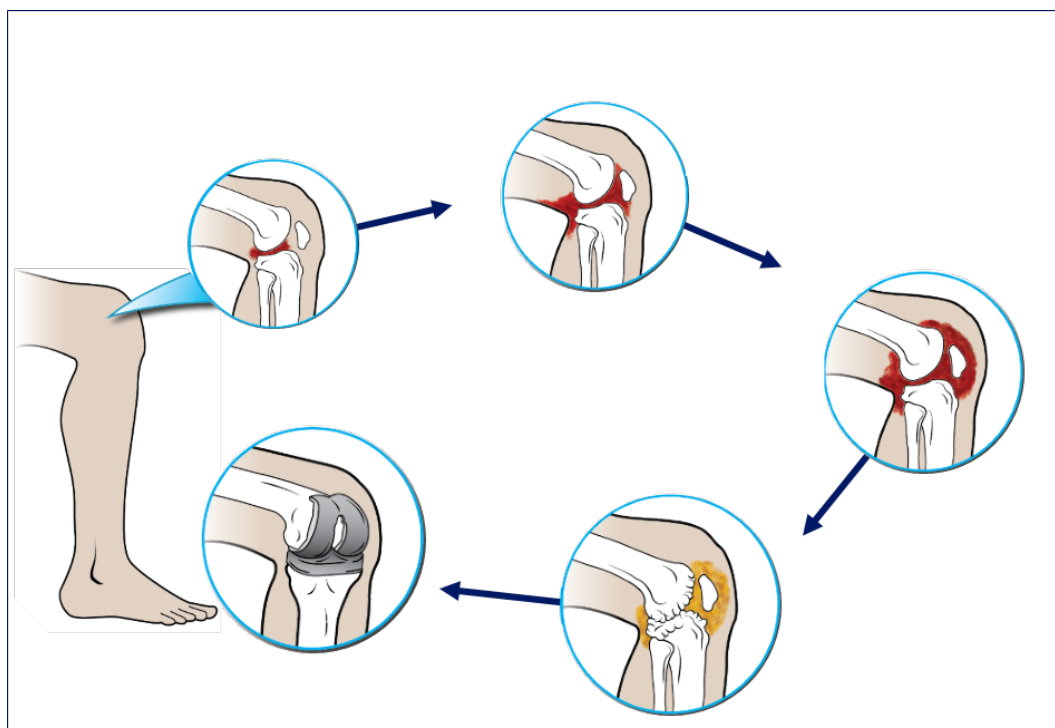
Estudos comparativos entre regimes profiláticos e sob demanda com fator IX recombinante (nonacog alfa) demonstram que a profilaxia contínua reduz significativamente a taxa anualizada de sangramentos, previne lesões articulares e melhora a qualidade de vida, especialmente quando iniciada precocemente e mantida a longo prazo (37).

Na ausência de profilaxia eficaz, episódios recorrentes de hemartrose desencadeiam uma cascata inflamatória crônica que compromete progressivamente a membrana sinovial, a cartilagem articular e o osso subcondral, culminando no desenvolvimento de artropatia hemofílica. Esse processo é a principal causa de morbidade entre pessoas com hemofilia e associa-se a dor persistente, limitação funcional, redução da qualidade de vida e aumento do risco de complicações ortopédicas ao longo prazo.

A fisiopatologia da artropatia hemofílica compreende múltiplas fases. Inicialmente, o acúmulo intra-articular de sangue leva a sinovite aguda, caracterizada por edema, dor e limitação de movimento. Repetidos episódios hemorrágicos ultrapassam a capacidade da membrana sinovial de reabsorver o sangue, resultando em sobrecarga de ferro, deposição de hemossiderina e liberação de mediadores inflamatórios, que perpetuam a inflamação crônica. Essa sinovite proliferativa promove erosão da cartilagem, fibrose capsular e alterações degenerativas da articulação, frequentemente evoluindo para sinovite crônica e, em estágios avançados, para osteoartrite hemofílica.

Evidências recentes indicam que, mesmo sob esquemas de profilaxia contínua com concentrados de fator ou terapias não baseadas em fator, alguns pacientes continuam a apresentar micro sangramentos articulares subclínicos. Esses episódios, embora assintomáticos, são suficientes para desencadear inflamação sinovial e danos articulares progressivos, detectáveis apenas por métodos de imagem sensíveis, como a ressonância magnética. A persistência desses sangramentos microscópicos, mesmo em pacientes considerados bem controlados clinicamente, reforça a necessidade urgente por terapias profiláticas mais eficazes, capazes de eliminar ou reduzir de forma mais robusta os sangramentos subclínicos e preservar a integridade articular a longo prazo. Além disso, evidencia-se a importância de um monitoramento precoce e contínuo da saúde articular, utilizando ferramentas de imagem avançadas, com o objetivo de evitar a progressão silenciosa da artropatia hemofílica.

O desenvolvimento da artropatia envolve vários estágios clínicos (Figura 2). Inicialmente, a hemartrose causa inchaço e rigidez nas articulações, que podem causar dor aguda ou crônica. O sangramento contínuo faz com que a capacidade da sinóvia de reabsorver o sangue na articulação seja sobrecarregada, levando à inflamação (sinovite) e à subsequente erosão da superfície articular (2,34). A fibrose progressiva da sinóvia e da cápsula leva a mais inchaço, mobilidade prejudicada e perda da função motora. Os pacientes também podem desenvolver sinovite crônica (2,34) e, à medida que a doença articular progride, ocorrem dano à cartilagem e remodelação óssea, levando à destruição da articulação e à artrite degenerativa, e, em alguns casos, necessidade de cirurgia (2,34).



Fonte: Adaptado de Carcao *et al.*, 2015 (38) e Gringeri *et al.*, 2014 (39).

**Figura 2.** Impacto de longo prazo dos sangramentos articulares.

### ***Articulações-alvo***

Articulações-alvo são classificadas como aquelas em que ocorrem três ou mais episódios de hemartrose espontânea em um intervalo de seis meses consecutivos, conforme critérios da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) (35). Essas articulações representam locais de maior vulnerabilidade à instalação de sinovite crônica, sendo marcadores clínicos precoces da progressão para artropatia hemofílica. São uma das principais causas de comprometimento funcional musculoesquelético em pessoas com hemofilia e estão associadas a dor, limitação de movimento e necessidade de intervenções cirúrgicas ortopédicas.

Estudos indicam que até 54% dos pacientes com hemofilia B desenvolvem ao menos uma articulação-alvo ao longo da vida (40). Em uma pesquisa multicêntrica realizada com 714 indivíduos com hemofilia na Europa, todos com pelo menos uma articulação-alvo, observou-se que 70% desses pacientes evoluíram com indicação para tratamento ortopédico, incluindo sinovectomia (química ou cirúrgica), artroscopia (especialmente em articulações como tornozelo e cotovelo), osteotomia para correção de deformidades e, em casos mais avançados, artroplastia (41). Essas abordagens visam preservar a função articular, controlar a dor e reduzir a progressão da artropatia degenerativa.

### 1.4.3 Comorbidades e mortalidade associadas à hemofilia

Com os avanços dos tratamentos para hemofilia, observou-se um aumento da expectativa de vida dos pacientes e, com isso, maior prevalência de comorbidades como doenças cardiovasculares, metabólicas, renais e câncer (3,42). Em um estudo realizado no Canadá, foi observada maior prevalência de algumas comorbidades em comparação com controles não hemofílicos, como diabetes (24% vs. 6%), hipertensão (29% vs. 18%), doença cardíaca (18% vs. 9%) e artrite (24% vs. 12%) (43). Em outro estudo realizado em Taiwan, a prevalência combinada de sobrepeso e obesidade foi maior em homens com hemofilia em comparação com a população em geral na maioria das faixas etárias (44).

Uma revisão de escopo sobre a hemofilia no Brasil, publicada em 2024 (32) relata que os sintomas e complicações mais frequentes incluem dor, hemartrose e artropatia (45,6% dos pacientes com hemofilia B apresentaram pelo menos uma articulação afetada) (32). Problemas relacionados às articulações corresponderam a 89% das comorbidades associadas à hemofilia, além de hemorragias, incluindo hemorragia intracraniana.

Embora a expectativa de vida de indivíduos com hemofilia tenha aumentado nas últimas décadas, a mortalidade nesse grupo permanece mais elevada em comparação com a população sem hemofilia. Uma revisão sistemática recente sobre mortalidade (45) revelou que pessoas com hemofilia apresentam um risco incrementado de óbito em relação à população geral, sendo a mortalidade intimamente correlacionada à gravidade da condição e à idade do paciente. As causas de morte mostraram variabilidade conforme as características populacionais, o país de origem e o período de observação; no entanto, infecções por HIV e hepatite B e C, bem como doença hepática, foram predominantes.

Um estudo no Reino Unido (46) investigou a mortalidade de indivíduos com hemofilia (excluindo aqueles com infecção por HIV) ao longo de 20 anos, evidenciando que as taxas de mortalidade por todas as causas foram 2,7 vezes superiores em pessoas com hemofilia severa ( $p < 0,001$ ) e 1,2 vezes superiores em casos de hemofilia moderada/leve ( $p < 0,001$ ), em comparação com homens da população geral. A expectativa média de vida foi de 63 anos para aqueles com hemofilia grave e 75 anos para casos moderados/levemente afetados, ante 78 anos para a população geral.

No contexto brasileiro, entre 1999 e 2016, foram registradas 927 mortes atribuídas a hemofilia em homens, sendo 418 (45,1%) com hemofilia como causa primária do óbito e 509 (54,9%) como causa secundária. Entre os pacientes cuja hemofilia foi identificada como causa básica de morte, 52,6% dos falecimentos foram devido a hemorragias, metade das quais intracranianas. Doenças infecciosas e parasitárias contribuíram para 40,5% das mortes onde a hemofilia foi uma causa associada, destacando-se as infecções pelo vírus HIV. Outras causas incluíram hepatites virais, doenças cardiovasculares e neoplasias. Aproximadamente 50% dessas mortes ocorreram antes dos 41 anos de idade, com a média de idade ao

óbito sendo 38,9 anos ( $\pm 21,8$ ) (47). Dados do Sistema de Mortalidade do SUS (48) indicaram que a taxa de mortalidade entre homens com hemofilia é 13% superior à média masculina da população geral.

#### 1.4.4 Impacto da hemofilia com inibidores

A presença de inibidores é um grande desafio no controle do sangramento em pessoas com hemofilia e está associada a um aumento significativo da morbidade em comparação à hemofilia sem inibidores. No estudo europeu CHESS (21), observou-se que as pessoas com inibidores enfrentam uma carga de doença significativamente maior em comparação com os pacientes sem inibidores, incluindo mais do que o dobro da média de taxa de sangramento anualizada (8,3 vs. 3,7;  $p < 0,0001$ ) e do número de sangramentos articulares (2,2 vs. 1,0;  $p < 0,0001$ ), hospitalizações mais frequentes relacionadas à hemofilia e aos sangramentos (1,8 vs. 0,6 e 1,9 vs. 0,8, respectivamente,  $p < 0,001$ ) e mais visitas ambulatoriais (22,1 vs. 11,5,  $p < 0,001$ ). Da mesma forma, uma proporção significativamente maior de pessoas com inibidores apresentou dor grave/moderada que exigiu tratamento com medicamentos (53,5% vs. 32,8%,  $p = 0,01$ ) (21).

A prevalência de artroplastias é significativamente maior em pacientes com inibidores em comparação aos indivíduos sem inibidores, em razão das dificuldades associadas à prevenção de hemorragias articulares nessa população (23). Adicionalmente, a qualidade de vida relacionada à saúde é drasticamente comprometida em indivíduos com hemofilia que apresentam inibidores, com alguns pacientes relatando que a carga da doença é percebida como pior do que a morte (21). Um estudo europeu revelou que pacientes com hemofilia e inibidores relataram de forma desproporcional mais dificuldades em mobilidade (75% versus 33%;  $p < 0,001$ ), dor (72% versus 49%) e limitações em atividades diárias (50% versus 28%;  $p = 0,035$ ) em comparação com aqueles sem inibidores. Além disso, essa população se ausentou de atividades acadêmicas e profissionais com maior frequência, apresentando uma média de 35,5 dias de falta, em comparação a 11,6 dias observados em pacientes sem inibidores (23).

A hemofilia B com inibidor representa uma das formas mais graves e desafiadoras entre as coagulopatias hereditárias, caracterizando-se por risco acentuado de mortalidade, especialmente por hemorragias graves, como as intracranianas. Embora os dados específicos sobre mortalidade em pacientes com hemofilia B com inibidores sejam escassos, evidências de estudos em hemofilia A sugerem a gravidade do quadro: em uma coorte de 7.386 pacientes com hemofilia A grave nos Estados Unidos, a presença de inibidores esteve associada a um aumento de 70% no risco de morte em comparação com aqueles sem inibidores (OR ajustado 1,7; IC95%: 1,2–2,5;  $p < 0,01$ ), sendo as causas hemorrágicas responsáveis por 42% dos óbitos nesse grupo, frente a 12% entre os demais. Em paralelo, dados populacionais do Reino Unido indicam que, mesmo entre pacientes com hemofilia B grave sem inibidores, a mortalidade por todas as causas já é significativamente elevada — 2,69 vezes maior do que na população geral — com expectativa de

vida mediana reduzida para 63 anos (46). Dentre os óbitos atribuídos a sangramentos nesse grupo, cerca de um terço ocorreu em indivíduos com inibidores, o que reforça a associação entre a presença de inibidores, maior gravidade clínica e pior prognóstico. Importante destacar que o estudo não encontrou diferença significativa na mortalidade por sangramento entre hemofilia A e B, o que contraria a percepção de menor gravidade clínica da hemofilia B e reforça a necessidade de abordagens terapêuticas igualmente robustas para ambos os tipos (46).

Para além da mortalidade, os pacientes com hemofilia B com inibidor enfrentam limitações severas na qualidade de vida, devido à dor crônica, artropatia precoce e restrições funcionais progressivas. A necessidade de tratamento com agentes de bypass, em substituição à reposição direta do fator IX, compromete a previsibilidade terapêutica e torna o manejo mais complexo (CONITEC, 2024). Nesse contexto, a hemofilia B com inibidor permanece como um dos maiores desafios clínicos e terapêuticos no campo das doenças hemorrágicas hereditárias.

## 1.5 Impacto econômico da hemofilia

As hemofilias impõem um ônus financeiro significativo aos sistemas de saúde e à sociedade, em que os custos diretos representam mais de 85% dos custos totais e os indiretos cerca de 5-10% (49–52). No Brasil, um estudo que analisou os custos diretos do tratamento de pacientes com hemofilia B no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, Minas Gerais, no período de 2011 até 2015 (53) estimou que o custo anual médio por paciente com hemofilia B foi de R\$ 47.578,75, variando de acordo com a gravidade da doença (Tabela 1).

**Tabela 1.** Custos médios anuais do tratamento da hemofilia B no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, Minas Gerais, entre 2011 e 2015.

Gravidade	Varição dos custos anuais entre 2011 e 2015
Hemofilia B – grave	R\$ 49.566,90 a R\$ 119.515,67
Hemofilia B – moderada	R\$ 25.096,96 a R\$ 42.345,22
Hemofilia B – leve	R\$ 7.65 6,63 a R\$ 4.632,64

Fonte: adaptado de Ferreira 2020 (53).

O desenvolvimento de inibidores aumenta substancialmente a carga socioeconômica das hemofilias (23,54). Uma revisão sistemática da literatura encontrou que os custos diretos relacionados às hemofilias

com inibidores são até 5,8 vezes mais altos em comparação aos da hemofilia sem inibidores (23). Os custos são variáveis entre os países e regimes de tratamento podendo alcançar cerca de US\$ 1 milhão por paciente-ano.

Os custos decorrentes de intervenções cirúrgicas, especialmente cirurgias ortopédicas, representam aproximadamente 25% dos gastos totais dos pacientes com inibidores, embora esses custos apresentem considerável variação dependendo da natureza do procedimento e dos agentes hemostáticos empregados (23,55). Pacientes com inibidores enfrentam custos médios de hospitalização até 4,3 vezes superiores aos dos pacientes sem inibidores e demonstram uma probabilidade significativamente maior de utilização de serviços de emergência (63% vs. 28%;  $p < 0,01$ ) e de necessidade de internações (31% vs. 12%;  $p < 0,05$ ) (56). No Brasil, um estudo conduzido em um hemocentro de Minas Gerais (53) reportou que a presença de inibidores elevou os custos médios anuais de tratamento em aproximadamente três vezes, atribuindo-se essa elevação à necessidade de terapias intensivas e de maior investimento financeiro.

