



Brasília, DF | Março de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Concizumabe 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

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Alexander Itria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Tháís Conceição Barbosa - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Relatório (patente)

Munike Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do Paciente

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrija Oliveira Almeida- CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Ágatha da Silva Ferreira - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos

e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção das evidências. Fonte: dossiê do demandante (p. 37)	20
Figura 2 - Desenho do estudo explorer 7 (89).....	21
Figura 3 - Avaliação do risco de viés do estudo explorer7 de acordo com a ferramenta Risk of Bias (RoB 2).	26
Figura 4 - Avaliação do risco de viés do estudo explorer7 de acordo com a ferramenta Risk of Bias realizada por avaliador técnico.....	30
Figura 5 - Estrutura do modelo de estados de transição.....	33
Figura 6 - Análise de sensibilidade determinística.....	38
Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística.	38

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta.....	18
Quadro 3. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante.	19
Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.....	32
Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário.....	41
Quadro 6. Racional para apuração dos custos na análise de impacto orçamentário.....	43
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento profilático de longa duração contra sangramentos em pacientes com hemofilia b moderada a grave com inibidores com idade a partir de 12 anos.....	44
Quadro 8. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.	59

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Desfechos de eficácia na data de corte do estudo explorer7.....	22
Tabela 2 - Resultados de eficácia em pacientes com hemofilia B no estudo explorer7.....	23
Tabela 3 - Desfechos de segurança.	24
Tabela 4 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática	28
Tabela 5 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática realizada por avaliador técnico.....	31
Tabela 6 - Probabilidades de sangramento articular e não articular empregadas no modelo econômico.....	34
Tabela 7 - Estimativa de custos do tratamento com concizumabe.	35
Tabela 8 - Estimativa do custo do tratamento sob demanda para episódios de sangramento	36
Tabela 9 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.....	36
Tabela 10 - Resultados da análise de custo-utilidade.....	37

Tabela 11 - Projeção populacional em 5 anos.	41
Tabela 12 - Market share no cenário referência, sem disponibilidade do concizumabe.	42
Tabela 13 - Análise de impacto orçamentário em um horizonte temporal de cinco anos.....	43
Tabela 14 - Resumo das resoluções das principais agências de ATS	46

Relatório preliminar

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença	14
4.3 Tratamento recomendado	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.4 Preço proposto para incorporação.....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.1.1 Resultados da busca	19
6.1.2 Caracterização dos estudos incluídos	20
6.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	22
6.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	24
6.1.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	25
6.1.6 Análise de risco de viés.....	26
6.2 Certeza geral das evidências (GRADE).....	26
6.3 Avaliação crítica da demanda.....	29
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1 Análise da avaliação econômica	32
7.1.1 Avaliação econômica do demandante	32
7.1.1 Análise crítica da avaliação econômica	39
7.2 Análise de impacto orçamentário	41
7.2.1 População alvo (população elegível).....	41
7.2.2 Market Share	42
7.2.3 Custos	42
7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário	43
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	43

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	45
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	48
12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL.....	48
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	49
14.REFERÊNCIAS	49
Apêndice 1 – Busca de patentes.....	57
Apêndice 2 – Estratégias de busca	59
Apêndice 3 - Estudos excluídos e motivos de exclusão.....	60

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do medicamento concizumabe no tratamento profilático de longa duração contra sangramentos em pacientes com hemofilia B moderada a grave, com inibidores, com idade a partir de 12 anos.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Concizumabe

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.

Demandante: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: 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. O concizumabe é 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.

Pergunta: 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)?

Evidências clínicas: Foi identificado um ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico e aberto (explorer7), que avaliou a eficácia e a segurança do concizumabe em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores. O estudo incluiu 133 participantes, sendo 53 com hemofilia B com inibidores, configurando uma das maiores coortes prospectivas já avaliadas nessa condição rara e de manejo clínico complexo. Os resultados demonstraram que o tratamento com concizumabe reduziu em 86% a taxa de sangramentos em comparação à ausência de profilaxia em pacientes com hemofilia A e B com inibidores. A taxa anualizada de sangramento (ABR) média estimada foi de 1,7 episódios no grupo concizumabe, frente a 11,8 episódios no grupo sem profilaxia ($P < 0,001$). A mediana da ABR foi zero no grupo tratado, enquanto no grupo controle foi de 9,8. Observou-se maior proporção de pacientes sem sangramentos tratados (63,6% no grupo concizumabe versus 10,5% no grupo sem profilaxia), além de redução significativa em sangramentos espontâneos (1,3 vs. 9,4 episódios/ano), articulares (1,4 vs. 9,1 episódios/ano) e em articulações-alvo (0,1 vs. 1,1 episódios/ano). O perfil de segurança foi considerado favorável, sem registro de eventos tromboticos associados ao uso do concizumabe, mesmo em uma população com histórico de resposta imunológica adversa a terapias prévias. Além disso, os pacientes tratados relataram melhorias em domínios de qualidade de vida, incluindo saúde geral, vitalidade, aspectos emocionais e saúde mental, quando comparados àqueles sem profilaxia. A avaliação do risco de viés do estudo explorer7 foi realizada por meio da ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) da Cochrane. O risco global de viés foi considerado alto, principalmente em função do viés de atrito, decorrente da perda de seguimento de 31,6% dos pacientes no grupo sem profilaxia e de 18,2% no grupo tratado com concizumabe. No domínio de mensuração dos desfechos, o risco foi classificado como “algumas preocupações” para o desfecho qualidade de vida, em razão da ausência de cegamento. A qualidade da evidência foi classificada como baixa segundo a metodologia GRADE.

Avaliação econômica: A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de tempo de vida. A população alvo da análise foram os 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, com idade média de pacientes com hemofilia B no Brasil de 32 anos. 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). Foi elaborado um modelo de Markov constituído por três estados de saúde. 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. O resultado foi que o Concizumabe era dominante do ponto de vista econômico. Análises de sensibilidade realizadas corroboraram com tal resultado, ainda que tenha um grau de incerteza.

Análise do impacto orçamentário: 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.

Recomendações internacionais: 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.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias potenciais 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. São elas: fitusirana, um inibidor da antitrombina III, com aprovação no FDA; marstacimabe, um inibidor da via do fator tecidual, em fase 3 de pesquisa clínica; KN-057, um inibidor da via do fator tecidual e modulador do fator de coagulação, em fase 3 de pesquisa clínica.

Considerações finais: A hemofilia B impõe impacto negativo significativo sobre a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes, em decorrência de hemorragias espontâneas e recorrentes. Quando inadequadamente tratadas, essas hemorragias evoluem para complicações crônicas, como artrite hemofílica, deformidades ortopédicas, limitação funcional progressiva e dor crônica. A presença de inibidores representa um dos principais desafios clínicos no manejo da hemofilia B, uma vez que a profilaxia com fator IX recombinante é contraindicada na maioria dos casos, devido ao elevado risco de reações anafiláticas e complicações renais, como nefrite. No contexto do SUS, esses pacientes permanecem sem opções profiláticas eficazes e sustentáveis para uso contínuo. O concizumabe é um anticorpo monoclonal que promove o aumento da geração de trombina e a estabilização do coágulo de forma independente do fator IX. Sua eficácia e segurança foram avaliadas no ensaio clínico de fase III explorer7. Ressalta-se, contudo, que a hemofilia B com inibidores é uma condição ultrarrara, o que limita a realização de estudos com elevado poder estatístico, e as evidências clínicas disponíveis apresentam incertezas relevantes, principalmente em função da fragilidade metodológica do único ensaio apresentado. No contexto brasileiro, o concizumabe mostrou-se uma alternativa custo-efetiva nas análises econômicas realizadas, sendo classificado como tecnologia dominante. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a avaliação de custo-efetividade se baseia em dados de QALY provenientes de estudo internacional com limitações metodológicas relevantes. De forma semelhante, a análise de impacto orçamentário indica potencial economia de recursos para o SUS no cenário proposto pelo demandante, porém não apresenta avaliações de cenários alternativos de incorporação, o que limita a robustez das estimativas de impacto financeiro para o sistema público de saúde.