## **1.6 Qualidade de vida dos pacientes com hemofilia**

Indivíduos com hemofilia grave apresentam uma diminuição significativa na qualidade de vida relacionada à saúde, particularmente em aspectos de funcionalidade física, dor e estado de saúde geral (57,58). Além disso, a hemofilia impacta negativamente o bem-estar emocional, os relacionamentos interpessoais e a produtividade acadêmica (41,59–64). As hemorragias articulares não apenas comprometem a mobilidade física (60) mas também resultam em limitações que, juntamente com a dor associada, afetam de maneira substancial o desempenho nas atividades diárias (41,61). Em decorrência desses fatores, o bem-estar psicológico é igualmente comprometido, com relatos frequentes de ansiedade, depressão, baixa autoestima e frustração entre os pacientes com hemofilia (62).

A progressão da hemofilia, em especial a evolução da doença articular, emerge como um dos principais fatores que comprometem a qualidade de vida dos pacientes. Indivíduos com hemofilia grave apresentam valores de utilidade significativamente inferiores em comparação com aqueles que possuem formas moderadas ou leves da condição. Notavelmente, a presença de doença articular em estágio terminal correlaciona-se com os piores escores de utilidade (62). Ademais, a presença de articulações-alvo é fortemente associada a uma diminuição ainda mais acentuada na qualidade de vida (41,59–64).

No Brasil, diversos estudos têm evidenciado a deterioração da qualidade de vida em pacientes com hemofilia. Uma pesquisa conduzida entre 2014 e 2015 com 100 pacientes hemofílicos, dos quais 17 apresentavam hemofilia B, revelou que 64% relataram dor de intensidade moderada a extrema (65). Adicionalmente, 18% dos pacientes e 29% dos cuidadores relataram estar sob tratamento para depressão ou ansiedade. Além disso, 71% dos participantes afirmaram que a hemofilia impactava negativamente seu

desempenho profissional. A taxa de emprego em indivíduos com hemofilia no Brasil foi inferior à observada em outros países participantes do estudo HERO, registrando 51% em comparação a 60% (61,65). Outro estudo abrangendo 175 pacientes brasileiros, incluindo 28 com hemofilia B, revelou que o escore total de qualidade de vida em saúde, medido pelo instrumento Haem-a-QoL, apresentou uma mediana de 36,96, no domínio “Esporte e Lazer” apresentando o menor desempenho e “Relacionamentos e Sexualidade” o melhor desempenho (66). Os piores escores foram observados em pacientes com idades mais avançadas, menor escolaridade, não brancos, que não trabalhavam, foram internados no último ano, não realizaram uma consulta médica e entre aqueles com maior número de articulações afetadas.

## **1.7 Diagnóstico da hemofilia B**

Deve-se suspeitar de hemofilia em indivíduos que apresentam histórico de hematomas, sangramento espontâneo ou inexplicável (particularmente em articulações, músculos e tecidos moles) ou sangramento excessivo após cirurgia ou trauma (3). A suspeita pode também ser levantada pelo alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e confirmada através da dosagem da atividade dos fatores IX (hemofilia B) da coagulação. A classificação da hemofilia por gravidade é baseada na atividade residual do fator de coagulação deficiente no organismo. O nível normal de atividade é definido como 1 UI/mL ou 100%. De acordo com o consenso da International Society of Thrombosis and Haemostasis, a hemofilia pode ser classificada da seguinte forma: grave, quando a atividade do fator é inferior a 0,01 UI/mL (ou menos de 1%); moderada, quando a atividade está entre 0,01 e 0,05 UI/mL (ou de 1% a 5%); e leve, quando a atividade está acima de 0,05 e abaixo de 0,40 UI/mL (ou de 5% a 40%) (67).

O diagnóstico da hemofilia requer avaliação detalhada da história clínica do paciente incluindo histórico familiar de hemorragias ou coagulopatias, além do exame físico para avaliar se há presença de sinais de sangramento, como hematomas, hemorragias articulares e epistaxe. Exames laboratoriais complementares como Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) podem ser realizados já que na hemofilia B, o TTPa é frequentemente prolongado. A dosagem de fator de coagulação por meio de um teste específico de atividade do fator IX também é feito. A hemofilia B é caracterizada por níveis reduzidos de atividade do fator IX. A atividade normal do fator IX é geralmente considerada entre 50% e 150%, enquanto pacientes com hemofilia B terão níveis inferiores a 40% dessa atividade, dependendo da gravidade da condição. Finalmente, testes genéticos podem ser indicados, especialmente em casos familiares ou para planejamento e aconselhamento genético, testes moleculares podem ser realizados para identificar mutações no gene F9 (localizado no cromossomo X) que causam a hemofilia B.

O Ministério da Saúde recomenda que, para pacientes com diagnóstico confirmado de hemofilia B, a genotipagem deve ser realizada o mais precocemente possível após o diagnóstico. Esta medida é imprescindível, uma vez que pacientes com hemofilia B que desenvolvem inibidores apresentam um risco elevado de reações alérgicas graves associadas à terapia de reposição do fator IX (FIX). Como alternativa, a administração das primeiras 20 doses do fator (ou 20 DE) deve ocorrer em um ambiente que ofereça suporte adequado para lidar com eventos adversos de natureza alérgica, dado que o risco de tais reações é acentuado nesse intervalo inicial (67).

No que se refere à ocorrência de inibidores, determinadas manifestações clínicas podem ser indicativas de sua presença, incluindo a diminuição da resposta ou eficácia ao concentrado de fator administrado, episódios hemorrágicos de difícil controle e elevação no consumo de concentrado do fator. Nestes casos, a avaliação da presença de inibidores deve ser realizada por meio da quantificação, utilizando o teste de Bethesda modificado (67).

## 1.8 Tratamento

A principal meta terapêutica no manejo das hemofilias é a prevenção efetiva dos sangramentos, com o objetivo de evitar ou retardar a progressão da doença articular e suas consequências funcionais. Ao controlar adequadamente os episódios hemorrágicos, busca-se proporcionar aos pacientes uma vida ativa, saudável e com melhor qualidade de vida relacionada à saúde, além de reduzir a carga psicossocial e econômica da doença (35,68–70).

No Brasil, o tratamento de pacientes com hemofilia e inibidores é regulamentado pelo Manual de Diagnóstico e Tratamento de Inibidor em Pacientes com Hemofilia Congênita, que estabelece como base terapêutica a administração de agentes *de bypass*, utilizados sob demanda para o controle de sangramentos agudos ou de forma profilática em situações específicas, como procedimentos cirúrgicos (67).

Atualmente, a principal estratégia terapêutica das hemofilias baseia-se na infusão endovenosa de concentrados de fator de coagulação (recombinantes ou derivados do plasma). Contudo, em pacientes com inibidores, a presença de anticorpos neutralizantes compromete a eficácia da reposição convencional, limitando as opções profiláticas de longo prazo, sobretudo para aqueles com hemofilia B.

Neste contexto, a incorporação de tecnologias inovadoras com mecanismo de ação não baseado em fator, como o concizumabe, representa uma alternativa promissora para preencher essa lacuna terapêutica, com potencial de ampliar o acesso à profilaxia contínua, melhorar os desfechos clínicos e reduzir os custos associados às complicações hemorrágicas.

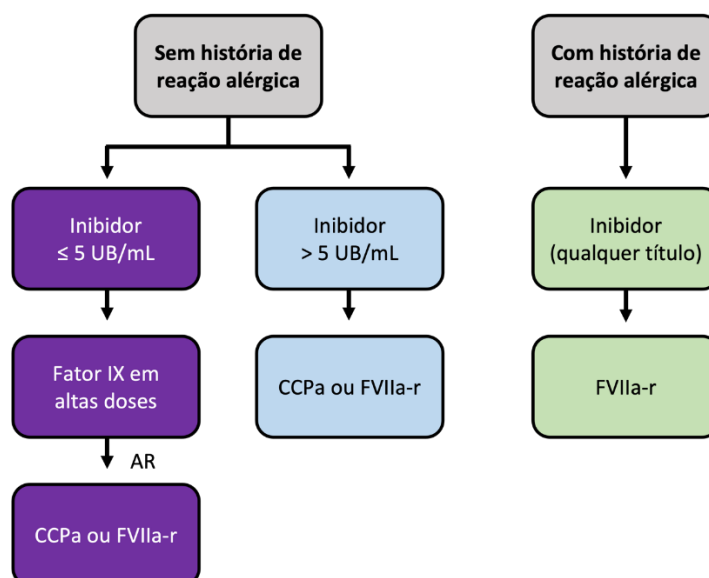
### 1.8.1 Tratamento de sangramentos ativos e prevenção em cirurgias

O tratamento de sangramentos ativos e a prevenção de hemorragias durante cirurgias ou procedimentos invasivos em pacientes com hemofilia e inibidores devem ser personalizados. Essa individualização deve levar em conta o título do inibidor, a resposta clínica anterior ao tratamento, além da localização e gravidade do sangramento.

Pacientes com inibidores de baixa resposta ou pacientes com inibidores de alta resposta e baixos títulos (especialmente em caso de risco de vida) podem ser tratados com doses altas do fator de coagulação ausente para neutralizar o inibidor e controlar o sangramento. Em casos de sangramentos leves a moderados, a dose inicial recomendada é de 100-200 UI/kg, seguida por 50-100 UI/kg a cada 12 ou 24 horas até que o sangramento seja controlado (67).

Nos casos em que há inibidores de alta resposta e altos títulos, o manejo do sangramento ativo ou sua prevenção envolve o uso de agentes *de bypass*, como o concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e o fator VII recombinante ativado (FVIIa-r) (67). O CCPa é formado por compostos altamente purificados, produzidos a partir do crioprecipitado do plasma humano após remoção do fator XI e da antitrombina III. Eles contêm os fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, IX e X e quantidades variáveis de FVII). Já o FVIIa-r é um agente hemostático produzido através de tecnologia recombinante de DNA em culturas de células renais de hamster.

A dose recomendada de CCPa para tratamento de sangramentos é de 75 a 100 UI/kg/dose, a cada 12 a 24 horas. A dose diária máxima de CCPa não deve ultrapassar 200 UI/kg/dia. Dependendo da gravidade do quadro hemorrágico, a dose máxima diária, ou seja, 200 UI/kg, pode ser dividida em três doses, ou até 66 UI/kg a cada oito horas. É importante estar atento ao risco de resposta anamnésica, aumento dos títulos de inibidores e possíveis reações anafiláticas ao usar CCPa em pacientes com hemofilia B, devido à presença de FIX em sua composição. Por isso, o FVIIa-r é indicado como a primeira opção de tratamento para esses pacientes, sendo contra-indicado o uso de CCPa em pacientes com história de reação alérgica (67). A dose padrão recomendada de FVIIa-r é de 90 µg/kg ou 4,5 KUI/kg, em bolus, endovenosa (infusão de 2-5 minutos), podendo ser aumentada até 120 µg/kg ou 6,0 KUI/kg. Sua administração pode ser feita a cada 2, 3, 4, 6, 8 ou 12 horas. Em geral, ao iniciar o tratamento, a administração do FVIIa-r deve ser a cada 2 a 3 horas, seguida de um espaçamento da dose para cada 4, 6, 8 e 12 horas, na dependência da gravidade do evento hemorrágico e da resposta do paciente. A Figura 3 a apresenta as recomendações para tratamento de sangramentos em pacientes com hemofilia B.



AR: ausência de resposta; CCPa: concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; FVIIa-r: fator VII ativado recombinante; UB: unidades Bethesda. Fonte: adaptado de Ministério da Saúde (67).

**Figura 3.** Tratamento de sangramentos em pacientes com hemofilia B e inibidores.

### 1.8.2 Tratamento profilático

O tratamento profilático consiste na reposição do fator deficiente, podendo ser classificada como profilaxia primária, secundária ou terciária. Todas são realizadas de forma contínua e regular, porém a profilaxia primária é iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada pelo exame físico ou exames de imagem, antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente e dos três anos de idade. Já a profilaxia secundária é iniciada após dois ou mais sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular, em caso de pacientes com três ou mais anos de idade. Finalmente, a profilaxia terciária é iniciada após o início da doença articular documentada, constituindo-se normalmente na profilaxia iniciada na idade adulta (71).

No entanto, em pacientes com hemofilia e inibidores, a reposição de concentrado de fator pode ser ineficaz. Para estes pacientes, existem algumas possibilidades de manejo e uma delas é o tratamento de indução de imunotolerância (IIT). A IIT consiste em expor o paciente de forma regular e prolongada ao fator de coagulação deficiente contra o qual ele desenvolveu inibidor com o objetivo de induzir tolerância e cessar a produção de anticorpos, permitindo, assim, a profilaxia de longa duração (67). Porém, diferente da hemofilia A com inibidores, em que a IIT é o tratamento inicial oferecido, na hemofilia B sua eficácia é menor, com uma taxa de sucesso de apenas cerca de 30%. Além disso, esse tratamento apresenta um alto risco de eventos adversos, incluindo reações alérgicas em cerca de 70% dos casos e síndrome nefrótica em 20% dos pacientes (67). Por isso, a IIT não é considerada uma opção terapêutica eficiente para pacientes com hemofilia B com inibidores.

Além disso, de forma geral, a profilaxia de longa duração com infusões dos agentes *de bypass* como o CCPa (concentrado de complexo protrombínico ativado) e fator VIIa recombinante não é recomendada, especialmente no caso da hemofilia B com inibidores. Estudos com pacientes com hemofilia e inibidores mostraram que a profilaxia de longa duração com agentes *de bypass* foi capaz de reduzir a frequência de hemorragias e melhorar a qualidade de vida. No entanto, os pacientes continuam apresentando episódios de sangramento com uma frequência significativamente maior em comparação àqueles com hemofilia sem inibidores que seguem profilaxia a longo prazo com FIX. Por isso, a profilaxia de longa duração com infusões dos agentes *de bypass* como o CCPa e FVIIa-r não é a conduta padrão adotada (67).

Recentemente, foram desenvolvidas terapias profiláticas com ação independente dos fatores de coagulação que possibilitaram a profilaxia de longa duração em pacientes com hemofilia e inibidores. Esse é o caso do emicizumabe que foi recentemente incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento profilático de longa duração de pacientes com hemofilia A moderada a grave e inibidores (72). No entanto, para pacientes com hemofilia B com inibidores, ainda não há tratamento de profilaxia de rotina disponível no SUS que seja eficaz e custo-efetivo, o que representa uma importante necessidade não atendida.

## 2 Necessidades não atendidas

A profilaxia de longa duração com infusões regulares de reposição de FIX tem sido o padrão de tratamento da hemofilia B. Entretanto, para 1,5% a 3% dos pacientes, o seu uso é desafiador devido ao desenvolvimento de inibidores, o que expõe os pacientes a um risco substancialmente maior de morbidade e mortalidade (24,73–76).

Atualmente, não há opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia B e inibidores, existindo, portanto, uma necessidade particularmente urgente de novas opções de tratamento. Apesar da IIT ser possível em alguns pacientes na tentativa de erradicar os inibidores, trata-se de uma opção de custo elevado que requer meses ou anos de tratamento intensivo (até duas vezes ao dia) com o uso do fator IX, o que aumenta significativamente a carga da doença para os pacientes (23,76). Além disso, aproximadamente 70% dos pacientes com hemofilia B não respondem à IIT (77,78), com falha geralmente definida como a incapacidade de atingir tolerância bem-sucedida dentro de dois a três anos do início da terapia (22). Há ainda o risco de reações alérgicas graves ao FIX infundido em aproximadamente 70% dos pacientes e anafilaxia em 60% dos pacientes (79). Um quinto dos pacientes com hemofilia B e inibidores submetidos a IIT desenvolvem síndrome nefrótica, que pode ser irreversível (67).

A falta de opções de tratamento profilático seguros e eficazes para hemofilia B com inibidores significa que os pacientes atualmente enfrentam uma carga clínica e humanística significativamente maior, e maiores taxas de mortalidade, em comparação com pacientes com hemofilia sem inibidores (21,80–82). O gerenciamento de pacientes com inibidores também incorre em custos diretos e indiretos substancialmente maiores, aumentando a carga econômica da doença (23,56,64,83).

As limitações associadas às opções atuais de tratamento para hemofilia B destacam os benefícios potenciais de um tratamento profilático eficaz para todos os pacientes com hemofilia, independentemente do estado do inibidor, com uma via de administração minimamente invasiva e que pode ser usada concomitantemente com tratamentos sob demanda (agentes de bypass) sem preocupações adicionais de segurança. Neste contexto, o desenvolvimento de agentes cujo mecanismo de ação é independente da reposição do FIX, representa uma abordagem promissora para o tratamento desse subgrupo de pacientes com hemofilia B. Este é o caso do concizumabe (Alhemo®), um anticorpo monoclonal que atua especificamente como um modulador da coagulação sanguínea, promovendo hemostasia contínua por meio da inibição do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), aumentando, assim, a formação de trombina e favorecendo a estabilização dos coágulos.

O concizumabe pode ser administrado por via subcutânea, o que representa uma substancial vantagem deste agente frente aos demais fatores cuja administração deve ser feita por via intravenosa já que a dificuldade de acesso venoso é uma das principais barreiras para a adesão à profilaxia convencional (84,85). Além disso, o sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável) pronto para administração do concizumabe também contribui para a adesão ao tratamento, por possibilitar fácil administração e maior praticidade no transporte e armazenamento do medicamento e, conseqüentemente, maior liberdade para o paciente em suas diversas atividades e deslocamentos.

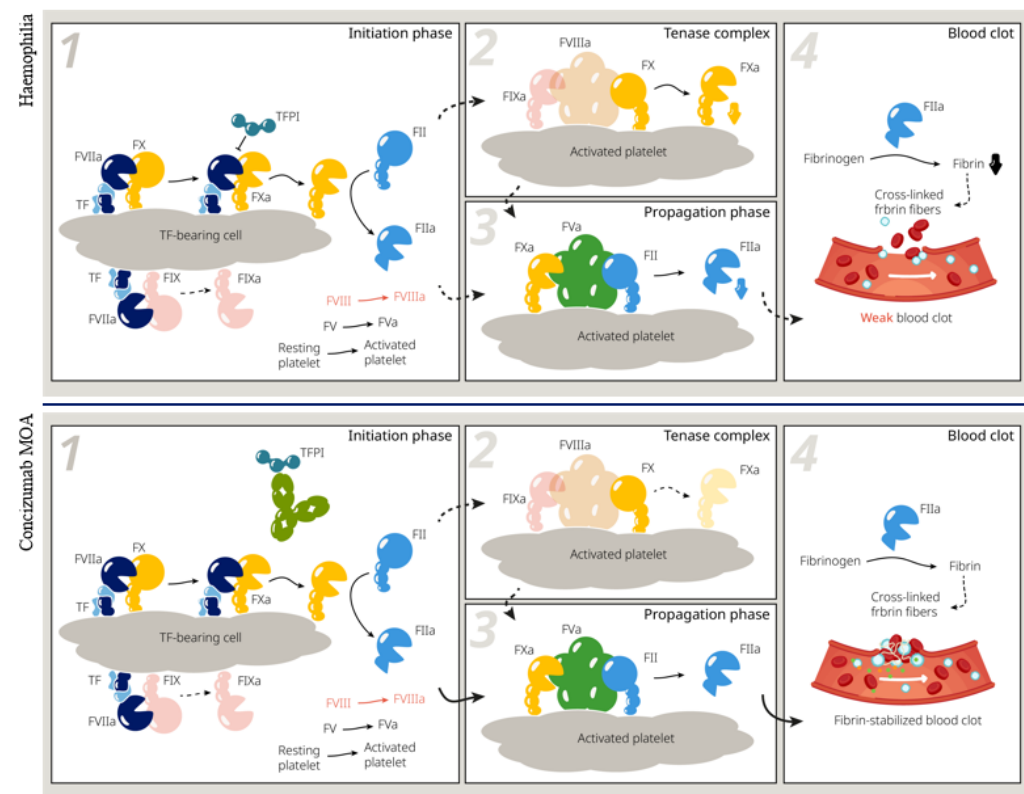
Neste contexto, as limitações das opções atuais de tratamento para hemofilia B com inibidores destacam os benefícios potenciais de um tratamento profilático eficaz para todos os pacientes com hemofilia, com uma via de administração minimamente invasiva e que pode ser usado concomitantemente com tratamentos sob demanda sem preocupações adicionais de segurança.

A disponibilização do concizumabe no SUS para pacientes com hemofilia B e inibidores atende a uma importante lacuna terapêutica, já que atualmente no SUS, estes pacientes não têm acesso a tratamentos profiláticos de longo prazo eficazes, seguros e com custo-benefício favorável capazes de prevenir a ocorrência de sangramentos e seus graves desdobramentos para a qualidade de vida dos pacientes.

### 3 Descrição da tecnologia

#### 3.1 Propriedades e mecanismo de ação

O concizumabe é um anticorpo monoclonal de alta afinidade contra o inibidor da via do fator tecidual - anti-TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), cuja eficácia como agente profilático de rotina em pacientes com hemofilia B com inibidores foi demonstrado em ensaios clínicos de fase 3 (16,86–89). O TFPI, por sua vez, é uma glicoproteína que regula a fase de iniciação do processo de coagulação, impedindo a geração inicial de trombina pela inibição da ativação de FIX e FX pelo complexo TF-FVIIa-FXa (16,90,91). A ligação do concizumabe ao TFPI previne a inibição mediada por TFPI do Fator Xa e prolonga a fase de iniciação da coagulação, permitindo, assim, geração de trombina suficiente para uma hemostasia eficaz em pacientes com hemofilia, apesar da deficiência de FIX (Figura 4) (16,86). O concizumabe atua independentemente do FIX e, portanto, não é influenciado pela presença de inibidores. Além disso, apresenta a vantagem de ter sido projetado para ser administrado por via subcutânea uma vez ao dia. O que confere grande conforto posológico ao paciente (92,93).



Em pacientes com hemofilia B, a falta do fator IX leva a uma falha na formação eficaz do complexo tenase intrínseco (fator IXa - fator VIIIa), levando ao desequilíbrio hemostático e geração insuficiente de trombina durante a fase de propagação, o que resulta na formação de coágulos sanguíneos fracos. O concizumabe se liga ao TFPI, o que aumenta a fase de iniciação, evitando a inibição de fator VIIa, fator Xa e TF, melhorando, assim, a formação de coágulos sanguíneos. K: domínio do tipo Kunitz; TF, fator tecidual; TFPI, inibidor da protease do fator tecidual. Fonte: Adaptado de Hilden et al, 2012 (16).

**Figura 4.** Mecanismo de ação do concizumabe via inibição do TFPI.

Após o início do tratamento com concizumabe, entre a 4ª e a 8ª semana, está prevista a realização do teste Concizumab-ELISA (IVD), em centros de referência, para a quantificação da concentração plasmática do medicamento. A disponibilização deste exame é fundamental para garantir o acompanhamento da farmacocinética individual, permitindo ajustes de dose que asseguram eficácia terapêutica e segurança clínica.

O procedimento laboratorial será conduzido pelo laboratório Randox, que ficará responsável pela análise das amostras e pela emissão de resultados em português por meio de plataforma eletrônica própria. O acesso será restrito a profissionais médicos mediante login pessoal, assegurando confidencialidade e rastreabilidade.

A Novo Nordisk disponibilizará este exame aos centros de tratamento de forma ilimitada e sem custos adicionais ao Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo equidade de acesso e suporte contínuo ao manejo clínico dos pacientes em uso de concizumabe.

### 3.2 Ficha técnica

No Quadro 1, é apresentada a ficha técnica do medicamento concizumabe.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica do concizumabe.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Concizumabe
<b>Nome comercial</b>	Alhemo®
<b>Apresentação</b>	Apresentações de caneta pré-preenchida para utilização num único paciente com um botão de dose codificado por cores e suporte de cartucho. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) com um botão de dose azul.</li> <li>• 60 mg/1,5 ml (40 mg/ml) com um botão de dose castanho.</li> <li>• 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) com um botão de dose dourado.</li> <li>• 300 mg/3 ml (100 mg/ml) com um botão de dose dourado.</li> </ul>
<b>Detentor do registro</b>	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. (82.277.955/0001-55)
<b>Fabricante</b>	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. (82.277.955/0001-55)
<b>Registro na Anvisa</b>	117660045
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Profilaxia de rotina de sangramentos em pacientes com: hemofilia A (deficiência do fator VIII congênita) com inibidores do FVIII a partir de 12 anos de idade. hemofilia B (deficiência do fator IX congênita) com inibidores do FIX a partir de 12 anos de idade.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento profilático de pacientes a partir de 12 anos de idade, com hemofilia B com inibidores.

<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dia 1: uma dose de ataque de 1 mg/kg uma vez.</li><li>• Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual: dose diária de 0,20 mg/kg.</li><li>• 4 semanas após o início do tratamento: medição da concentração plasmática pré-dose de concizumabe. Se a concentração plasmática de concizumabe estiver entre 200 e 4.000 ng/mL, a dose de 0,20 mg/kg deve ser mantida. Se estiver &lt; 200 ng/mL, a dose deve aumentar para 0,25 mg/kg, e se estiver &gt; 4.000 ng/mL, a dose deve ser reduzida para 0,15 mg/kg.</li></ul>
---	---

**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes de sua composição

**Advertências e precauções:**

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica ocorreram com concizumabe nas semanas iniciais de tratamento, incluindo hospitalização e descontinuação permanente do tratamento. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações de hipersensibilidade aguda. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, o paciente deve ser aconselhado a descontinuar o uso de Alhemo® e entrar em contato com o médico que deve garantir o tratamento adequado.

Indução de imunotolerância (IIT)

A segurança e a eficácia do uso concomitante de concizumabe em pacientes recebendo indução de tolerância imune (IIT), uma estratégia de dessensibilização para erradicação dos inibidores, não foi estabelecida. Não há dados disponíveis. Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos se for considerada a continuação ou início de concizumabe durante a IIT.

Uso em pacientes com inibidores de baixa resposta

A segurança no uso de altas doses de fator IX (como aquelas usadas na indução de imunotolerância ou no tratamento de sangramentos em pacientes com inibidores de baixa resposta) em pacientes recebendo profilaxia com concizumabe não foi estabelecida.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe, observado em alguns pacientes, não levou à perda de eficácia. No entanto, os pacientes com sinais clínicos de perda de eficácia (por exemplo, aumento de novos episódios de sangramento) devem ser avaliados quanto a etiologia e outras opções terapêuticas devem ser consideradas se houver suspeita de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe.

Eventos tromboembólicos

Foram notificados casos de eventos tromboembólicos arteriais e venosos não fatais nos estudos clínicos de concizumabe. Estes casos ocorreram em pacientes com múltiplos fatores de risco, incluindo doses elevadas ou frequentes de tratamento para novos sangramentos.

Os pacientes tratados com concizumabe devem ser informados e monitorados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de eventos tromboembólicos. Em caso de suspeita de eventos tromboembólicos, Alhemo® deve ser descontinuado e investigações adicionais bem como tratamento médico adequado devem ser iniciados.

Deve ser cuidadosamente ponderado se o potencial benefício do tratamento com Alhemo® supera o potencial risco em pacientes considerados de alto risco para eventos tromboembólicos. Essa consideração deve ser reavaliada periodicamente.

Em condições nas quais o fator tecidual é super expresso (por exemplo, doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento, câncer ou septicemia), pode haver risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada (CID). Nestas situações, o potencial benefício do tratamento com concizumabe deve ser ponderado em relação ao risco destas complicações.

#### Efeitos do concizumabe nos exames de coagulação

A terapia com concizumabe não produz alterações clinicamente significativas nas medidas padrão de coagulação, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP).

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, o que significa que ele é essencialmente “livre de sódio”.

#### Polissorbato

Este medicamento contém 0,25 mg de polissorbato 80 em cada mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

#### **Gravidez, lactação e fertilidade**

Mulheres férteis em tratamento com concizumabe devem fazer uso de método contraceptivo altamente eficaz durante todo o tratamento com concizumabe e por até sete semanas após o término do tratamento. Os benefícios e riscos tromboembólicos do método contraceptivo usado devem ser avaliados pelo médico responsável pelo tratamento.

#### Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de concizumabe em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com concizumabe. Não se sabe se concizumabe pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Concizumabe só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe superar o potencial risco para o feto.

#### Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

#### Amamentação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se concizumabe é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas pouco

depois; conseqüentemente, não pode ser excluído um risco para o lactente amamentado durante este curto período. Entretanto, concizumabe pode ser utilizado durante a amamentação se clinicamente necessário.

### Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à fertilidade. Não há dados disponíveis sobre fertilidade em humanos. Sendo assim, o efeito de concizumabe sobre a fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

### **Populações especiais:**

#### Crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança de Alhemo® em crianças < 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

#### Pessoas idosas

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes ≥ 65 anos de idade. Não existem dados disponíveis em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

#### Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes com comprometimento renal. Dados limitados ou inexistentes estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave.

#### Comprometimento hepático

Nenhum ajuste de dose (além da definição da dose de manutenção individual) é recomendado em pacientes com comprometimento hepático. Dados limitados ou inexistentes estão disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

### **Reações adversas:**

#### Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança global de Alhemo® baseia-se em dados dos estudos clínicos. As reações adversas mais graves relatadas nos estudos clínicos foram eventos tromboembólicos (0,9%) e hipersensibilidade (0,3%).

As agulhas para aplicação não estão incluídas nas apresentações de Alhemo®. Porém, a Novo Nordisk irá disponibilizar ao SUS, de forma ilimitada e gratuita (sem custo ao sistema público), as agulhas necessárias ao longo de todo o tratamento dos pacientes.

### 3.3 Aspectos regulatórios

O medicamento concizumabe teve autorização de comercialização concedida pela autoridade sanitária canadense (94) e pela australiana (95) em 2023. Em ambos os países, o medicamento possui registro para tratamento de pacientes com idade a partir de 12 anos com hemofilias A ou B com inibidores que requerem profilaxia contra sangramentos.

Em dezembro de 2024 o concizumabe foi aprovado pela agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) para mesma indicação (96), o mesmo ocorreu em janeiro de 2025 pela agência europeia *European Medicines Agency* (EMA) (97). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária concedeu o registro do concizumabe em abril de 2025 (98).

### 3.4 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação do concizumabe é R\$ 374,63 por mg. Esses valores representam um desconto de aproximadamente 23,43% em relação ao preço máximo de venda ao governo com alíquota de 18% de ICMS. No Quadro 2 são apresentados os preços PMVG 18% e o proposto para as apresentações disponíveis do medicamento.

**Quadro 2.** Preço proposto para o concizumabe.

Apresentação	PMVG 18% <sup>1</sup>	Preço unitário proposto pelo demandante	Desconto em relação ao PMVG 18%
Caneta pré-preenchida 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) e suporte de cartucho.	R\$ 7.338,80	R\$ 5.619,45	23,43%
Caneta pré-preenchida 60 mg/1,5 ml (40 mg/ml) e suporte de cartucho.	R\$ 29.355,20	R\$ 22.477,80	23,43%
Caneta pré-preenchida 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) e suporte de cartucho.	R\$ 73.387,99	R\$ 56.194,50	23,43%
Caneta pré-preenchida 300 mg/3 ml (100 mg/ml) e suporte de cartucho.	R\$ 146.775,98	R\$ 112.389,00	23,43%

<sup>1</sup> PMVG, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 18%.

## 4. Evidências clínicas

O objetivo da presente revisão da literatura foi analisar as evidências de eficácia e segurança do uso do concizumabe para o tratamento profilático de rotina da hemofilia B com inibidores. O comparador de interesse foi o tratamento sob demanda de sangramentos (sem profilaxia) disponível no SUS. A profilaxia

com agentes *de bypass* não foi considerada como comparador, já que a terapia de longa duração com estes agentes não é usualmente recomendada por sua eficácia limitada (67). A seguinte pergunta de pesquisa foi elaborada:

O tratamento profilático de rotina com concizumabe em pacientes com hemofilia B e inibidores com idade  $\geq 12$  anos é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento sob demanda de sangramentos (sem profilaxia)?