Patentes vigentes: PI0924058 (novo uso, vigência prevista até 18/12/2029).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 87/2025 esteve aberta entre 31 de outubro e 10 de novembro de 2025. Foram recebidas 52 inscrições, porém os inscritos não atendiam à especificidade da Chamada, ou seja, não possuíam experiência com o medicamento em avaliação. Foi realizada uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não houve identificação de participante para o tema. Entretanto, por solicitação do Comitê, no retorno da consulta pública deverá ocorrer a apresentação do relato de um paciente com a condição de saúde mesmo que não tenha feito uso do medicamento em avaliação. Para tanto, a seleção dos representantes será retomada e considerará a lista de inscritos da Chamada Pública 87/2025.

Contribuições do comitê de medicamentos na recomendação inicial: Na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram sobre o atual cenário de tratamento da hemofilia B no SUS, especificamente para a população acima de 12 anos que apresenta inibidores. Os especialistas convidados citaram que a introdução do concizumabe representaria uma opção importante no tratamento desta população, uma vez que inexistia outra opção no SUS. Diante desse cenário, questionou-se criticamente a evidência apresentada, mas entendeu-se que as fragilidades da pesquisa se justificam em partes diante do caráter raro da doença. Na relação também foram discutidos a incerteza alta nos resultados de dados de QALY e nas avaliações econômicas, uma vez que o ganho qualitativo era pequeno e as fontes se originavam de um estudo internacional de baixa qualidade de evidência. Também se discutiu sobre o *market share* adotado na análise, pois se faz necessário entender o tamanho real da demanda aferida. Ademais, os membros do comitê também sugeriram que o proponente realizasse em sua pesquisa, estudos de dados reais do cenário brasileiro, com o adendo da solicitação de revisão dos preços, com a sugestão de maior desconto.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de março de 2026, deliberaram, por maioria simples pela recomendação desfavorável para a Consulta Pública sobre a incorporação do concizumabe 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.

Relatório preliminar

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hemofilia B é uma doença genética rara que causa dificuldade na coagulação do sangue devido à falta parcial ou total do fator IX (FIX) (1,2). Ela representa cerca de 20% dos casos de hemofilia (3) e é hereditária, ligada ao cromossomo X, afetando principalmente homens. Na maioria das vezes, é causada por uma variante patogênica no gene *F9*, mas cerca de 30% dos casos surgem por mutações espontâneas sem histórico familiar (4,5). Filhas de homens hemofílicos são portadoras obrigatórias do gene.

Apesar de incomum, mulheres também podem apresentar hemofilia. Isso acontece quando uma mulher portadora do gene alterado tem um filho com um homem hemofílico. Nessas situações, alterações genéticas e epigenéticas podem reduzir os níveis dos fatores de coagulação, levando a sangramentos anormais (4–8).

Os sintomas variam conforme a gravidade da deficiência de FIX:

- **Hemofilia leve (5–40% do normal):** sangramentos após traumas maiores ou cirurgias; episódios espontâneos são raros (9).
- **Hemofilia moderada (1–5%):** sangramentos após traumas menores ou procedimentos dentários; até 25% apresentam hemartrose recorrente (9).
- **Hemofilia grave (<1%):** sangramentos espontâneos frequentes, muitas vezes ainda na infância, principalmente em articulações como joelhos, cotovelos e tornozelos (9,10).

Segundo a *World Federation of Hemophilia (WFH)*, a doença afeta cerca de 3,8 em cada 100 mil homens (11). No Brasil, há 2.234 pessoas com hemofilia B registradas, sendo a maioria homens, e 35% têm a forma grave (12).

O tratamento mais comum é a reposição intravenosa do fator IX. Porém, uma complicação importante é o desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos que neutralizam o FIX administrado (17). Eles ocorrem em 1,5% a 3% dos pacientes e estão associados a mutações específicas, como grandes deleções no gene (18). Esses pacientes têm maior risco de reações alérgicas e menor resposta à indução de tolerância imunológica.

Os inibidores geralmente aparecem no início do tratamento, após 50 a 150 exposições ao fator IX (18). Essa resposta ocorre quando o sistema imune identifica o FIX infundido como estranho, produzindo anticorpos IgG que neutralizam sua ação (19,20). A presença de inibidores aumenta significativamente o risco de complicações (21–23).

O diagnóstico é feito pelo teste Bethesda modificado de Nijmegen, considerado padrão-ouro (25). Títulos $\geq 0,3$ BU indicam presença de inibidores (20,22). Eles podem ser classificados como:

- **Alto título (≥ 5 BU/mL)** – ação mais forte e rápida (22,25).
- **Baixo título (< 5 BU/mL)** – ação mais fraca e lenta (22,25).

O risco é maior em pessoas com hemofilia grave e depende do tipo de mutação genética (22–28). Estudos brasileiros mostram também associação com idade, histórico de uso de crioprecipitado ou plasma fresco, e infecções virais como HCV, HBV, HIV e sífilis. Por outro lado, o uso exclusivo de concentrados de fator inativados por métodos virais parece reduzir a ocorrência de inibidores (32).

Pacientes com hemofilia B e inibidores têm maior risco de reações graves, como anafilaxia, especialmente no início do tratamento. Também podem desenvolver síndrome nefrótica por imunocomplexos, particularmente durante tentativas de indução de tolerância imunológica, que apresenta menor eficácia na hemofilia B do que na hemofilia A (32).

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

A hemofilia deve ser suspeitada em pessoas que apresentam hematomas frequentes, sangramentos espontâneos ou sem causa aparente, especialmente em articulações, músculos e tecidos moles ou ainda sangramento excessivo após cirurgias e traumas (3). A suspeita também pode ser levantada quando o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) aparece prolongado nos exames. A confirmação do diagnóstico é feita medindo-se a atividade do fator IX, no caso da hemofilia B.

A gravidade da hemofilia é definida pela quantidade de fator de coagulação presente no sangue. Considera-se que o nível normal é 1 UI/mL (100%). De acordo com a International Society of Thrombosis and Haemostasis, a classificação é (67):

- **Grave:** atividade < 0,01 UI/mL (<1%), **Moderada:** entre 0,01 e 0,05 UI/mL (1–5%), **Leve:** entre 0,05 e 0,40 UI/mL (5–40%).

O diagnóstico envolve:

- História clínica detalhada, investigando episódios de sangramento e histórico familiar.
- Exame físico, buscando sinais como hematomas, sangramento nasal ou hemartroses.
- Exames laboratoriais, como TP e TTPa, que costuma estar prolongado na hemofilia B.
- Dosagem específica do fator IX, na qual pacientes com hemofilia apresentam atividade inferior a 40% do normal.
- Testes genéticos, especialmente quando há outros casos na família ou para fins de aconselhamento genético, para identificar mutações no gene *F9*.

Diretrizes do Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde recomenda que a genotipagem seja feita o mais cedo possível. Isso é importante porque pacientes com hemofilia B têm maior risco de reações alérgicas graves ao iniciar a reposição de fator IX. Como medida de segurança, as primeiras 20 infusões de fator IX devem ser realizadas em um ambiente com infraestrutura para tratar reações alérgicas, pois esse é o período de maior risco (67).

4.3 Tratamento recomendado

A profilaxia com reposição regular de fator IX (FIX) é o tratamento padrão da hemofilia B; contudo, entre 1,5% e 3% dos pacientes desenvolvem inibidores, o que compromete a eficácia terapêutica e está associado a maior morbidade e mortalidade. Atualmente, não há opções de profilaxia de rotina disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com hemofilia B e inibidores, configurando uma lacuna assistencial relevante (24,73–76).

A indução de imunotolerância (IIT) pode ser empregada com o objetivo de erradicar os inibidores, porém apresenta elevado custo, longa duração e alta carga terapêutica, com necessidade de infusões frequentes de FIX por meses ou anos. Além disso, aproximadamente 70% dos pacientes não respondem à IIT, havendo risco significativo de eventos adversos graves, incluindo reações alérgicas, anafilaxia e síndrome nefrótica. A ausência de alternativas profiláticas eficazes resulta em maior carga clínica, humanística e econômica para os pacientes com hemofilia B e inibidores, quando comparados àqueles sem inibidores, com maiores taxas de complicações e mortalidade (23, 76-78).

Nesse contexto, terapias profiláticas com mecanismo de ação independente da reposição do FIX representam uma estratégia promissora, especialmente por possibilitarem uso em pacientes com ou sem inibidores, administração minimamente invasiva e associação segura com tratamentos sob demanda. O concizumabe, anticorpo monoclonal inibidor do TFPI, promove hemostasia contínua ao aumentar a geração de trombina, sem necessidade de reposição do FIX (67).

Aparentemente a administração subcutânea do concizumabe, associada ao sistema de aplicação pronto para uso, constitui uma vantagem operacional pois ao reduzir barreiras relacionadas ao acesso venoso, favorecer a adesão ao tratamento e ampliar a autonomia dos pacientes.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O concizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de alta afinidade dirigido contra o inibidor da via do fator tecidual (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), cuja eficácia como agente profilático de rotina em pacientes com hemofilia B com inibidores foi demonstrada em ensaios clínicos de fase 3 (117). O TFPI é uma glicoproteína reguladora fundamental da fase de iniciação da coagulação, atuando principalmente por meio da inibição do complexo TF–FVIIa–FXa, mecanismo que limita a ativação dos fatores IX e X e, conseqüentemente, a geração inicial de trombina. Ao se ligar de forma específica aos domínios funcionais do TFPI, especialmente o domínio K2, responsável pela inibição direta do fator Xa, o concizumabe neutraliza a atividade inibitória deste regulador endógeno, resultando na liberação parcial do eixo TF–FVIIa e na amplificação da geração de FXa. Essa modulação farmacológica prolonga a fase de iniciação da coagulação e permite a formação de níveis hemostaticamente eficazes de trombina, mesmo na presença de deficiências graves do fator IX ou da presença de inibidores anti-FIX.

Diferentemente das terapias de reposição tradicionais, cujo mecanismo depende diretamente da reposição do fator deficiente e que podem ser comprometidas pela formação de anticorpos neutralizantes, o concizumabe atua em um ponto da cascata de coagulação independente do FIX. Por esse motivo, sua eficácia não é influenciada pela presença de inibidores, tornando-o uma alternativa terapêutica relevante para pacientes com hemofilia B que desenvolveram anticorpos anti-FIX. Além disso, a formulação do concizumabe foi desenvolvida para administração subcutânea diária, o que confere maior conveniência ao regime terapêutico e permite um manejo profilático contínuo, com níveis plasmáticos estáveis e potencial para melhorar a adesão ao tratamento.

Esse mecanismo de ação baseado na modulação ascendente da hemostasia via bloqueio seletivo do TFPI, representa uma estratégia terapêutica inovadora e distinta das terapias baseadas na reposição direta dos fatores de coagulação. Ao restabelecer a capacidade de geração de trombina por vias alternativas nas etapas iniciais da cascata, o concizumabe oferece um perfil farmacodinâmico capaz de compensar a deficiência do FIX e suprir o déficit hemostático característico da hemofilia B com inibidores.

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 Farmacêutica do Brasil LTDA, 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.

A descrição técnica da tecnologia encontra-se no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Concizumabe
Nome comercial	Alhemo®
Apresentação	Solução injetável em sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável), em forma de caneta com botão de dose codificado por cores e suporte de cartucho. <ul style="list-style-type: none">• 15 mg/1,5 ml (10 mg/mL) com rótulo e botão de cor azul.• 60 mg/1,5 ml (40 mg/ml) com rótulo e botão de cor marrom.• 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) com rótulo e botão de cor dourada.• 300 mg/3 ml (100 mg/ml) com rótulo e botão de cor dourada.
Detentor do registro	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa	<p>Profilaxia de rotina de sangramentos em pacientes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
Indicação proposta	Tratamento profilático de pacientes a partir de 12 anos de idade, com hemofilia B com inibidores.
Posologia e forma de administração	<p>O regime de dosagem recomendado é:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dia 1: uma dose de ataque de 1 mg/kg uma vez. Dia 2 e até a definição da dose de manutenção individual: dose diária de 0,20 mg/kg. Quatro semanas após o início do tratamento: medição da concentração plasmática de concizumabe antes da administração da próxima dose programada. <p>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 < 200 ng/mL, a dose deve aumentar para 0,25 mg/kg, e se estiver > 4.000 ng/mL, a dose deve ser reduzida para 0,15 mg/kg.</p>
Patente	PI0924058. Mais informações no Apêndice 1.

Fonte: Alhemo®(Bula Profissional - Anvisa) (EU-PI v.12.0)_v.02 (117).

*Para mais informações, consultar o apêndice.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em sua composição.

Cuidados e precauções: Reações de hipersensibilidade, incluindo hospitalização e descontinuação permanente do tratamento. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso concomitante de concizumabe em pacientes submetidos à indução de imunotolerância (IIT) ou em uso de altas doses de fator IX. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-concizumabe não resultou em perda de eficácia, entretanto, pacientes com sinais clínicos de falha terapêutica devem ser avaliados. Foram notificados casos de eventos tromboembólicos arteriais e venosos não fatais nos estudos clínicos de concizumabe. Em condições associadas à superexpressão do fator tecidual (como doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento, câncer ou sepse), pode haver risco aumentado de eventos tromboembólicos ou de coagulação intravascular disseminada. Os polissorbato presentes na formulação (0,25 mg de polissorbato 80 por mL) podem causar reações alérgicas. Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por até sete semanas após seu término, sendo necessária a avaliação médica dos riscos tromboembólicos do método utilizado. Não há dados disponíveis sobre o uso de concizumabe em mulheres grávidas (categoria de risco C). Durante a amamentação, o uso de concizumabe deve ser avaliado e acompanhado.(117).

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

5.4 Preço proposto para incorporação

No quadro abaixo encontra-se o preço da tecnologia proposta pelo demandante, além do preço máximo de venda ao governo com alíquota de 18% de ICMS, assim como o desconto em relação ao PMVG 18% (**Quadro 2**).

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta.

Apresentação	PMVG 18% ¹	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%

¹ Abreviações: PF, preço fábrica; PMVG, preço máximo de venda ao governo; Fonte: Material do demandante (p 34).

As agulhas para aplicação não estão incluídas nas apresentações. Porém, a Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, 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.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do concizumabe para o tratamento profilático de rotina da hemofilia B com inibidores. Para a análise foi utilizado como comparador de interesse o tratamento sob demanda de sangramentos (sem profilaxia) disponível no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICOT encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com hemofilia B e inibidores do fator IX com idade \geq 12 anos
Intervenção	Profilaxia com concizumabe
Comparação	Sem tratamento profilático – tratamento sob demanda
Desfechos	<ul style="list-style-type: none">• Eficácia: Mortalidade e Ocorrência de sangramento• Eventos adversos• Qualidade de vida
Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado de fase III e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise.

Fonte: Dossiê do demandante.

Pergunta: 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)?

Nos critérios de inclusão, foram utilizados 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. Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

6.1.1 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 105 publicações (Apêndice 2). 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 1**).