O seguinte acrônimo PICOT foi elaborado (Quadro 3):

**Quadro 3.** Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa.

<b>População</b>	Pacientes com hemofilia B e inibidores do fator IX com idade $\geq 12$ anos
<b>Intervenção</b>	Profilaxia com concizumabe
<b>Comparadores</b>	Sem tratamento profilático – tratamento sob demanda
<b>Desfechos</b>	- Eficácia: Mortalidade Ocorrência de sangramento - Eventos adversos - Qualidade de vida
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado de fase III e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise.

#### 4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE e The Cochrane Library. As buscas foram realizadas no dia 13 de setembro de 2024 e atualizada em 30 de outubro de 2024. As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (Quadro 4).

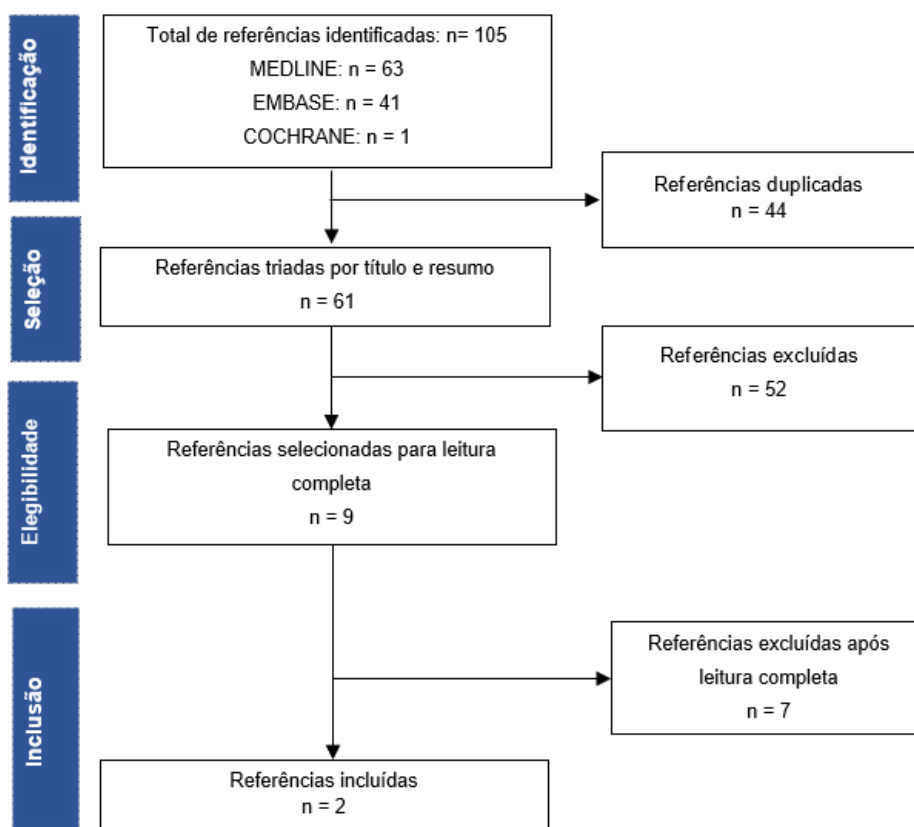
**Quadro 4.** Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	"concizumab"[Supplementary Concept] OR "concizumab"[Title/Abstract] OR "Alhemo"[Title/Abstract]	63
Embase	#1 'concizumab'/exp OR 'concizumab' OR 'nn7415' OR 'nn7415' OR 'nnc 0172 0000 2021' OR 'nnc 0172 2021' OR 'nnc 172 2021' OR 'nnc017200002021' OR 'nnc01722021' OR 'nnc1722021' #2 ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it) #1 AND 2	41
Cochrane Library (Reviwes data base)	#1 concizumab OR Alhemo	1
<b>Total</b>		<b>105</b>

**Crítérios de inclusão:** Artigos completos publicados em periódicos. Não foram utilizados limites de idioma ou de data. A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas por dois investigadores independentes, utilizando o software Rayyan (99) para a seleção. As discordâncias foram resolvidas por consenso, e caso fosse mantida, por um terceiro revisor. Na primeira etapa, após a remoção de duplicatas, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

## 4.2 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 105 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de nove estudos para leitura de texto completo. Duas publicações foram selecionadas para inclusão, ambos referentes ao mesmo ensaio clínico de fase III (explorer7) que comparou o concizumabe ao tratamento sob demanda (Figura 5). A lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo, bem como os motivos da exclusão são apresentados no Apêndice 1.



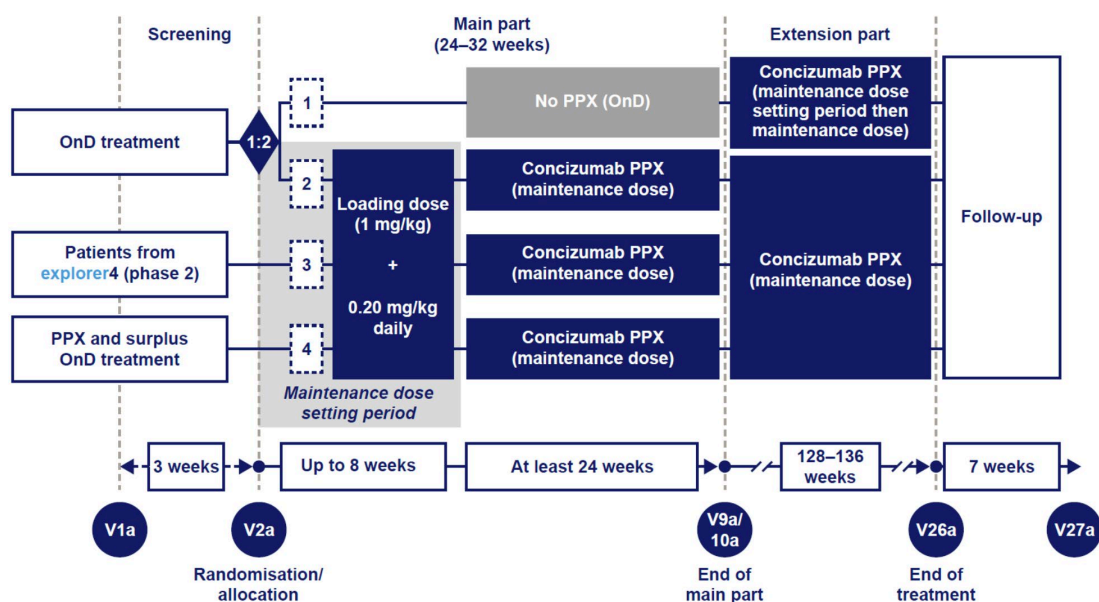
**Figura 5.** Fluxograma PRISMA de seleção das evidências.

### 4.3 Descrição dos estudos selecionados

#### **Matsushita *et al.*, 2023 (explorer7) (89)**

O estudo explorer7 é um ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico e aberto (*open label*), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do concizumabe como profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A e B com inibidores, comparado ao tratamento sob demanda (*on demand*). (89). Foram incluídos pacientes com hemofilia A ou B com inibidores, de qualquer gravidade, com idade  $\geq 12$  anos, peso corporal  $\geq 25$  kg, e que tivessem sido tratados com agentes *de bypass* nas 24 semanas anteriores à triagem.

O estudo incluiu quatro grupos de tratamento, dois randomizados e dois não randomizados (Figura 6). Pacientes que receberam tratamento para episódios de sangramento com agentes *de bypass* (tratamento sob demanda) foram randomizados em uma proporção de 1:2 para continuar a receber tratamento sob demanda (sem profilaxia) (grupo 1), ou para receber profilaxia com concizumabe (grupo 2). No grupo 3, foram incluídos pacientes que receberam concizumabe durante o ensaio explorer4 e no grupo 4, os pacientes que receberam tratamento de profilaxia anterior com agentes *de bypass*, bem como aqueles que foram rastreados após o número necessário de pacientes nos grupos 1 e 2 terem sido randomizados. Ao término da primeira fase do ensaio, os pacientes que não receberam profilaxia (grupo 1) começaram o tratamento com concizumabe durante um período de extensão de 128 a 136 semanas.



OnD: Sob demanda; PPX: profilaxia; V: visita. Fonte: Adaptado de Matsushita *et al.* (2023) (89).

**Figura 6.** Desenho do estudo explorer7 (89).

O objetivo principal do estudo foi comparar o efeito da profilaxia com concizumabe *versus* nenhuma profilaxia na redução do número de episódios de sangramento. O desfecho primário foi o número de episódios de sangramento espontâneo e traumático tratados avaliado na data de corte pré-especificada. A data de corte foi definida como a data em que todos os pacientes do grupo 1 completaram pelo menos 24 semanas de tratamento (ou desistiram) e todos os pacientes do grupo 2 completaram pelo menos 32 semanas de tratamento (ou desistiram).

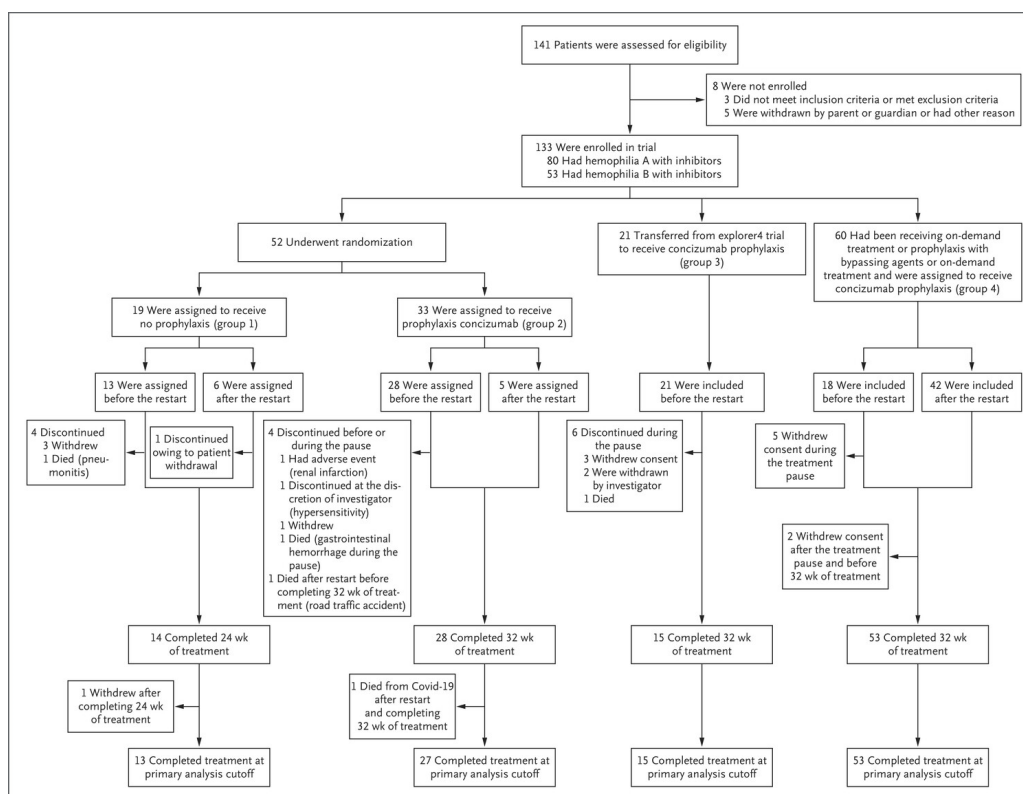
Os desfechos secundários incluíram proporção de pacientes sem nenhum sangramento tratável durante o período de tratamento profilático com concizumabe, taxa anualizada de todos os tipos de sangramento, desfechos de segurança e tolerabilidade e qualidade de vida.

Em março de 2020, o tratamento com concizumabe nos ensaios explorer7 e explorer8 foram suspensos por recomendação do comitê de monitoramento e do comitê de segurança do patrocinador, devido à ocorrência de eventos tromboembólicos não fatais em três pacientes que recebiam concizumabe, incluindo um caso de infarto renal. Posteriormente, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) determinou a suspensão do tratamento. Durante a pausa, o tratamento sob demanda continuou no grupo 1, enquanto os pacientes dos grupos 2, 3 e 4, que estavam em profilaxia com concizumabe, foram transferidos para terapias alternativas, de acordo com a decisão dos investigadores.

Após uma investigação minuciosa, medidas para mitigação de risco foram implementadas, e os protocolos dos ensaios foram atualizados antes da retomada do tratamento. O uso de concizumabe foi

reiniciado com novas orientações para o manejo de episódios de sangramento intermitente e um regime de dosagem revisado. O novo regime incluiu uma dose de ataque de 1,0 mg/kg, seguida por uma dose diária inicial de 0,2 mg/kg. Durante um período inicial de ajuste de dose com duração de 5 a 8 semanas, a dose poderia ser aumentada para 0,25 mg por quilograma se a concentração plasmática de concizumabe fosse inferior a 200 ng/mL; reduzida para 0,15 mg/kg se a concentração plasmática fosse superior a 4000 ng/mL; mantida em 0,2 mg/kg, caso as concentrações permanecessem dentro dos limites desejados.

Dos 141 pacientes considerados elegíveis, 133 foram incluídos, dos quais 80 tinham hemofilia A com inibidores e 53 tinham hemofilia B com inibidores. Um total de 19 pacientes foram randomizados para o grupo 1 e 33 pacientes para o grupo 2. Um total de 21 pacientes do estudo explorer4 foi designado para o grupo 3 (com profilaxia com concizumabe) e 60 pacientes foram alocados no grupo 4. A Figura 7 apresenta o fluxograma de pacientes na primeira fase do estudo.



Fonte: Reproduzido de Matsushita *et al.* (2023) (89).

**Figura 7.** Fluxograma de pacientes do estudo explorer7.

As características da linha de base dos pacientes foram similares entre os grupos e são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Características demográficas da linha de base do estudo explorer7

Característica	Tratamento sob demanda prévio		Tratamento prévio com concizumabe	Sem Tratamento prévio com concizumabe	Total n (%)
	Sem profilaxia (grupo 1)	Profilaxia concizumabe (grupo 2)	Profilaxia concizumabe (grupo 3)	Profilaxia concizumabe (grupo 4)	
n	19	33	21	60	133
Faixa etária (anos), n (%)					
12–17 anos	6 (31,6)	18 (54,5)	0	18 (32,7)	40 (33,9)
18–64 anos	12 (63,2)	15 (45,5)	21 (100)	37 (67,3)	77 (65,3)
65–84 anos	1 (5,3)	0	0	0	1 (0,8)
Etnia					
Hispânico ou latino	1 (5,3)	3 (10,3)	0	2 (3,6)	6 (5,1)
Não hispânico ou latino	16 (84,2)	25 (86,2)	15 (100)	52 (94,5)	108 (91,5)
Não relatado	2 (10,5)	1 (3,4)	0	1 (1,8)	4 (3,4)
Raça					
Índio americano ou nativo do Alasca	1 (5,3)	1 (3,4)	0	1 (1,8)	3 (2,5)
Asiático	6 (31,6)	13 (44,8)	4 (26,7)	12 (21,8)	35 (29,7)
Negro ou afro-americano	1 (5,3)	4 (13,8)	0	3 (5,5)	8 (6,8)
Branco	9 (47,4)	9 (31,0)	11 (73,3)	38 (69,1)	67 (56,8)
Não relatado	2 (10,5)	2 (6,9)	0	1 (1,8)	5 (4,2)

Fonte: Adaptado de Matsushita *et al.* (2023) (89).

A taxa média anualizada de episódios de sangramento espontâneo e traumático tratados foi de 11,8 (IC95%, 7,0 a 19,9) no grupo 1 (sem profilaxia) e 1,7 (IC95% 1,0 a 2,9) no grupo 2 (profilaxia com concizumabe). A razão de taxas foi de 0,14 (IC95% 0,07 a 0,29), uma redução significativa de risco de 86% ( $p < 0,001$ ). Em todos os outros episódios de sangramento, tratados e não tratados, as taxas anualizadas foram significativamente menores no grupo com profilaxia comparativamente ao que no grupo sem profilaxia (Tabela 3).