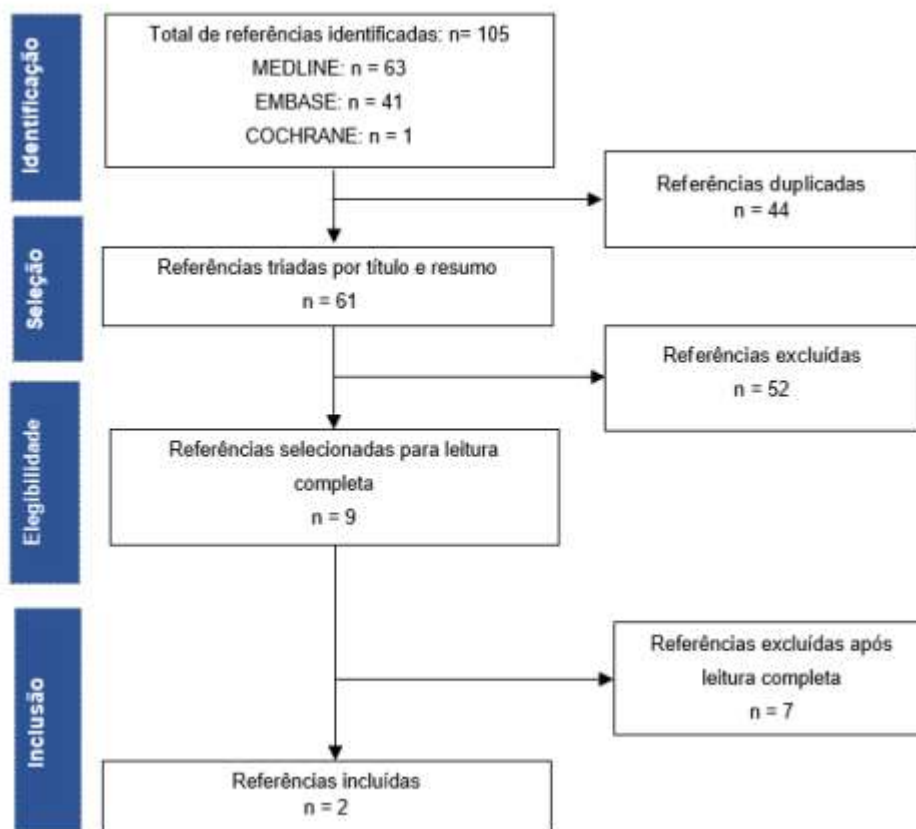


Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção das evidências. Fonte: dossiê do demandante (p. 37)

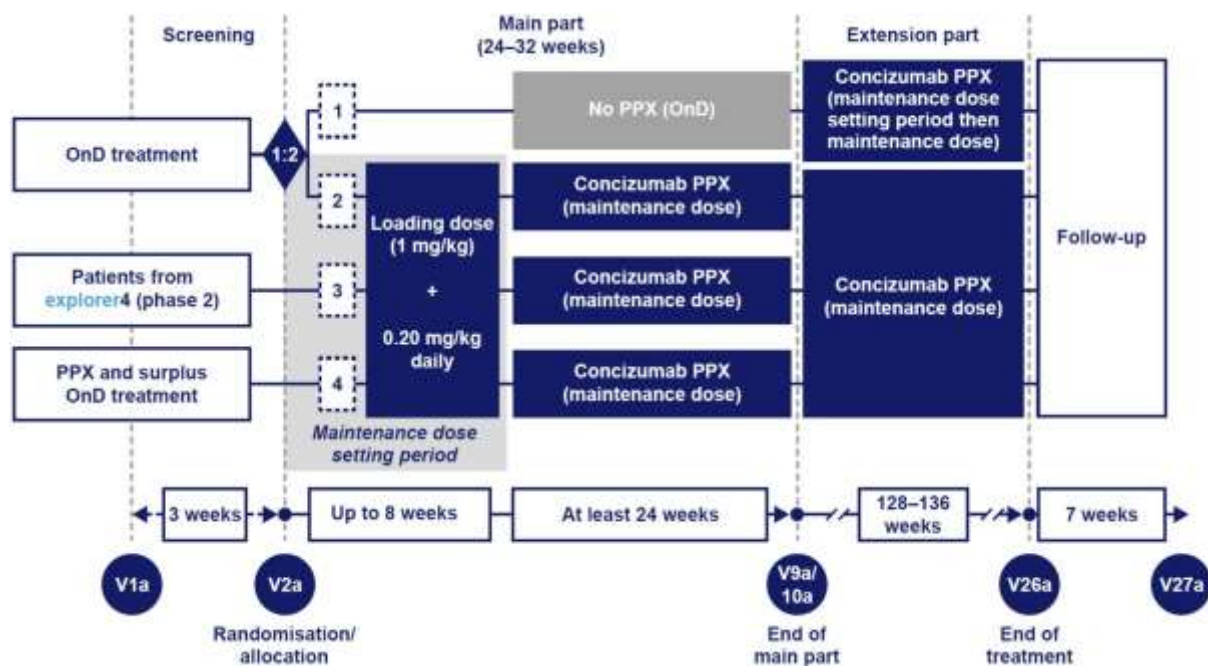
6.1.2 Caracterização dos estudos incluídos

De acordo com os critérios de elegibilidade definidos foram incluídas 2 publicações (Matsushita et al, 2023 e Tran et al,2024), sendo ambas provenientes do mesmo estudo explorer 7(89).

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

O explorer7 é um ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico e aberto, que avaliou a eficácia e a segurança do concizumabe como profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores, em comparação ao tratamento sob demanda (on demand) (89). Foram incluídos pacientes com hemofilia A ou B, de qualquer gravidade, com idade ≥ 12 anos, peso corporal ≥ 25 kg, e histórico de tratamento com agentes de bypass nas 24 semanas anteriores à triagem. O estudo foi estruturado em quatro grupos de tratamento, sendo dois randomizados e dois não randomizados (**Figura 2**). Pacientes previamente tratados sob demanda com agentes de bypass foram randomizados na proporção de 1:2 para continuar em tratamento sob demanda, sem profilaxia (grupo 1), ou para receber profilaxia com concizumabe (grupo 2). O grupo 3 incluiu pacientes previamente tratados com concizumabe no ensaio explorer4, enquanto o grupo 4 foi composto por pacientes em profilaxia prévia com agentes de bypass e por aqueles rastreados após o preenchimento do número necessário de participantes nos grupos randomizados.

Ao final da fase inicial do estudo, os pacientes do grupo sem profilaxia (grupo 1) passaram a receber concizumabe em uma fase de extensão com duração entre 128 e 136 semanas. (Figura 2).



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

Figura 2 - Desenho do estudo explorer 7 (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 avaliados 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.

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.

6.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

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

Ao todo, 133 participantes foram incluídos no ensaio, após a triagem de 141 indivíduos potencialmente elegíveis. Dentre esses, 80 apresentavam hemofilia A com inibidores e 53 hemofilia B com inibidores. Entre os pacientes randomizados, 19 foram alocados no grupo sem profilaxia (grupo 1) e 33 no grupo que recebeu profilaxia com concizumabe (grupo 2). Adicionalmente, 21 participantes oriundos do estudo explorer4 compuseram o grupo 3, enquanto 60 pacientes foram incluídos no grupo 4.

Os resultados demonstraram que a taxa anualizada média de sangramentos espontâneos e traumáticos tratados foi substancialmente menor entre os pacientes em profilaxia com concizumabe, com 1,7 episódios (IC95%: 1,0 a 2,9), em comparação a 11,8 episódios (IC95%: 7,0 a 19,9) no grupo sem profilaxia. A razão de taxas observada foi de 0,14 (IC95%: 0,07 a 0,29), representando uma redução relativa de 86% no risco de sangramento ($p < 0,001$). De maneira consistente, as taxas anualizadas de todos os demais tipos de sangramento, tratados ou não tratados, foram significativamente menores no grupo que recebeu concizumabe em relação ao grupo controle (**Tabela 1**).

Tabela 1 - 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				
Espontâneos	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

Legenda: NA: não aplicável. Fonte: Dossiê do demandante (p. 41)

Os 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 2**).

Tabela 2 - 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			
Espontâneos	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: Dossiê do demandante (p. 41)

Tran et al., 2024 (100)

Os desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde foram avaliados por meio do Haem-A-QoL, instrumento específico para adultos com hemofilia, cujos escores variam de 0 a 100, sendo valores mais baixos indicativos de melhor qualidade de vida. Após 24 semanas, os pacientes em profilaxia com concizumabe apresentaram melhora significativa na HRQoL em comparação ao grupo sem profilaxia. A diferença estimada de tratamento no escore total foi de –22,6 pontos (IC95%: –42,5 a –2,7), evidenciando benefício clínico relevante. Melhorias também foram observadas em múltiplos domínios, incluindo saúde física, sentimentos, visão de si mesmo, esportes e lazer, trabalho e estudos, enfrentamento da hemofilia, tratamento, perspectivas futuras e parceria/sexualidade.

A intensidade da dor foi mensurada pelo PROMIS Pain Intensity, com escala de 0 a 10. Na semana 24, o escore médio estimado foi de 3,3 (IC95%: 1,9 a 4,7) no grupo sem profilaxia e de 2,4 (IC95%: 1,5 a 3,2) no grupo tratado com concizumabe. Em relação ao baseline, a redução média foi de –0,9 ponto no grupo controle e de –1,8 pontos no grupo concizumabe, indicando maior alívio da dor entre os pacientes em profilaxia.

A funcionalidade dos membros superiores foi avaliada pelo PROMIS Upper Extremity 7a. Na semana 24, o escore médio foi superior no grupo concizumabe (42,0; IC95%: 38,9 a 45,1) em comparação ao grupo sem profilaxia (36,4; IC95%: 31,4 a 41,3). A mudança média em relação ao baseline foi positiva apenas no grupo tratado com concizumabe. A carga de

tratamento foi avaliada pelo Hemo-TEM, demonstrando redução estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com concizumabe, com diferença estimada de -19,9 pontos (IC95%: -34,3 a -5,6) em relação ao grupo sem profilaxia. Houve melhora nos domínios relacionados à dificuldade de administração, interferência nas atividades diárias e impacto emocional.

A preferência dos pacientes foi avaliada por meio do H-PPQ, no qual mais de 90% dos participantes indicaram preferência pelo concizumabe em relação ao tratamento previamente utilizado. As principais razões relatadas incluíram menor frequência de sangramentos, menor tempo de administração e menor dor associada à via subcutânea (Figura 11A). A preferência foi classificada como “muito forte” por 68% dos pacientes, sendo atribuída principalmente à redução do sofrimento emocional e à menor dor no momento da aplicação.

6.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

A avaliação dos desfechos relatados pelos pacientes relacionados à capacidade funcional e física, por meio do SF-36 versão 2 (SF-36v2), não identificou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem profilaxia com concizumabe nos domínios de dor corporal e capacidade funcional. Esses achados indicam que, apesar da redução expressiva da taxa anualizada de sangramentos (ABR) observada com o uso do concizumabe, tal benefício não se refletiu em melhorias percebidas pelos pacientes nesses domínios específicos ao longo das 24 semanas de acompanhamento.

Em contrapartida, foram observadas melhorias estatisticamente significativas em outros componentes do SF-36v2, incluindo saúde geral, vitalidade, papel emocional, saúde mental e escore de comportamento mental, sugerindo impacto positivo do tratamento sobre aspectos psicossociais da qualidade de vida.

Quanto à segurança, os eventos adversos mais frequentemente reportados entre os pacientes tratados com concizumabe foram artralgia (10%), eritema no local da injeção (7%) e infecção do trato respiratório superior (6%). Eventos adversos graves ocorreram em três pacientes (16%) do grupo sem profilaxia, totalizando cinco eventos, e em 14 pacientes (11%) que receberam concizumabe, com 18 eventos registrados. As taxas de eventos adversos graves por paciente-ano foram semelhantes entre os grupos (0,2 no grupo sem profilaxia e 0,4 nos grupos com concizumabe). Os dados detalhados de segurança estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - 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 [†]						
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)

Legenda: Pac, pacientes; EA, eventos adversos; pac-ano, pacientes-ano. Fonte: dossiê do demandante (p. 43)

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 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).

6.1.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A tecnologia apresenta resultados incertos quanto ao benefício clínico e um perfil de segurança que exige cautela. Há uma aparente vantagem para o concizumabe no que tange os resultados da taxa média anualizada de

episódios de sangramento espontâneo e traumático tratados onde se encontrou 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% ($p < 0,001$). Nos desfechos secundários referentes a sangramento espontâneos, nas articulações e articulações-alvo também há vantagem para o concizumabe.

Todavia ao analisar o desfecho de qualidade de vida através do questionário SF-36, não houve diferenças sentidas nos grupos. Já no que diz respeito 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).

6.1.6 Análise de risco de viés

Para avaliação do risco de viés do estudo explorer7 realizada pelo demandante, 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 3**.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Total	
Episódios de sangramento espontâneos e traumáticos tratados	+	+	-	+	+	-	+
Eventos adversos graves	+	+	-	-	+	-	!
Qualidade de vida	+	+	-	!	+	-	-

D1: Randomização
 D2: Desvios das intervenções pretendidas
 D3: Dados faltantes
 D4: Mensuração do desfecho
 D5: Seleção de resultados reportados

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 3 - Avaliação do risco de viés do estudo explorer7 de acordo com a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2).

6.2 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (102). Os resultados da avaliação pelo demandante são apresentados na **Tabela 4**.

Os desfechos analisados foram: Taxa de sangramento anualizada, eventos adversos graves e qualidade de vida, todos com seguimento de 24 semanas. Para taxa de sangramento anualizada e qualidade de vida o GRADE relatou que a certeza da evidência era baixa.

Para o desfecho de eventos adversos, o GRADE relatou a certeza da evidência como moderada, todavia no que tange a análise de imprecisão, o demandante entendeu que não era grave o resultado, entretanto, o desenho do estudo de maneira geral relatou óbitos e suspensão do ensaio clínico, sendo que o retorno da suspensão do ensaio, a população sofreu alteração nas comparações.

Assim a imprecisão deveria ter sido rebaixada para grave e como consequência a certeza da evidência seria rebaixada de moderada para baixa.

Relatório preliminar

Tabela 4 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		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 ^a	não grave	não grave	grave ^b	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 ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	6/33 (18,2%)	3/19 (15,8%)	RR 1.1515 (0,32 para 4,08)	24 mais por 1.000 (de 107 menos para 487 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^c	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	

Legenda: 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. Fonte: dossiê do demandante (p. 48).

6.3 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira parcialmente apropriada, uma vez que hoje a disponibilidade de tratamento da hemofilia B é bastante escassa, mas há possibilidades de comparadores diferentes.

Com relação aos desfechos avaliados pelo demandante, entende-se que estes correspondem aos desfechos mínimos esperados para avaliação. Contudo, nas próprias análises de resultados, os desfechos são apresentados como primários e secundários, classificação que não foi previamente estabelecida na estratégia de busca nem na etapa de análise. Nesta, foram descritas apenas buscas relacionadas à eficácia, à qualidade de vida e à segurança, sem definição. Neste caso, observa-se aparente melhora na eficácia, ainda que o comparador tenha sido o tratamento sob demanda dos episódios de sangramento, sem uso de profilaxia, caracterizando a manutenção do cuidado padrão.

Na certeza geral das evidências, avaliada pela ferramenta GRADE, para o desfecho de eventos adversos, o GRADE relatou a certeza da evidência como moderada, todavia no que tange a análise de imprecisão, o demandante entendeu que não era grave o resultado, entretanto, o desenho do estudo de maneira geral relatou óbitos e suspensão do ensaio clínico, sendo que o retorno da suspensão do ensaio, a população sofreu alteração nas comparações. Assim, a imprecisão deveria ter sido rebaixada para grave e como consequência a certeza da evidência seria rebaixada de moderada para baixa.

Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas, com estratégias de buscas adequadas. O principal estudo que se refere a demanda possui fragilidades metodológicas importantes, destaca-se que o estudo não foi cego (nem participantes, nem pesquisadores). Isso aumenta o risco de viés de desempenho, especialmente em decisões de tratar ou não sangramentos, além de viés de detecção, já que o desfecho principal depende de eventos clínicos reportados e tratados. Embora o desfecho seja relativamente “objetivo” (sangramentos tratados), a decisão de tratar envolve julgamento clínico e comportamento do paciente. Assim, o resultado gera uma limitação importante para a qualidade da evidência, especialmente em desfechos autorreferidos ou clínicos.

Adicionalmente, avaliou-se o tamanho amostral pequeno nos grupos randomizados, sendo apenas 19 pacientes no grupo controle e 33 pacientes no grupo concizumabe, entende-se assim que pequenos números aumentam a imprecisão dos estimadores, a sensibilidade a eventos raros e a instabilidade das análises de subgrupos (hemofilia A vs B), logo aumenta a imprecisão já refletida no GRADE. Ainda observando o estudo, outra problemática foi a inclusão de grupos não randomizados (grupos 3 e 4), sendo que mais de 60% dos pacientes não participaram da comparação randomizada e esses grupos, tinham histórico diferente de tratamento, alguns já vinham do estudo explorer4, também não eram comparáveis ao grupo controle e assim embora não usados no desfecho primário, eles influenciam fortemente a narrativa de eficácia e segurança. Como resultado, tais questões introduzem viés de seleção e dificultam interpretação global dos resultados. Destaca-se que na análise do RoB 2, o domínio de randomização não foi rebaixado.

Outra questão a ser destacada foi a interrupção do estudo por eventos tromboembólicos, pois o ensaio foi interrompido após eventos tromboembólicos não fatais e após a retomada a dose foi alterada, o manejo de sangramentos

foi modificado e parte dos dados iniciais foi excluída da análise primária. Mesmo com análises de sensibilidade, tal fato gerou a quebra da continuidade do protocolo e introduz viés por modificações pós-randomização, como impacto há limitação relevante para consistência e segurança, logo a análise de risco de viés e certeza da evidência deveriam ter sido rebaixadas.

Ainda nos estudos relativos ao explorer 7 (Matsushita *et al*, 2023 e Tran *et al*, 2024) o fator segurança merece ampla discussão pois há uma incerteza residual uma vez que os eventos tromboembólicos ocorreram antes da pausa e em estudos paralelos (explorer8). Logo a amostra e o tempo de seguimento não são suficientes para excluir riscos raros, mas graves. Também no resultado os biomarcadores pró-coagulantes (D-dímero, fragmentos 1+2) aumentaram, com significado clínico incerto. Assim há Incerteza importante quanto à segurança de longo prazo.

No que tange os desfechos secundários centrados no paciente, entende-se que há baixo poder, pois, os questionários de qualidade de vida (SF-36) envolveram poucos participantes, não houve diferenças estatisticamente significativas nos desfechos-chave. Os próprios autores reconhecem baixo poder estatístico e possível viés. Assim a evidência é fraca para benefícios percebidos pelo paciente.

Assim pelos apontamentos feitos, o novo resultado sobre a avaliação de risco de viés feita pelo avaliador seria conforme a **Figura 4**.



Fonte: elaboração própria (2026).

Figura 4 - Avaliação do risco de viés do estudo explorer7 de acordo com a ferramenta Risk of Bias realizada por avaliador técnico.

No âmbito da análise crítica da certeza da evidência segundo o método GRADE, a avaliação realizada pelo avaliador técnico resultou na classificação da evidência apresentada abaixo, conforme **Tabela 5**.

O estudo fornece evidência de eficácia, mas com limitações metodológicas importantes. A qualidade global da evidência seria moderada a baixa, mas deveria ser apenas baixa, dependendo do desfecho avaliado, e não elimina incertezas relevantes de segurança.

Um ponto a se destacar é que o tratamento atual para hemofilia B que requer agentes de bypass inclui a reposição de fator IX (Fator IX recombinante ou concentrados de Fator IX plasmático) e, em casos com inibidores, o uso de agentes de bypass como o fator VII ativado recombinante ou concentrado de complexo de protrombina ativado derivado do plasma, que deve ser utilizado com cautela.

Tabela 5 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática realizada por avaliador técnico.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		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 ^a	não grave	não grave	grave ^b	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 ^a	Não grave	não grave	grave	nenhum	6/33 (18,2%)	3/19 (15,8%)	RR 1.1515 (0,32 para 4,08)	24 mais por 1.000 (de 107 menos para 487 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^c	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.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de Markov. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁵².

7.1 Análise da avaliação econômica

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a análise crítica.

Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas	Tratamento de sangramentos sob demanda com agentes de bypass	Parcialmente adequado, pois o estudo clínico sugeriu população sem profilaxia.
População em estudo	Pacientes com hemofilia B e inibidores com idade \geq 12 anos	Adequado (conforme bula)
Desfecho(s) de saúde	Razão de custo-efetividade incremental por QALY adicional.	Adequado.
Horizonte temporal	Life time	Adequado
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência	Utilidade	Parcialmente adequado, pois o dado de QALY e os custos podem estar subestimados.
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: profilaxia com concizumabe, sangramentos sob demanda com bypass	Adequado
Unidade Monetária	Real (R\$)	Adequado
Método de Modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	por três estados de saúde, os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “sem sangramento” e podem transitar para os “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.	Adequado
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística (tendo sido considerados aspectos associados aos cuidadores) e possíveis ADRs	Adequada

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria.

7.1.1 Avaliação econômica do demandante

O demandante realizou a análise sob a perspectiva do SUS, como recomendado pelas Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (103). Utilizou-se life-time como horizonte temporal, uma vez que a hemofilia é condição crônica.

Utilizando como base de dados do Sistema Hemovida Web Coagulopatias de 2022, a população alvo da análise foram pacientes com hemofilia B e inibidores, elegíveis ao tratamento profilático de longa duração e com idade ≥ 12 anos. A idade média dos pacientes foi de 32 anos (12).

Na análise comparativa, a intervenção considerada foi o concizumabe com administração diária por via subcutânea com dispositivo tipo caneta. O comparador, foi 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, tal escolha foi justificada pelo fato de não existirem tratamentos específicos recomendados no SUS para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia B e inibidores.

Foi elaborado um modelo de Markov constituído por três estados de saúde conforme apresentado na **Figura 5**. 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 5 - Estrutura do modelo de estados de transição.

7.1.5 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 ² (IC95%)	Probabilidade semanal ³ (IC95%)	Taxa anualizada ² (IC95%)	Probabilidade semanal ³ (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 ¹	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)

¹Calculado como a diferença entre o total de sangramentos tratados e os sangramentos articulares. ²Estudo explorer7, ³Calculado.

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).

7.1.6 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.

Um destaque importante que deve ser levado em consideração é que a empresa demandante informou que as agulhas para aplicação não estão incluídas nas apresentações, porém será disponibilizada ao SUS, de forma ilimitada e gratuita (sem custo ao sistema público), todas necessárias ao longo de todo o tratamento dos pacientes, logo para a análise o custo da aquisição não foi contabilizado.

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.

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 ¹
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

¹Preço proposto para o concizumabe R\$ 374,63 por mg. Fonte: dossiê do demandante (p.52)

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 possui alta variabilidade, todavia estimou-se utilizando o histórico de submissões anteriores uma dose de rFVIIa igual a 540 mcg/Kg/dia para o tratamento sob demanda.