**Tabela 3.** Desfechos de eficácia na data de corte do estudo explorer7.

Desfecho	Taxa média de sangramento anualizada (IC95%)		Razão de taxas (IC95%)	Valor de p
	Grupo 1 Sem Profilaxia (N=9)	Grupo 2 Concizumabe (N=18)		
<i>Desfecho primário:</i>				
episódios de sangramento espontâneos e traumáticos tratados	11,8 (7,0–19,9)	1,7 (1,0–2,9)	0,14 (0,07–0,29)	< 0,001
<i>Desfechos secundários</i>				
Episódios de sangramento tratados				
Esponthâneos	9,4 (5,2–17,0)	1,3 (0,7–2,3)	0,14 (0,06–0,30)	NA
Articulações	9,1 (5,1–16,1)	1,4 (0,8–2,5)	0,15 (0,07–0,32)	NA
Articulações-alvo	1,1 (0,3–5,2)	0,1 (0,0–0,9)	0,12 (0,02–0,84)	NA
Todos os episódios de sangramento tratados e não tratados	13,3 (7,9–22,5)	4,4 (2,8–6,9)	0,33 (0,17–0,64)	NA

NA: não aplicável. Fonte: Adaptado de Matsushita *et al.* (2023) (89).

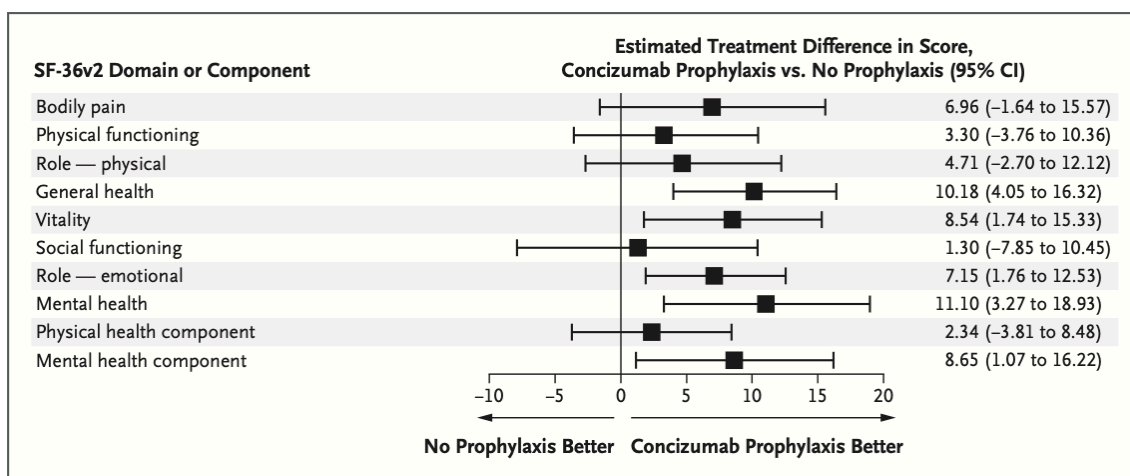
Mais pacientes tratados com concizumabe (Grupo 2) apresentaram nenhum sangramento espontâneo ou traumático em 24 semanas comparativamente a pacientes sem profilaxia (grupo 1) (OR 23,4; IC95%, 2,6 a 208,8). Resultados semelhantes foram obtidos para os subgrupos por tipo de hemofilia. Pacientes com hemofilia B com inibidores tratados com concizumabe apresentaram menores taxas de sangramento em todos os desfechos analisados, embora não tenha sido alcançada significância estatística devido ao pequeno número de pacientes (Tabela 4).

**Tabela 4.** Resultados de eficácia em pacientes com hemofilia B no estudo explorer7.

Desfecho	Taxa média de sangramento anualizada (IC95%)		Razão de taxas (IC95%)
	Grupo 1 Sem Profilaxia (N=9)	Grupo 2 Concizumabe (N=18)	
<i>Desfecho primário:</i>			
episódios de sangramento espontâneos e traumáticos tratados	7,2 (2,6–20,1)	2,2 (0,8–6,5)	0,31 (0,07–1,36)
<i>Desfechos secundários</i>			
Episódios de sangramento tratados			
Esponthâneos	5,8 (2,1–16,5)	2,2 (0,8–6,6)	0,39 (0,09–1,74)
Articulações	5,3 (2,0–13,7)	1,6 (0,5–4,8)	0,31 (0,07–1,30)
Articulações-alvo	0,9 (0,2–4,3)	0,6 (0,1–3,4)	0,70 (0,08–5,79)
Todos os episódios de sangramento tratados e não tratados	8,6 (3,8–19,6)	4,6 (2,1–10,0)	0,53 (0,17–1,64)

Fonte: Adaptado de Matsushita *et al.* (2023) (89).

Os resultados do explorer7 quanto aos de desfechos relatados pelos pacientes relacionados à capacidade funcional e física, avaliados pelo questionário SF-36 versão 2 (SF-36v2), indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam profilaxia com concizumabe e aqueles que não receberam profilaxia nos domínios de dor corporal e capacidade funcional (Figura 8). Isso sugere que, embora o concizumabe tenha demonstrado eficácia na redução da taxa anualizada de sangramentos (ABR), essa melhora não se traduziu em benefícios perceptíveis pelos pacientes em termos de dor física ou capacidade funcional no período de 24 semanas avaliado. Por outro lado, melhorias significativas foram observadas em outros domínios do SF-36v2, como saúde geral, vitalidade, papel emocional, saúde mental e também no escore do comportamento mental (Figura 8).



Fonte: Reproduzido de Matsushita *et al.* (2023) (89).

**Figura 8.** Mudanças da linha de base nos escores do 36-Item Short-Form Health Survey, Version 2 (SF-36v2), depois de 24 semanas.

Em relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos mais relatados em pacientes que receberam o concizumabe incluíram artralgia (10%), eritema no local da injeção (7%) e infecção do trato respiratório superior (6%). Cinco eventos adversos graves (EAGs) ocorreram em três pacientes (16%) que não receberam profilaxia (grupo 1), e 18 EAGs ocorreram em 14 pacientes (11%) que receberam concizumabe (grupos 2 a 4), revelando taxas comparáveis de EAGs por pacientes-ano (0,2 e 0,4, respectivamente). Os resultados de segurança são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Desfechos de segurança.

Evento	Sem Profilaxia		Profilaxia com Concizumabe			
	Grupo 1 (n = 19, 12 pac-ano)		Grupo 2 (n = 33, 32 pac-ano)		Grupos 1 a 4 (n = 127, 112 pac-ano)	
	n, pac (%)	n, EA (pac-ano)	n, pac (%)	n, EA (pac-ano)	n, pac (%)	n, EA (pac-ano)
Qualquer evento	8 (42%)	25 (2,1)	20 (61%)	60 (1,9)	80 (63%)	356 (3,2)
Evento grave	3 (16%)	5 (0,4)	6 (18%)	9 (0,3)	14 (11%)	18 (0,2)
Evento fatal	1 (5%)	1 (0,1)	2 (6%)	4 (0,1)	2 (2%)	4 (0,0)
Interrupção do tratamento	0	—	2 (6%)	2 (0,1)	4 (3%)	4 (0,0)
Evento tromboembólico <sup>†</sup>						
Durante o período “em tratamento”	0	—	1 (3%)	1 (0,0)	1 (1%)	1 (0,0)
Durante o período “em tratamento, sem dados sobre o regime inicial”	0	—	0	—	0	—
Evento adverso com coleta de dados adicionais						
Reação de hipersensibilidade	0	—	1 (3%)	1 (0,0)	2 (2%)	2 (0,0)
Reação no local da injeção	0	—	6 (18%)	9 (0,3)	26 (20%)	48 (0,4)
Eventos adversos em > 5% dos pacientes que receberam concizumabe						
Artralgia	0	—	2 (6%)	2 (0,1)	13 (10%)	23 (0,2)
Eritema no local da injeção	0	—	1 (3%)	1 (0,0)	9 (7%)	13 (0,1)
Infecção do trato respiratório superior	1 (5%)	1 (0,1)	2 (6%)	2 (0,1)	8 (6%)	8 (0,1)
Aumento dos níveis de fragmentos de protrombina 1 e 2	0	—	1 (3%)	1 (0,0)	7 (6%)	12 (0,1)
Covid-19	1 (5%)	1 (0,1)	2 (6%)	2 (0,1)	6 (5%)	6 (0,1)
Febre	1 (5%)	1 (0,1)	2 (6%)	2 (0,1)	6 (5%)	6 (0,1)

Pac, pacientes; EA, eventos adversos; pac-ano, pacientes-ano. Fonte: Adaptado de Matsushita *et al.* (2023) (89).

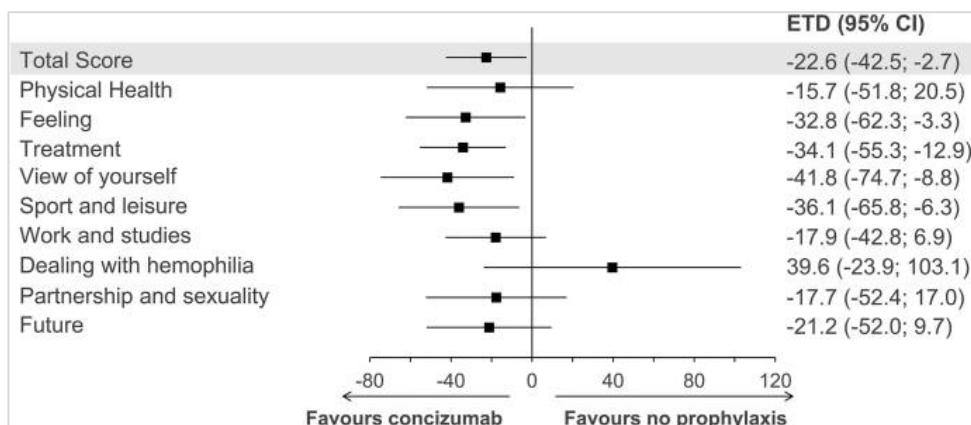
Duas reações do tipo hipersensibilidade, uma das quais grave, foram relatadas em dois pacientes, que se recuperaram e descontinuaram o uso do concizumabe. A maioria das 48 reações no local da injeção foi considerada leve, no entanto, uma levou à interrupção do tratamento por desenvolvimento de hipersensibilidade no paciente. Nenhum evento tromboembólico foi registrado depois do reinício do tratamento após a fase de pausa e nenhum paciente abandonou o estudo devido a eventos adversos. Cinco mortes ocorreram durante o período do estudo: um caso de pneumonite (grupo 1) ocorreu em um paciente que ainda não havia sido transferido para receber concizumabe; dois pacientes que estavam recebendo concizumabe (grupos 2 e 3) morreram durante a pausa do tratamento, um com hematoma na região laterocervical e assoalho da boca (relatado junto com obstrução do trato urinário, oclusão vascular da retina e trombose da veia cava), e o outro teve sangramento gastrointestinal (o paciente tinha histórico de sangramento gastrointestinal). Um paciente que estava recebendo concizumabe (grupo 2), após o tratamento ter sido reiniciado, morreu em um acidente de trânsito. Durante a fase de extensão do estudo, a morte de outro paciente (grupo 2) foi atribuída a complicações respiratórias relacionadas à covid-19

(nenhum tratamento adicional com pró coagulante ou anticoagulante foi administrado). Este paciente havia interrompido o tratamento com concizumabe dez dias antes da morte e tinha fatores de risco adicionais (obesidade e histórico de hipertensão).

**Tran et al., 2024 (100)**

A publicação de Tran et al. (100) relatou os resultados dos desfechos reportados por pacientes (PRO, do inglês *patient reported outcomes*) do estudo explorer7 (89). Um total de oito instrumentos genéricos e específicos foram empregados para avaliar a qualidade de vida, impacto do tratamento e preferência dos pacientes. Os principais achados são apresentados a seguir.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada com o instrumento Haem-A-QoL (*Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*). Este é um instrumento específico para hemofilia mede o impacto da hemofilia em diversas dimensões da vida dos pacientes adultos. com escores variando de 0 a 100, em que pontuações mais baixas indicam uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Após 24 semanas de tratamento, os pacientes que receberam profilaxia com concizumabe apresentaram melhorias significativas na HRQoL em comparação com aqueles que não receberam profilaxia. A diferença estimada de tratamento (ETD) no escore total do Haem-A-QoL foi de -22,6 pontos (IC95%: -42,5 a -2,7), indicando uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes tratados com concizumabe (Figura 9). Além disso, melhorias foram observadas em domínios específicos do Haem-A-QoL, como “saúde física”, “sentimentos”, “visão de si mesmo”, “esportes e lazer”, “trabalho e estudos”, “lidando com a hemofilia”, “tratamento”, “futuro” e “parceria e sexualidade”.

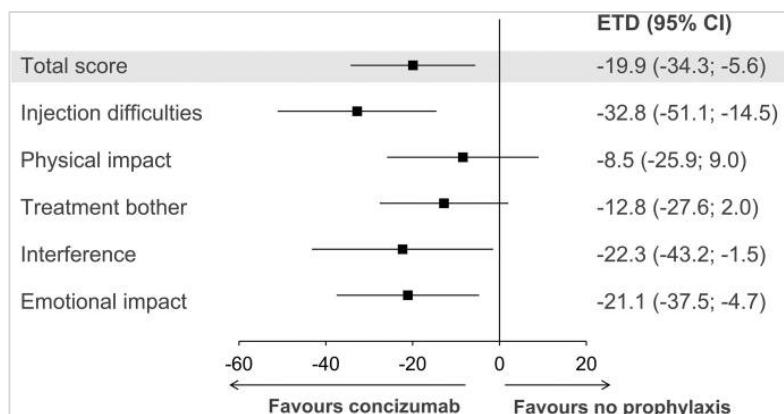


Fonte: Reproduzido de Tran et al. (2024) (100).

**Figura 9.** Qualidade de vida relacionada à saúde de acordo com o instrumento *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haem-A-QoL) no estudo explorer7.

A dor foi avaliada com o instrumento genérico de mensuração PROMIS *pain intensity* cujos escores variam desde 0 (nenhuma dor) até 10 (pior dor imaginável). A estimativa do escore de intensidade da dor médio na semana 24 foi de 3,3 (IC95%, 1,9 a 4,7) entre pacientes sem profilaxia e 2,4 (IC95%, 1,5 a 3,2) no grupo tratado com concizumabe. A mudança média em relação ao *baseline* foi de -0,9 pontos (IC95%, -2,3 a 0,5) no grupo 1 (sem profilaxia) e -1,8 pontos (IC95%, -2,6 a -0,9) no grupo tratado com concizumabe. A funcionalidade das extremidades dos membros superiores foi avaliada com o PROMIS *Upper Extremity 7a*, cuja escala varia de 1 a 5, sendo 5 o nível mais alto de funcionalidade. O escore médio obtido com este instrumento na semana 24 foi de 36,4 (IC95%, 31,4 a 41,3) no grupo sem profilaxia e 42,0 (IC 95%, 38,9 a 45,1) no grupo concizumabe. A mudança média em relação ao *baseline* foi de -3,2 pontos (IC 95% -8,1 a 1,8) no grupo 1 (sem profilaxia) e 2,5 pontos (IC95%, -0,6 a 5,6) no grupo 2.

A carga de tratamento foi mensurada no estudo por meio do instrumento validado *Hemophilia Treatment Experience Measure* (Hemo-TEM), voltado à avaliação da experiência terapêutica de pacientes com hemofilia. Os indivíduos com hemofilia A ou B com inibidores tratados com concizumabe apresentaram redução estatisticamente significativa na carga total de tratamento em comparação ao grupo controle sem profilaxia, com uma diferença estimada de tratamento (ETD) de -19,9 pontos (IC95%: -34,3 a -5,6). Adicionalmente, observou-se melhora nos domínios específicos de dificuldade com administração, interferência nas atividades diárias e impacto emocional. (Figura 10).