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 ¹	540 mcg/kg/dia	R\$ 1.360,80

¹Preço do contrato nº 217/2023. Fonte: dossiê do demandante (p. 53).

7.1.7 Utilidades

O estudo de Neufeld *et al.*, (107) deu base para os valores de utilidade e para cada estado de saúde 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.

7.1.7 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 da análise 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)

Fonte: dossiê do demandante (p. 54).

7.1.8 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 foi 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 uma tecnologia dominante em comparação ao tratamento sob demanda (**Tabela 10**).

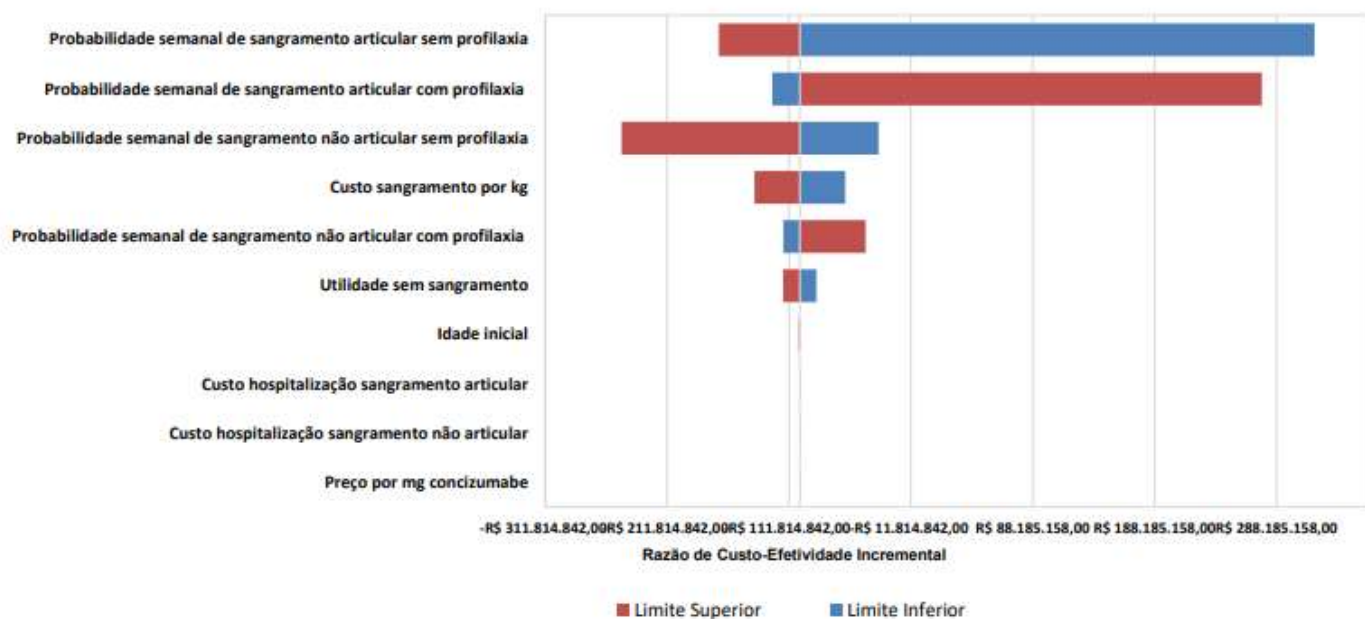
Tabela 10 - Resultados da análise de custo-utilidade.

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

*Interpretação feita pelo demandante sem maior detalhamento
Fonte: dossiê do demandante

Análise de sensibilidade

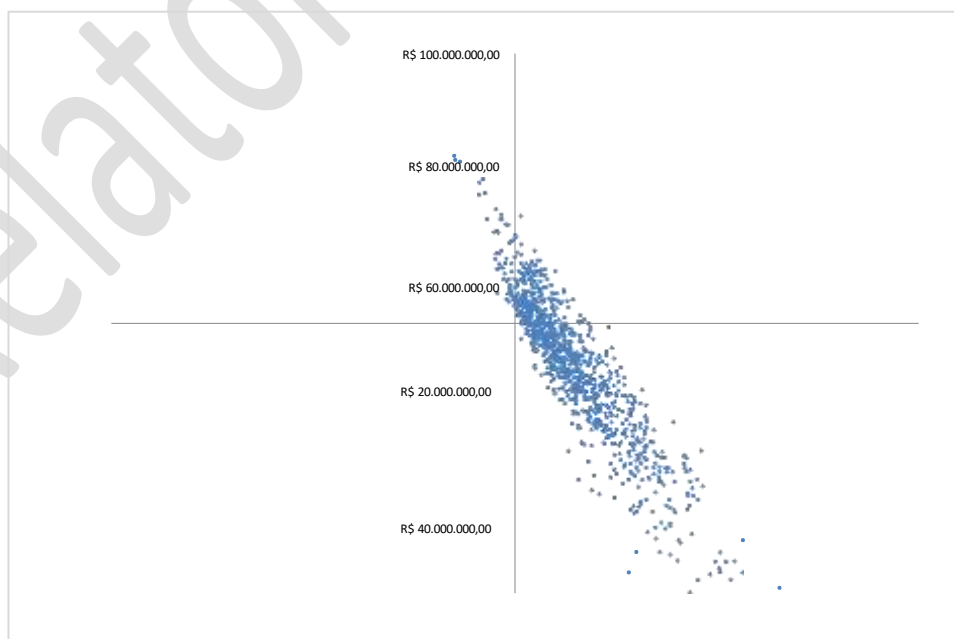
Na análise de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros com maior impacto no modelo são as probabilidades de sangramento (**Figura 6**).



Fonte: dossiê do demandante

Figura 6 - 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.



Fonte: dossiê do demandante

Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística.

7.1.1 Análise crítica da avaliação econômica

A seção sobre a avaliação econômica de custo-utilidade da incorporação de concizumabe 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. Considera-se que o modelo construído é bastante resumido e subestimado, com um alto grau de incertezas nas análises econômicas. A avaliação crítica do modelo desenvolvido pelo demandante, permite afirmar que do ponto de vista técnico-metodológico, este segue as recomendações gerais sobre avaliações econômicas no âmbito da avaliação de tecnologias em saúde.

Entretanto, uma modelagem econômica robusta requer, além do atendimento aos aspectos metodológicos formais, a utilização de dados consistentes e premissas adequadamente justificadas, que reflitam da forma mais acurada possível a doença de interesse frente a um (ou mais) fatores modificadores (tecnologias de saúde) cujos resultado que se deseja avaliar. Considerando isso, os aspectos que devem ser destacados sobre a demanda por sua relevância são:

A) O comparador utilizado foi o tratamento de sangramentos sob demanda com agentes de by-pass, mas cabe destacar que para a profilaxia regular no SUS o uso é o fator IX recombinante, que poderia ter sido incluído de forma complementar.

B) No que diz respeito aos custos apresentados, a análise é incompleta e incerta uma vez que ao propor um modelo denominado “conservador”, possivelmente a análise foi subestimada. Não menos importante, destaca-se a ausência na apresentação de dados anuais para os custos. Por exemplo o demandante apresenta na Tabela 6, os custos de tratamento para concizumabe, com uma abordagem de valor semanal por quilo, todavia deixa de apresentar qual então seria o valor total anual e qual o tamanho da população e o peso médio.

C) Ainda na apresentação de custos, o demandante trata apenas de informar uma sugestão de valor por episódio, não deixando claro quantos seriam os episódios de sangramento, com o uso e sem o uso do concizumabe, para o tempo de 1 ano.

D) O demandante informa que os custos adotados eram conservadores, mas uma informação que sequer foi informada e analisada se dá ao fato que o estudo principal apresentado, o principal ensaio clínico, teve medidas de óbitos nos envolvidos, sem mensuração econômica.