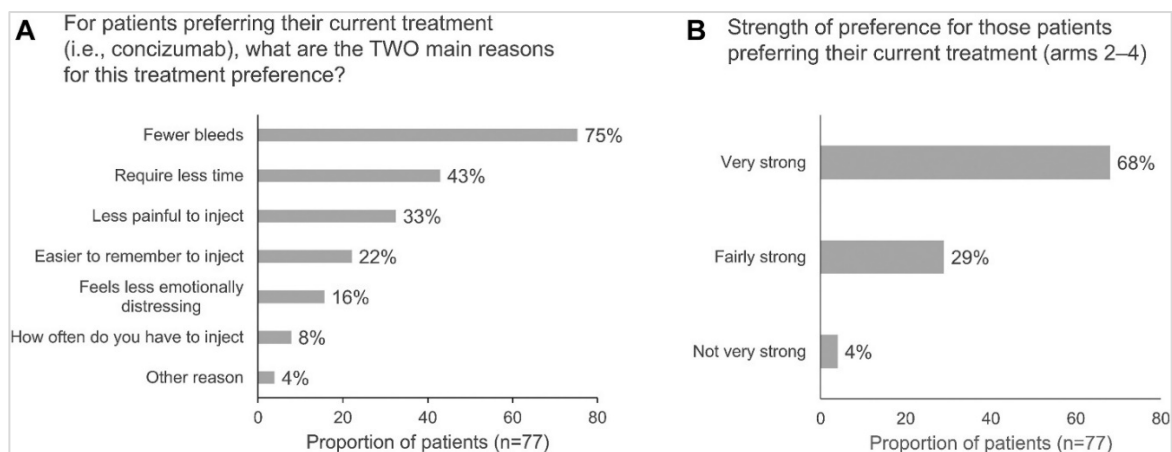


Fonte: Reproduzido de Tran *et al.* (2024) (100).

**Figura 10.** Impacto do tratamento medido com o instrumento *Hemophilia Treatment Experience Measure* (Hemo-TEM) em pacientes do estudo explorer7.

A preferência dos pacientes pelo tratamento com concizumabe foi avaliada por meio do Haemophilia Patient Preference Questionnaire (H-PPQ). Dentre os participantes que completaram o questionário, mais de 90% demonstraram preferência pelo concizumabe em comparação ao tratamento previamente utilizado. As razões mais frequentemente citadas para essa preferência incluíram: redução na frequência de

sangramentos (75%), menor tempo requerido para administração do tratamento (43%) e menor dor associada à via de administração subcutânea (33%). (Figura 11A). A força da preferência pelo tratamento atual (concizumabe) foi considerada “muito forte” por 52 de 77 (68%) pacientes, “razoavelmente forte” por 22 de 77 (29%) e “não muito forte” por 3 de 77 (4%) pacientes (Figura 11B). Dentre as razões da preferência considerado “muito forte”, as causas mais frequentes foram “causa menos sofrimento emocional” e é “menos doloroso para aplicar.”



Fonte: Reproduzido de Tran *et al.* (2024) (100).

**Figura 11.** Preferências de tratamento relatadas pelos pacientes do explorer7 avaliadas por meio do *Haemophilia Patient Preference Questionnaire* (H-PPQ).

#### 4.4 Avaliação da certeza da evidência

Para avaliação do risco de viés do estudo explorer7, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB2) da Cochrane (101). O risco de viés para os desfechos do explorer7 foi considerado alto devido ao viés de atrito pela perda de seguimento de 31,6% dos pacientes no grupo sem profilaxia e 18,2% no grupo profilaxia com concizumabe. O risco de viés no domínio mensuração do desfecho foi considerado como “algumas preocupações” para o desfecho qualidade de vida devido à falta de cegamento. O resultado da análise é apresentado na Figura 12.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Total	
Episódios de sangramento espontâneos e traumáticos tratados	+	+	-	+	+	-	+ Baixo risco
Eventos adversos graves	+	+	-	-	+	-	! Algumas preocupações
Qualidade de vida	+	+	-	!	+	-	- Alto risco
							D1 Randomização
							D2 Desvios das intervenções pretendidas
							D3 Dados faltantes
							D4 Mensuração do desfecho
							D5 Seleção de resultados reportados

**Figura 12.** Avaliação do risco de viés do estudo explorer7 de acordo com a ferramenta *Risk of Bias*.

A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (102). A certeza da evidência foi considerada baixa e os resultados são apresentados no Quadro 5.

**Quadro 5.** Sumário da avaliação da certeza da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	profilaxia com concizumabe	tratamento sob demanda	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		

**Taxa de sangramento anualizada (seguimento: 24 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	Taxa de sangramento anualizada Grupo concizumabe (n = 15): 2,2 (0,8-6,5) Grupo sem profilaxia (n = 10): 7,2 (2,6-20,1) Razão de taxas = 0,31 (IC 95%, 0,07 - 1,36) Redução de risco absoluto = desde 6,5 a menos sangramentos a 2,6 sangramentos a mais			⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	--	--	---------------	---------

**Eventos adversos graves (seguimento: 24 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	6/33 (18,2%)	3/19 (15,8%)	<b>RR 1.1515</b> (0,32 para 4.08)	<b>24 mais por 1.000</b> (de 107 menos para 487 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------------------	--	------------------	------------

**Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	Haem-A-QoL: -22,6 pontos (IC95%, -42,5 a -2,7) (a favor do concizumabe) PROMIS pain intensity: mudança média em relação ao baseline -0,9 pontos (IC95%, -2,3 a 0,5) (sem profilaxia) e -1,8 pontos (IC95%, -2,6 a -0,9) (com profilaxia) (a favor do concizumabe). PROMIS Upper Extremity: mudança média em relação ao baseline -3,2 pontos (IC 95% -8,1 a 1,8) (sem profilaxia) e 2,5 pontos (IC95%, -0,6 a 5,6) (com profilaxia) (a favor do concizumabe). Hemo-TEM: -19,9 pontos (IC95% -34,3 a -5,6) (a favor do concizumabe).			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	--	--	---------------	------------

IC: Intervalo de confiança. a. Risco de viés por perda de pacientes no seguimento do estudo; b. Intervalo de confiança muito amplo e que cruza a linha do efeito nulo; c. Dados de todos os pacientes do estudo, sendo a maioria com hemofilia A com inibidores.

## 5 Avaliação econômica

### 5.1 Análise de custo-efetividade

Nesta seção, será apresentado o modelo econômico elaborado para avaliar a custo-efetividade a longo prazo do Alhemo® (concizumabe) para o tratamento profilático de rotina de pacientes com hemofilia B e inibidores com idade  $\geq 12$  anos para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. O Quadro 6 apresenta as características do modelo econômico as quais serão detalhadas nesta seção.

**Quadro 6.** Características do modelo econômico de custo-efetividade

Característica	Descrição
População	Pacientes com hemofilia B e inibidores com idade $\geq 12$ anos
Intervenção	Profilaxia com concizumabe
Comparador	Tratamento de sangramentos sob demanda com agentes <i>de bypass</i>
Desfechos	Razão de custo-efetividade incremental por QALY adicional.
Custos	Custos diretos médicos dos tratamentos
Tipo de análise	Custo-utilidade
Perspectiva	Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS)
Horizonte temporal	<i>Life time</i>
Taxa de desconto	5% anual aplicada a custos e benefícios

#### 5.1.1 Perspectiva da análise e horizonte temporal

A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, como recomendado pelas Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (103). O horizonte temporal da análise é o tempo de vida, sendo este considerado adequado para estimar os custos e benefícios do tratamento tendo em vista que a hemofilia é uma condição crônica.

#### 5.1.2 População alvo

A população alvo da análise são pacientes com hemofilia B e inibidores, elegíveis ao tratamento profilático de longa duração e com idade  $\geq 12$  anos. A idade média dos pacientes foi baseada nos dados do

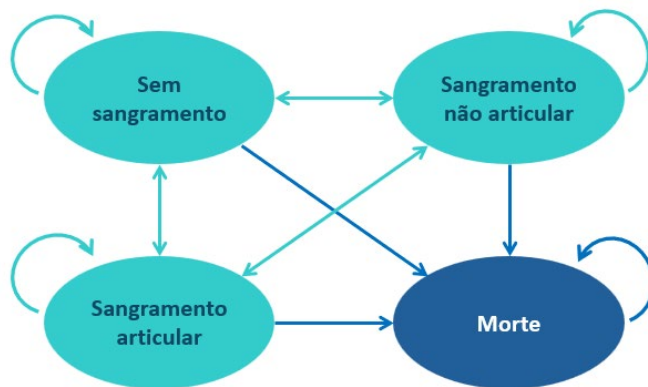
Sistema Hemovida Web Coagulopatias de 2022, segundo os quais a idade média de pacientes com hemofilia B no Brasil é de 32 anos (12).

### 5.1.3 Intervenção e comparador

A intervenção considerada é o concizumabe administrado diariamente por via subcutânea com dispositivo tipo caneta. Como comparador, foi considerado o tratamento de sangramentos sob demanda com os agentes *de bypass* CCPa (concentrado de complexo protrombínico ativado) e r-FVIIa (fator VII ativado recombinante) tendo em vista que, atualmente, não existem tratamentos específicos recomendados no SUS para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia B e inibidores.

### 5.1.4 Estrutura do modelo

Para a presente análise econômica, foi elaborado um modelo de Markov constituído por três estados de saúde conforme apresentado na Figura 13. Todos os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “sem sangramento” e podem transitar para os demais estados, ou seja, “sangramento não articular”, “sangramento articular” ou “morte”. A cada ciclo de uma semana do modelo, os pacientes podem experimentar um sangramento articular ou não articular a partir de qualquer estado de saúde, exceto a morte.



**Figura 13.** Estrutura do modelo de estados de transição.

### 5.1.5 Probabilidades de transição

#### Probabilidades de sangramento

As probabilidades de sangramento articular e não articular foram obtidas a partir das taxas de sangramentos tratados anualizadas observadas no estudo explorer7 para ambos os comparadores, convertidas para probabilidades semanais (Tabela 6). Assumiu-se como pressuposto que as probabilidades de sangramento permanecem constantes ao longo do horizonte temporal.

**Tabela 6.** Probabilidades de sangramento articular e não articular empregadas no modelo econômico

Parâmetro	Concizumabe		Tratamento sob demanda	
	Taxa Anualizada <sup>2</sup> (IC95%)	Probabilidade semanal <sup>3</sup> (IC95%)	Taxa anualizada <sup>2</sup> (IC95%)	Probabilidade semanal <sup>3</sup> (IC95%)
Sangramentos tratados	2,2 (0,8 a 6,5)	0,041 (0,015 a 0,118)	7,2 (2,6 a 20,1)	0,129 (0,049 a 0,321)
Sangramentos articulares tratados	1,6 (0,5 a 4,8)	0,03 (0,01 a 0,088)	5,3 (2 a 13,7)	0,097 (0,038 a 0,232)
Sangramentos não articulares tratados <sup>1</sup>	0,6 (0,3 a 1,7)	0,011 (0,006 a 0,032)	1,9 (0,6 a 6,4)	0,036 (0,011 a 0,116)

<sup>1</sup>Calculado como a diferença entre o total de sangramentos tratados e os sangramentos articulares.

<sup>2</sup>Estudo explorer7

<sup>3</sup>Calculado.

#### Probabilidade de morte

A probabilidade de morte semanal foi estimada a partir das tábuas completas de mortalidade por idade exata do IBGE, ajustadas pelo excesso de morte de 70% atribuível à hemofilia com inibidores (104).

### 5.1.3 Custos

Foram incluídos os custos médicos diretos relacionados ao tratamento profilático com concizumabe e ao tratamento de sangramentos sob demanda com *agentes de bypass*. De forma conservadora, custos relacionados ao acompanhamento dos pacientes, custos associados à realização de artroplastias e custos do manejo de eventos adversos não foram incluídos no modelo. Apesar de ser esperado que pacientes em profilaxia necessitem de assistência médica com menor frequência, estes custos não impactariam de forma significativa no modelo dado o alto custo das intervenções comparadas.

Da mesma forma, seria razoável supor que pacientes em profilaxia sejam submetidos a um menor número de artroplastias durante a sua vida, já que apresentam menor taxa de sangramentos articulares. No entanto, na ausência de dados fidedignos sobre a associação entre o uso de profilaxia e a redução do número de cirurgias, a inclusão desse pressuposto traria incerteza aos resultados da análise.

Finalmente, quanto ao custo de manejo de eventos adversos, de acordo com os resultados do estudo explorer7 (89), a frequência de eventos adversos graves foi baixa e similar entre os grupos de pacientes tratados com concizumabe ou sob demanda (0,4 eventos por paciente-ano *versus* 0,3 eventos por paciente-ano, respectivamente), de forma que estes custos não impactam de forma significativa os resultados do modelo.

A seguir serão apresentadas as estimativas de custos incluídos nas análises.

#### Custo da profilaxia com concizumabe

Para estimar os custos da profilaxia com concizumabe, considerou-se a posologia descrita no estudo explorer7 (89). De acordo com este estudo, os pacientes iniciam tratamento com uma dose de ataque de 1 mg/kg seguida de doses diárias de 0,2 mg/kg. Essa dose diária pode sofrer ajustes e aumentar para 0,25 mg/kg ou ser reduzida para 0,15 mg/kg, dependendo da concentração plasmática de concizumabe durante o período de adaptação de oito semanas.

De acordo com dados do explorer7, 74% dos pacientes mantiveram a dose de manutenção de 0,2 mg/kg/dia após o período de adaptação, 25% aumentaram a dose para 0,25 mg/kg/dia e 1% reduziu para 0,15 mg/kg, o que resulta em uma dose média de manutenção de 0,212 mg/kg/dia. Assumiu-se que o ajuste da dose ocorre a partir da quinta semana de tratamento. Para cálculo do total de mg por dia, considerou-se o peso médio (70 kg) de um indivíduo por idade de acordo com dados do IBGE (105). A Tabela 7 apresenta a estimativa dos custos semanais com concizumabe considerando-se o preço proposto para incorporação de R\$ 374,63 por mg.

**Tabela 7.** Estimativa de custos do tratamento com concizumabe.

Parâmetro	Dose	Custo semanal por kg <sup>1</sup>
Semana 1	1 mg/kg (dia 1) e 0,2 mg/kg/dia (dias 2 a 7)	R\$ 824,19
Semanas 2 a 4	0,2 mg/kg/dia	R\$ 524,48
A partir da semana 5	0,212 mg/kg/dia	R\$ 555,95

<sup>1</sup>Preço proposto para o concizumabe R\$ 374,63 por mg.

### Custo do tratamento sob demanda

De acordo com o Manual de diagnóstico e tratamento de inibidor em pacientes com hemofilia congênita do Ministério da Saúde (67), o tratamento de episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia B, pode ser realizado com infusão de FIX ou agentes *de bypass*. No entanto, para pacientes com hemofilia B e inibidores, existe um risco de resposta anamnésica, aumento dos títulos de inibidores e reações anafiláticas ao se utilizar FIX para controle de sangramentos. O mesmo ocorre no caso do agente *de bypass* CCPa que contém FIX em sua composição. Por isso, o agente *de bypass* rFVIIa é indicado como a primeira opção de tratamento para esses pacientes (67). Desta forma, o modelo econômico considerou que os sangramentos seriam tratados com rFVIIa.

A dose necessária de rFVIIa para o tratamento sob demanda varia de acordo com a intensidade e o local da hemorragia (67) e, por isso, estimar o custo do tratamento sob demanda é um desafio. Nas últimas duas avaliações da Conitec sobre tratamento de pacientes com hemofilia e inibidores ocorridas em 2019 (106) e 2023 (72), considerou-se uma dose de rFVIIa igual a 540 mcg/Kg/dia para o tratamento sob demanda. Desta forma, a fim de manter a coerência com as análises anteriores da Conitec, na presente análise foi considerada a mesma dose.

A Tabela 8 apresenta os custos estimados para o tratamento sob demanda por kg do paciente já que no modelo, a dose necessária é calculada de acordo com peso médio do indivíduo por idade segundo dados do IBGE (105). O preço do rFVIIa foi obtido a partir do contrato de compras mais recente do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (nº 217/2023), em que o valor unitário do rFVIIa foi de R\$ 50,36/KUI. Como 1 KUI equivale a 20 mcg do medicamento, o valor por mcg calculado foi de R\$ 2,52.

**Tabela 8.** Estimativa do custo do tratamento sob demanda para episódios de sangramento

Medicamento	Preço por mcg	Dose	Custo dose/kg/dia
Fator VII ativado recombinante (rFVIIa)	R\$ 2,52 <sup>1</sup>	540 mcg/kg/dia	R\$ 1.360,80

<sup>1</sup>Preço do contrato nº 217/2023 do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog>

#### 5.1.4 Utilidades

Os valores de utilidade para cada estado de saúde foram obtidos a partir do estudo de Neufeld *et al.* (107) que avaliou o impacto de episódios de sangramentos na qualidade de vida de pacientes com hemofilia e inibidores. Esta publicação, relata os resultados sobre qualidade de vida obtidos durante o estudo DOSE (*The Dosing Observational Study in Hemophilia*), um estudo prospectivo e observacional, cujo um dos objetivos foi avaliar o impacto dos episódios de sangramento na qualidade de vida dos pacientes com

inibidores. Foram incluídos pacientes recrutados em diferentes centros de tratamento localizados nos Estados Unidos. De acordo com os resultados, o valor de utilidade mensurado com o instrumento EQ-5D-5L aos períodos sem sangramento foi de 0,82, comparado a um valor de 0,66 quando ocorre o sangramento. Para episódios de sangramento articular foi aplicada uma desutilidade de 0,12 sobre a utilidade (41). Como pressuposto, assumiu-se que a redução de utilidade associada aos sangramentos incidiria sobre os sete dias do ciclo do modelo.

### 6.1.5 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análise de sensibilidade determinística univariada e probabilística para avaliar o impacto da variação de cada parâmetro na razão de custo-efetividade incremental. Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas um total de 1.000 simulações de Monte Carlo. Os limites inferior e superior adotados foram baseados no intervalo de confiança reportado na literatura ou, na ausência deste, em uma variação de  $\pm 20\%$ . Os parâmetros utilizados no modelo, bem como seus limites, distribuições e fontes, estão apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Determinística		Probabilística	Fonte
		Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Idade inicial	29	12,00	80,00	Uniforme	
Probabilidade semanal de sangramento articular com profilaxia	0,0303	0,0096	0,0882	Beta	(89)
Probabilidade semanal de sangramento articular sem profilaxia	0,0969	0,0377	0,2316	Beta	(89)
Probabilidade semanal de sangramento não articular com profilaxia	0,0115	0,0058	0,0322	Beta	(89)
Probabilidade semanal de sangramento não articular sem profilaxia	0,0359	0,0115	0,1158	Beta	(89)
Preço por mg concizumabe	R\$ 374,63	R\$ 299,70	R\$ 449,56	Gamma	Proposto
Custo hospitalização sangramento articular	R\$ 273,14	R\$ 218,51	R\$ 327,77	Gamma	SIGTAP
Custo hospitalização sangramento não articular	R\$ 236,72	R\$ 189,38	R\$ 284,07	Gamma	SIGTAP
Custo sangramento por kg	R\$ 9.518,04	R\$ 7.614,43	R\$ 11.421,65	Gamma	Calculado
Utilidade sem sangramento	0,82000	0,6300	0,8200	Beta	(107)

Desutilidade sangramento não articular	0,16	-	-	Gamma	(107)
Desutilidade sangramento articular	0,12	-	-	Gamma	(41)

### 5.1.6 Resultados

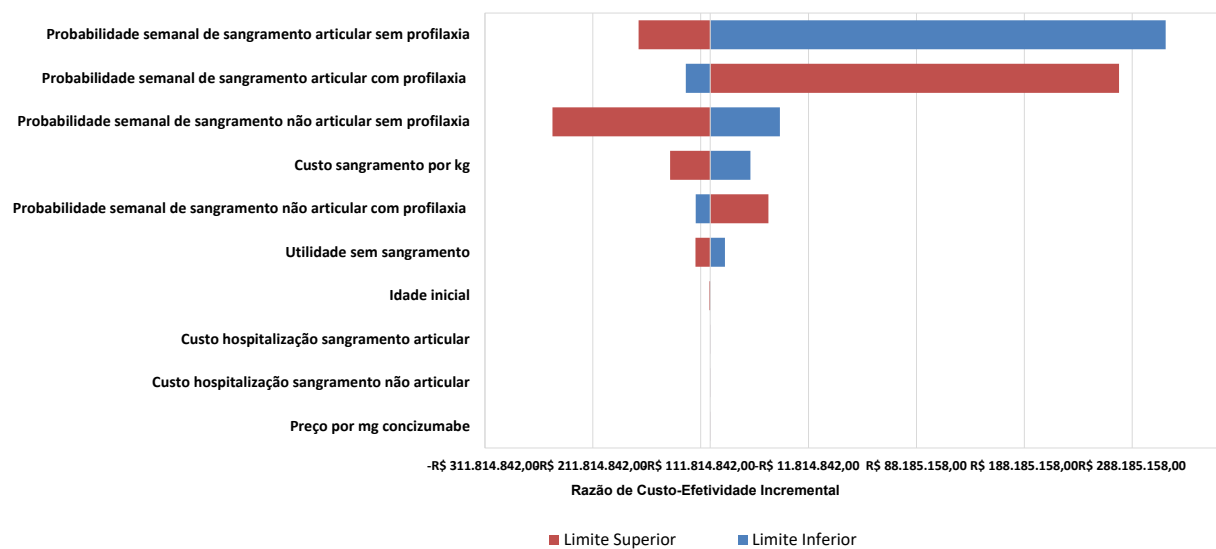
A profilaxia com concizumabe foi mais eficaz que o tratamento sob demanda na redução do número de episódios de sangramento, evitando a ocorrência de 255 sangramentos por paciente em comparação ao tratamento sob demanda. O uso do concizumabe também está associado a ganho de QALY quando comparada ao tratamento sob demanda (13,70 QALY vs. 13,48 QALY) e a menores custos (R\$ 59.858.112 vs. R\$ 79.349.846) sendo, portanto, uma tecnologia dominante em comparação ao tratamento sob demanda (Tabela 10).

**Tabela 10.** Resultados da análise de custo-utilidade.

Comparadores	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI
Tratamento sob demanda	R\$ 79.349.846	13,48	0,2137	-R\$ 19.491.733	<b>Dominante</b>
Profilaxia com concizumabe	R\$ 59.858.112	13,70			

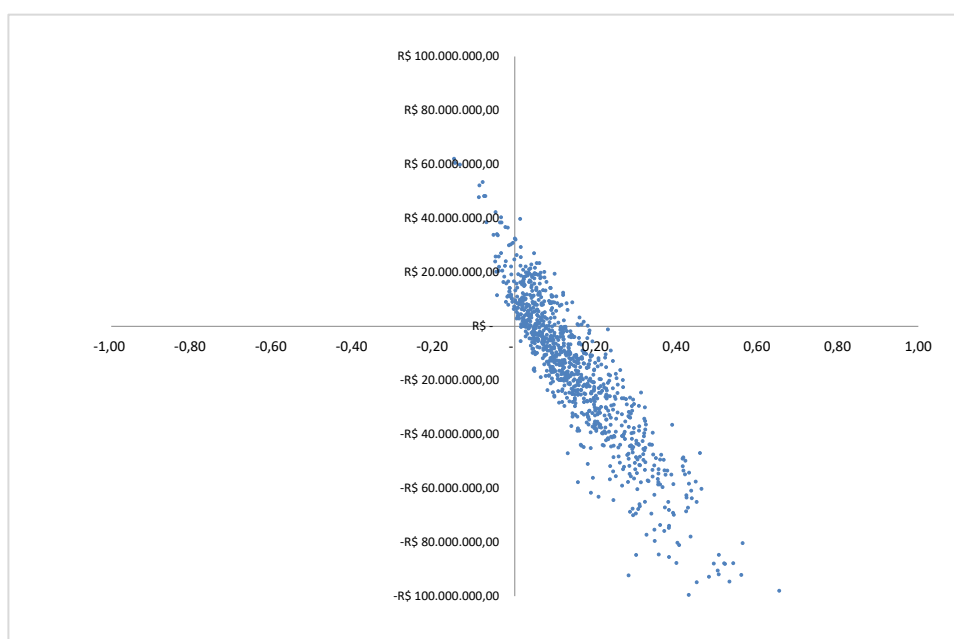
### Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros com maior impacto no modelo são as probabilidades de sangramento (Figura 14).



**Figura 14.** Análise de sensibilidade determinística.

Na análise de sensibilidade probabilística, aproximadamente 96% das simulações estão no segundo quadrante do plano de custo-efetividade, ou seja, resultaram na dominância do concizumabe frente ao tratamento sob demanda, apresentando maior efetividade e menor custo.



**Figura 15.** Análise de sensibilidade probabilística.

## 5.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do Alhemo® (concizumabe) para tratamento de profilaxia de rotina de pacientes com hemofilia B e inibidores com idade  $\geq 12$  anos. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (108) e adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.

### 5.2.1 População elegível

A estimativa da população elegível foi realizada pelo método da demanda aferida a partir dos dados do Sistema Hemovida Web Coagulopatias (12) que mostram que em 2024 existiam 2.339 pacientes com hemofilia B no Brasil. Este número de pacientes foi ajustado de acordo com a taxa de crescimento média da população geral brasileira projetada pelo IBGE no período de 2022 a 2029 que foi igual a 0,515% ao ano. Ainda de acordo com os dados do Sistema Hemovida Web Coagulopatias (12), 2,3% dos pacientes com hemofilia B possuem inibidores. A Tabela 11 apresenta a estimativa da população elegível no horizonte temporal da análise.

**Tabela 11.** Estimativa da população da população elegível.

População elegível	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes com hemofilia B no Brasil <sup>1</sup>	2.363	2.375	2.388	2.400	2.412
Pacientes com hemofilia B e inibidores (5,3%)	55	55	55	55	56

<sup>1</sup>Fonte: Sistema Hemovida Web Coagulopatias (12) corrigido pela taxa de crescimento da população brasileira no período

### 5.2.2 Market share

O *market share* considerado na análise é apresentado na Tabela 12. Dados que atualmente não existem tratamentos profiláticos eficazes e custo-efetivos disponíveis no SUS para pacientes com hemofilia B e inibidores, supõe-se que a difusão do uso de concizumabe seria rápida, iniciando-se em 40% no ano 1 e atingindo 80% no quinto ano.

**Tabela 12.** *Market share* no cenário referência, sem disponibilidade do concizumabe.

	2026	2027	2028	2029	2030
Profilaxia com concizumabe	40%	50%	60%	70%	80%
Tratamento sob demanda	60%	50%	40%	30%	20%

### 5.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram aqueles estimados no modelo econômico, seja para os pacientes tratados com concizumabe quanto para aqueles que receberam apenas tratamento sob demanda e são descritos na seção 5.1.3. Para fins de cálculo da dose necessária dos medicamentos assumiu-se um peso médio de 70 kg, que foi estimado considerando-se a distribuição percentual dos pacientes com hemofilia B por faixa etária (12) e o peso médio de cada faixa etária segundo o IBGE.

Como foi apresentado no modelo de custo-utilidade, os custos foram apurados de acordo com o tempo de permanência do paciente em cada um dos estados de saúde e estimados até o óbito do paciente. Os pacientes prevalentes no primeiro ano (coorte 1) foram acompanhados ao longo dos cinco anos do impacto orçamentário. Os pacientes incidentes no segundo ano (coorte 2) foram acompanhados por quatro anos e assim sucessivamente conforme quadro 7. Dado que, dados do Sistema Hemovida Web Coagulopatias (12), 50% dos pacientes com hemofilia B têm idade entre 20 e 49 anos, assumiu-se um risco de morte semanal igual a 0,0014%, que equivale à média da mortalidade semanal nesta faixa etária, de acordo com o IBGE, ajustada pelo excesso de morte de 70% atribuível à hemofilia com inibidores (104), assim como foi empregado na análise de custo-utilidade. Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (108).

**Quadro 7.** Racional para apuração dos custos na análise de impacto orçamentário.

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	Coorte 5
	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4
		Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3
			Coorte 1	Coorte 2
				Coorte 1

## 5.2.4 Resultados

O impacto orçamentário estimado no cenário referência foi de **uma economia total em cinco anos de R\$ 183.195.864,79**. Os resultados são apresentados na tabela 13.

**Tabela 13.** Análise de impacto orçamentário em um horizonte temporal de cinco anos.

Ano	Cenário com concizumabe	Cenário sem concizumabe	Impacto orçamentário incremental
<b>2026</b>	R\$ 228.142.012,59	R\$ 252.712.342,24	-R\$ 24.570.329,65
<b>2027</b>	R\$ 221.680.131,08	R\$ 252.523.910,38	-R\$ 30.843.779,30
<b>2028</b>	R\$ 215.545.738,17	R\$ 252.343.281,37	-R\$ 36.797.543,21
<b>2029</b>	R\$ 209.537.503,41	R\$ 252.170.443,68	-R\$ 42.632.940,27
<b>2030</b>	R\$ 203.654.113,66	R\$ 252.005.386,02	-R\$ 48.351.272,36
<b>Total</b>	R\$ 1.078.559.498,90	R\$ 1.261.755.363,69	-R\$ 183.195.864,79

## 6 Recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologias

Uma revisão de análises sobre o uso do concizumabe em agências de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada para definir o posicionamento em cada sistema de saúde. Atualmente o uso do concizumabe para prevenção de episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia A e B está sob avaliação pela agência *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* da Inglaterra.

## 7 Considerações finais

A hemofilia B causa um impacto negativo importante sobre a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes devido à ocorrência de hemorragias espontâneas e recorrentes frequentes. As hemorragias, quando não adequadamente tratadas, evoluem para complicações de longo prazo, como artrite hemofílica, deformidades ortopédicas, limitação funcional progressiva e dor crônica. A prevenção e o tratamento eficaz dos episódios hemorrágicos tornam-se ainda mais desafiadores em pacientes que desenvolvem inibidores, os quais apresentam piores desfechos clínicos em comparação àqueles sem inibidores, incluindo maior incidência de alterações articulares irreversíveis, limitação de mobilidade e pior percepção de qualidade de vida. Estima-se ainda que pacientes com hemofilia B com inibidores apresentem risco de

mortalidade até cinco vezes maior do que aqueles sem inibidores, especialmente por hemorragias graves evidenciando o caráter crítico e não atendido dessa condição. Além do impacto clínico, a hemofilia B com inibidores impõe uma carga econômica significativa tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde, devido ao maior consumo de recursos terapêuticos, hospitalares e ambulatoriais, além de custos indiretos associados à redução da capacidade laboral, perda de produtividade e absenteísmo entre pacientes e cuidadores.

A presença de inibidores em pacientes com hemofilia B constitui um dos principais desafios clínicos no manejo da doença, uma vez que a profilaxia FIX recombinante é contraindicada na maioria dos casos devido ao elevado risco de reações anafiláticas e eventos renais, como nefrite. Nessa população, a terapia de indução de imunotolerância, embora possa viabilizar a reposição de FIX, apresenta baixa taxa de sucesso, curso prolongado, elevada toxicidade e custo expressivo. O uso de agentes de *bypass* como estratégia profilática de longo prazo, por sua vez, não é rotineiramente recomendado em virtude da eficácia limitada na prevenção de sangramentos.

Neste contexto, existe uma importante necessidade não atendida no SUS por tratamentos profiláticos seguros, eficazes e custo-efetivos que possam ser utilizados a longo prazo, e que sejam capazes de reduzir a carga da doença em pacientes com hemofilia B e inibidores. Os pacientes estão expostos a desfechos clínicos negativos crônicos e a ausência de estratégias profiláticas eficazes contribui para o agravamento do quadro clínico, impondo um ônus econômico substancial ao sistema de saúde. Estes tratamentos poderiam evitar desfechos clínicos negativos crônicos da doença, e contribuir para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, além de mitigar o ônus econômico da doença.

Atualmente, no âmbito do SUS, pacientes com hemofilia A com inibidores já dispõem de opções terapêuticas profiláticas que promovem controle do sangramento. Em contrapartida, pacientes com hemofilia B com inibidores permanecem sem alternativas profiláticas eficazes e sustentáveis para uso contínuo. Essa disparidade configura uma importante lacuna na equidade do cuidado entre as diferentes formas de hemofilia, refletindo uma assimetria no acesso às inovações terapêuticas. Neste cenário, a incorporação do concizumabe como profilaxia de longo prazo representa uma mudança de paradigma no tratamento da hemofilia B com inibidores no Brasil contribuindo para a equiparação do padrão de cuidado, redução da carga da doença e melhoria nos desfechos clínicos e psicossociais desses pacientes.

O concizumabe é um anticorpo monoclonal que aumenta a formação de trombina e favorece a estabilização dos coágulos de forma independente do FIX, cuja eficácia e segurança foram demonstradas por ensaio clínico de fase III, com baixo risco de viés, o explorer<sup>7</sup>. Neste estudo o concizumabe demonstrou eficácia clínica significativa ao reduzir em 86% a taxa anualizada de sangramentos tratados em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores, em comparação ao tratamento sob demanda com agentes de *bypass* (razão de taxas: 0,14; IC95%: 0,07–0,29). Na análise de subgrupo referente aos pacientes com hemofilia B com

inibidores, observou-se uma redução de 69% na taxa anualizada de sangramentos. Embora esta análise não tenha alcançado significância estatística isoladamente, em razão do número limitado de pacientes, o efeito observado é clinicamente relevante e consistente com o desfecho primário do estudo. É importante destacar que a hemofilia B com inibidores é uma condição ultrarrara, o que limita a viabilidade de estudos com grande poder estatístico. Ainda assim, o impacto clínico observado corrobora a eficácia do concizumabe nessa população, evidenciando seu potencial para preencher uma lacuna terapêutica relevante no tratamento de pacientes com hemofilia no SUS.

O concizumabe apresenta benefícios adicionais relevantes em comparação às terapias atualmente disponíveis no SUS. Trata-se da primeira opção de tratamento profilático para pacientes com hemofilia B com inibidores administrada por via subcutânea diária, por meio de dispositivo tipo caneta, o que representa um avanço significativo em termos de conveniência e adesão ao tratamento. A possibilidade de administração subcutânea supera uma das principais barreiras associadas à terapêutica intravenosa convencional, especialmente em contextos de difícil acesso venoso. Além disso, o concizumabe pode ser utilizado concomitantemente com agentes de *bypass* para o controle de episódios hemorrágicos agudos, sem necessidade de precauções adicionais de segurança conhecidas até o momento.

Além de eficaz e seguro, o concizumabe demonstrou-se uma alternativa custo-efetiva em análises econômicas conduzidas no contexto brasileiro. A avaliação de custo-efetividade indicou que o concizumabe é uma tecnologia dominante, associada a menor custo total e superioridade clínica em comparação ao tratamento sob demanda com agentes de *bypass*, reduzindo o número de sangramentos e, conseqüentemente, seus impactos negativos sobre a qualidade de vida dos pacientes. Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do concizumabe pode resultar em economia significativa de recursos para o sistema público de saúde, contribuindo para a sustentabilidade financeira .

## Referências

1. Dolan G, Benson G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Rev* [Internet]. 2018 Jan;32(1):52–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X16301229>
2. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019;17(6):344–51.
3. Santagostino E, Dougall A, Jackson M, Srivastava A. Comprehensive care of hemophilia. In: Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoter EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al., editors. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. 3rd edition. WFH; 2020. p. 21–36.
4. World Federation of Hemophilia. Carriers and Women with Hemophilia. [Internet]. 2012. Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1471.pdf>
5. World Federation of Hemophilia. eLearning Centres: Introduction to Hemophilia. 2020.
6. Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfusion medicine*. 2004;14(2):187–8.
7. Pavlova A, Brondke H, Müsebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(6):976–82.
8. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, Tetzlaff T, Candela M, Neme D, et al. Phenotype–genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(4):530–9.
9. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*. 2016;388(10040):187–97.
10. VAN DEN BERG HM, DE GROOT PHG, FISCHER K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2007 Jul;5:151–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622175938>
11. World Federation of Hemophilia. Report on the WFH Annual Global Survey 2022 [Internet]. 2023. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2399.pdf>
12. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada em Temática. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. [Internet]. Brasília - DF; 2022 [cited 2024 Nov 5]. *Sistematização: Dados coagulopatias hereditárias 2022*. Available from: <http://hemovida.saude.gov.br/>
13. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *Journal of veterinary emergency and critical care*. 2009;19(1):3–10.

14. Hoffman M, Monroe III DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(06):958–65.
15. Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(2):166–76.
16. Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, Clausen JT, Jespersgaard C, Krogh BO, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2012;119(24):5871–8.
17. Ministério da Saúde. *Manual de Hemofilia. 2a edição.* Ministério da Saúde, editor. Brasília - DF; 2015. 1–56 p.
18. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2018 Sep 20;44(06):578–89. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1660817>
19. Ragni M V. Novel alternate hemostatic agents for patients with inhibitors: beyond bypass therapy. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2017;2017(1):605–9.
20. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186–97.
21. Oladapo AO, Lu M, Walsh S, O’Hara J, Kauf TL. Inhibitor clinical burden of disease: a comparative analysis of the CHES data. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:1–11.
22. Ragni VM, Berntorp E, Carcao M, Ettingshausen CE, Nedzinskas A, Ozelo MC, et al. Inhibitors to clotting factor. *Haemophilia.* 2020;26(6):95–107.
23. D’Angiolella LS, Cortesi PA, Rocino A, Coppola A, Hassan HJ, Giampaolo A, et al. The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. *Eur J Haematol.* 2018;101(4):435–56.
24. Giangrande PLF, Hermans C, O’Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:1–6.
25. Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Haemostasis: Methods and Protocols.* 2013;321–33.
26. World Federation of Hemophilia. *eLearning Centres: Inhibitors.* [Internet]. 2021. Available from: <https://elearning.wfh.org/elearning-centres/inhibitors/>
27. Puetz J, Soucie JM, Kempton CL, Monahan PE, Investigators HTCN (HTCN). Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia.* 2014;20(1):25–31.
28. Sutherland M, Brasi CD, Konkle BA, Shett S. Genetic assessment. *World Federation of Haemophilia Guidelines for the Management of haemophilia.* 2020;55–65.

29. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, Hässler S, Zhang Y, Schultze-Strasser S, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218258.
30. Bardi E, Astermark J. Genetic risk factors for inhibitors in haemophilia A. *Eur J Haematol*. 2015;94:7–10.
31. Ragni M V, Ojeifo O, Feng J, Yan J, Hill KA, Sommer SS, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case–control study. *Haemophilia*. 2009;15(5):1074–82.
32. Schneider NB, de Araujo CLP, Godoy dos Santos HW, Lima S, Falavigna M, Pachito DV. Epidemiology, patient journey and unmet needs related to hemophilia in Brazil: a scoping review with evidence map. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 Oct;46(4):533–41.
33. Mahlangu J, Dolan G, Dougall A, Goddard NJ, Preza Hernandez ED, Ragni M, et al. Chapter 7: Treatment of specific hemorrhages. *HAEMOPHILIA*. 2020;26:85–94.
34. Llinas A, Poonnoose PM, Goddard NJ, Blamey G, Al Sharif A, de Kleijn P, et al. Chapter 10: Musculoskeletal Complications. *HAEMOPHILIA*. 2020;26:125–36.
35. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* [Internet]. 2020 Aug 3;26(S6):1–158. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>
36. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2017;23(1):105–14.
37. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul 3;11(7):567–76.
38. Carcao M, Hilliard P, Escobar MA, Solimeno L, Mahlangu J, Santagostino E. Optimising musculoskeletal care for patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2015;95:11–21.
39. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*. 2014;20(4):459–63.
40. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535–44.
41. O’Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2018 Dec 2;16(1):84. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-018-0908-9>
42. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens REG. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853–63.

43. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully M. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):755–61.
44. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Cheng CN, Wang HJ, et al. Obesity and overweight in patients with hemophilia: Prevalence by age, clinical correlates, and impact on joint bleeding. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019;82(4):289–94.
45. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A—a systematic literature review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19:6–20.
46. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* [Internet]. 2007 Aug 1;110(3):815–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435>
47. Santo AH. Causes of death and mortality trends related to hemophilia in Brazil, 1999 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021 Apr;43(2):171–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137920300560>
48. Jardim LL, van der Bom JG, Caram-Deelder C, Gouw SC, Leal Cherchiglia M, Rezende SM. Mortality of patients with haemophilia in Brazil: First report. *Haemophilia* [Internet]. 2019 May 15;25(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13730>
49. O’Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DAG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:1–8.
50. Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015;18(6):457–65.
51. Chen CX, Baker JR, Nichol MB. Economic burden of illness among persons with hemophilia B from HUGS Vb: examining the association of severity and treatment regimens with costs and annual bleed rates. *Value in Health*. 2017;20(8):1074–82.
52. Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. *The European Journal of Health Economics*. 2016;17:53–65.
53. Ferreira AA, Brum IV, Souza JV de L, Leite ICG. Cost analysis of hemophilia treatment in a Brazilian public blood center. *Cad Saude Colet*. 2020;28(4):556–66.
54. Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016;22(5 Suppl):s126–33.

55. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, Group CS. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003;102(7):2358–63.
56. Guh S, Grosse SD, McAlister S, Kessler CM, Soucie JM. Healthcare expenditures for males with haemophilia and employer-sponsored insurance in the United States, 2008. *Haemophilia*. 2012;18(2):268–75.
57. Holstein K, Von Mackensen S, Bokemeyer C, Langer F. The impact of social factors on outcomes in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):46–53.
58. Hartl HK, Reitter S, Eidher U, Ramschak H, Ay C, Pabinger I. The impact of severe haemophilia on the social status and quality of life among Austrian haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;14(4):703–8.
59. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence*. 2019;941–57.
60. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65–71.
61. Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Prefer Adherence*. 2015;1549–60.
62. Hoxer CS, Zak M, Benmedjahed K, Lambert J. Utility valuation of health states for haemophilia and related complications in Europe and in the United States. *Haemophilia*. 2019;25(1):92–100.
63. Cassis F, Buzzi A, Forsyth A, Gregory M, Nugent D, Garrido C, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: influence of haemophilia on interpersonal relationships as reported by adults with haemophilia and parents of children with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):e287–95.
64. Chen C, Huang K, Chen C, Huang S, Huang C, Chen Y, et al. The impact of joint range of motion limitations on health-related quality of life in patients with haemophilia A: a prospective study. *Haemophilia*. 2015;21(3):e176–84.
65. Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia* [Internet]. 2019 Jul 21;25(4):640–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13774>

66. Silva TPS, Chaves DG, Vertchenko SB, Martins PRJ, Mambrini JV de M, Peixoto SWV. Determining the health-related quality of life in individuals with haemophilia in developing economies: results from the Brazilian population. 2017;
67. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de inibidor em pacientes com hemofilia congênita. 2a edição. Ministério da Saúde, editor. Brasília - DF; 2022.
68. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361–74.
69. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020;190(5):684–95.
70. World Federation of Hemophilia. eLearning Centres: Profilaxis [Internet]. 2022. Available from: [https://elearning.wfh.org/elearning-centres/prophylaxis/#what\\_is\\_prophylaxis](https://elearning.wfh.org/elearning-centres/prophylaxis/#what_is_prophylaxis)
71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde. Portaria Conjunta No 6 de 05 de abril de 2022. Aprova o protocolo de uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt-8>.
72. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação 841 - Emicizumabe para tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, exceto aquelas em tratamento de indução à imunotolerância. Brasília - DF; 2023.
73. Lai JD, Lillicrap D. Factor VIII inhibitors: advances in basic and translational science. *Int J Lab Hematol*. 2017;39:6–13.
74. Lai J, Hough C, Tarrant J, Lillicrap D. Biological considerations of plasma-derived and recombinant factor VIII immunogenicity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(24):3147–54.
75. National Hemophilia Foundation. Inhibitor Development [Internet]. 2018. Available from: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/Nurses-Guide-Chapter-12-Inhibitor-to-Factor-VIII-and-Factor-IX.pdf>
76. Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jiménez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia*. 2017;23:4–13.
77. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(23):3365–72.
78. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):436–63.

79. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006). *Haemophilia*. 2009;15(5):1027–31.
80. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606–12.
81. Walsh CE, Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Grancha S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2016;116(S 01):S10–7.
82. Eckhardt CL, Loomans JI, Van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(7):1217–25.
83. Guh S, Grosse SD, McAlister S, Kessler CM, Soucie JM. Health care expenditures for Medicaid-covered males with haemophilia in the United States, 2008. *Haemophilia*. 2012;18(2):276–83.
84. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy—global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12(1):75–81.
85. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;1677–86.
86. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol*. 2020;111:42–50.
87. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Karim FA, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(5):743–54.
88. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab. *Drugs*. 2018;78(9):881–90.
89. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Aug 31;389(9):783–94. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216455>
90. Broze Jr GJ, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci*. 2012;17:262.
91. Hansen L, Petersen LC, Lauritzen B, Clausen JT, Grell SN, Agersø H, et al. Target-mediated clearance and bio-distribution of a monoclonal antibody against the Kunitz-type protease inhibitor 2 domain of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Res*. 2014;133(3):464–71.
92. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv*. 2021;5(1):279.
93. Hedner U, Ezban M. Tissue factor and factor VIIa as therapeutic targets in disorders of hemostasis. *Annu Rev Med*. 2008;59(1):29–41.
94. Government of Canada, Health Canada. [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 5]. Product information - Alhemo. Available from: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?code=102487&lang=eng>

95. Australian Government, Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration. [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 5]. Australian prescription medicine decision summaries - Alhemo. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/alhemo-0>
96. US Food & Drug Administration. FDA. 2024 [cited 2025 Jun 16]. FDA approves drug to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes for patients with hemophilia A with inhibitors or hemophilia B with inhibitors. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-prevent-or-reduce-frequency-bleeding-episodes-patients-hemophilia-inhibitors-or>
97. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Alhemo: EPAR - Product information [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo#authorisation-details>
98. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Novos medicamentos e indicações . 2025 [cited 2025 Jun 16]. Alhemo (concizumabe): novo registro. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/alhemo-concizumabe-novo-registro>
99. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - A web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
100. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, Hampton K, Knoebl P, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2024 May;8(4):102476. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2475037924001651>
101. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
102. Piggott T, Morgan RL, Cuello-Garcia CA, Santesso N, Mustafa RA, Meerpohl JJ, et al. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE's terminology for rating down by three levels. *J Clin Epidemiol*. 2020;120:116–20.
103. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
104. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, Network USHTC. Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the United States. *Am J Hematol*. 2015;90(5):400–5.
105. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. [Internet]. 2010 [cited 2024 Nov 5]. p. 1–127 Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>

106. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A com inibidores do fator VIII [Internet]. Brasília - DF; 2019. p. 57. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_EMICIZUMABE\\_HEMOFILIA\\_A\\_CP\\_58.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_EMICIZUMABE_HEMOFILIA_A_CP_58.pdf)
107. Neufeld EJ, Recht M, Sabio H, Saxena K, Solem CT, Pickard AS, et al. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: Observations from the dosing observational study in hemophilia. *Value in Health* [Internet]. 2012;15(6):916–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.005>
108. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2012.

# Apêndice 1

## Estudos excluídos e motivos de exclusão

### Desenho de estudo inadequado

Keam SJ. Concizumab: First Approval. *Drugs*. 2023 Jul;83(11):1053-1059. doi: 10.1007/s40265-023-01912-6. Erratum in: *Drugs*. 2023 Sep;83(13):1253-1254. doi: 10.1007/s40265-023-01924-2. PMID: 37341887.

Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *J Blood Med*. 2022 Apr 16;13:191-199. doi: 10.2147/JBM.S242219. PMID: 35465188; PMCID: PMC9020573.

Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):279. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001140. PMID: 33570646; PMCID: PMC7805331.

Mahlangu JN. Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 5;8:670526. doi: 10.3389/fmed.2021.670526. PMID: 34026796; PMCID: PMC8131856.

### Sem dados separados para hemofilia A e hemofilia B

Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019 Nov 28;134(22):1973-1982. doi: 10.1182/blood.2019001542. PMID: 31444162; PMCID: PMC6895373.

Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Feb 27;2(2):CD014544. doi: 10.1002/14651858.CD014544.pub2. PMID: 38411279; PMCID: PMC10897951.

### Intervenção errada

Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D. Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 18;8(8):CD014201. doi: 10.1002/14651858.CD014201. PMID: 34407214; PMCID: PMC8407508.