E) Em relação ao estudo de Neufeld *et al*, principal fonte das utilidades empregadas no modelo do demandante, é relevante mencionar que se trata de um estudo observacional, não randomizado, sem grupo de controle formal (comparador sem sangramento ou com intervenção padronizada), limitando fortemente a inferência causal entre episódios de sangramento agudo e mudanças na qualidade de vida. O estudo tem ainda alto risco de viés de confusão sendo difícil atribuir a piora da qualidade de vida exclusivamente ao sangramento agudo. O estudo também tem possível viés de seleção, pois pacientes com inibidores são um grupo altamente específico e grave. A amostra relativamente pequena e pouco representativa da população geral com hemofilia e inclusão apenas de pacientes capazes de preencher avaliações diárias. A ausência de cegamento do estudo

influencia diretamente a percepção e relato de qualidade de vida. Além disso, o estudo não isola adequadamente o efeito “sangramento agudo” do perfil clínico do paciente.

F) Dessa forma, embora o estudo forneça informações relevantes de caráter descritivo sobre o impacto percebido do sangramento na qualidade de vida, os dados apresentados apresentam elevado risco de viés e incerteza, sendo classificados como evidência de baixa a muito baixa qualidade. Esses resultados devem ser interpretados com cautela e não são suficientes, de forma isolada, para subsidiar decisões de incorporação de tecnologias no âmbito do SUS.

G) Dado que o ganho em QALY é relativamente pequeno, a robustez do resultado depende fortemente da qualidade dos dados sobre qualidade de vida utilizados no modelo e este apresenta alto grau de incertezas.

Em síntese, ainda que o modelo apresentado tenha sido construído obedecendo a aspectos metodologicamente adequados, sua grande fragilidade vem dos pressupostos que o regem, que criaram o nível de incerteza de nota sobre os resultados apresentados.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do concizumabe para tratamento de profilaxia de rotina de pacientes com hemofilia B e inibidores com idade ≥ 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 (Quadro 5).

Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	Pacientes com hemofilia B moderada a grave com inibidores com idade a partir de 12 anos.	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Concizumabe no tratamento profilático de longa duração contra sangramentos	Adequado
Opções de tratamento	Tratamento sob demanda, fator IX	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Conforme modelo de ACU	Adequado
Moeda	Real (R\$)	Adequado
Tipo de modelo	N/A	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise determinística	Adequado

Fonte: elaboração própria (2026).

7.2.1 População alvo (população elegível)

A estimativa da população elegível realizada pelo demandante, foi baseado no método de demanda aferida, a partir dos dados mais recentes 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 - Projeção populacional em 5 anos.

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

Fonte: dossiê do demandante (p. 57)

7.2.2 Market Share

O *market share* considerado na análise do demandante é apresentado na **Tabela 12**. Iniciando em 40% no primeiro ano e alcançando 80% no quinto ano. Tal premissa é justificada pelo demandante com base na alegação de inexistência de alternativas profiláticas eficazes e custo-efetivas disponíveis no SUS para pacientes com hemofilia B e inibidores.

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%

Fonte: dossiê do demandante (p.58).

7.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário pelo demandante, foram os mesmos estimados no modelo econômico, para os pacientes tratados com concizumabe e para aqueles que receberam apenas tratamento sob demanda. 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.

De acordo com o modelo de custo-utilidade, os custos foram apurados pelo 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 6. 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 6. 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

Fonte: dossiê do demandante (p.58)

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
2026	R\$ 228.142.012,59	R\$ 252.712.342,24	-R\$ 24.570.329,65
2027	R\$ 221.680.131,08	R\$ 252.523.910,38	-R\$ 30.843.779,30
2028	R\$ 215.545.738,17	R\$ 252.343.281,37	-R\$ 36.797.543,21
2029	R\$ 209.537.503,41	R\$ 252.170.443,68	-R\$ 42.632.940,27
2030	R\$ 203.654.113,66	R\$ 252.005.386,02	-R\$ 48.351.272,36
Total	R\$ 1.078.559.498,90	R\$ 1.261.755.363,69	-R\$ 183.195.864,79

Fonte: dossiê do demandante (p.59)

7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário

A AIO realizada pelo demandante seguiu os princípios preconizados na diretriz específica do MS (108). Tendo sido considerada, a partir de uma abordagem crítica, sem inconsistências, problemas ou uso de ilações.

O recomendado na diretriz específica é a apresentação de no mínimo dois cenários de uma eventual incorporação da tecnologia. Por fim, o demandante apresentou apenas uma simulação de cenário base, sem apresentação de cenários alternativos para o tamanho populacional e *market share*.

Não há outros aspectos relevantes que possam ser mencionados em relação à construção e realização do AIO.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento profilático de longa duração contra sangramentos em pacientes com hemofilia b moderada a grave com inibidores com idade a partir de 12 anos. A busca foi realizada em setembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 D67, fases de estudo 2,3,4 (109);
- (2) ClinicalTrials: *hemophilia b | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | 12 Years to 100 Years old | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (110);
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Factor IX deficiency) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (111).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (112,113,114).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no *Nice (National Institute for health and care excellence)* (115) e *CDA (Canada's Drug Agency)* (116).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **três** tecnologias potenciais 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 (**Quadro 7**).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento profilático de longa duração contra sangramentos em pacientes com hemofilia b moderada a grave com inibidores com idade a partir de 12 anos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Fitusirana	Inibidor da antitrombina III	Subcutânea	Fase 3 ^{a, b}	FDA (2025) Anvisa e EMA: sem registro	-
Marstacimabe	Inibidor da via do fator tecidual	Subcutânea	Fase 3 ^{a, c}	-	-
KN-057	Inibidor da via do fator tecidual; modulador do fator de coagulação	Subcutânea	Fase 3 ^b	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

- a Completo
- b Ativo, não recrutando
- c Recrutando

A **fitusirana** é uma molécula biológica, um oligonucleotídeo siRNA sintético de fita dupla, inibidor da antitrombina III, que foi desenvolvida para profilaxia e tratamento de hemofilia A e B. No **FDA**, está aprovado para a

profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com hemofilia A e B com ou sem inibidores. Na **EMA**, em abril de 2025, a submissão regulatória era esperada para a partir de 2026. Em julho de 2014, a EMA recomendou a concessão de designações de medicamento órfão para hemofilia A e B. Em junho de 2024, o pedido regulatório foi submetido na **Anvisa** para o tratamento da hemofilia A ou B em adultos e adolescentes com ou sem inibidores (110,111).

O **marstacimabe** (em processo de avaliação pela CGATS) é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humano isotipo imunoglobulina G, que tem como alvo o domínio Kunitz 2 do inibidor da via do fator tecidual, que foi desenvolvido para o tratamento da hemofilia, incluindo hemofilia A e B. No **FDA e EMA**, está aprovado para profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII) sem inibidores do fator VIII, ou **hemofilia B** (deficiência congênita do fator IX) **sem inibidores** do fator IX. Em março de 2020, um estudo de **fase 3**, multicêntrico, foi iniciado em pacientes adolescentes e adultos com hemofilia A ou B grave (atividade do fator de coagulação <1%) com ou sem inibidores comparando o tratamento padrão. O estudo foi concluído em abril de 2025, entretanto os resultados divulgados não ficaram claros para hemofilia B com inibidores. Outro estudo de **fase 3**, multicêntrico (incluindo centro de pesquisa brasileiro), foi iniciado em dezembro de 2022 para avaliar o medicamento em pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com hemofilia A grave com ou sem inibidores ou hemofilia B moderadamente grave a grave com ou sem inibidores. A previsão de conclusão é setembro de 2028 (110,111,113,114).

O **KN-057** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-inibidor da via do fator tecidual e fator de coagulação alvo, que está em desenvolvimento para o tratamento de doenças hematológicas, incluindo hemofilia A e hemofilia B com ou sem inibidores. Em janeiro de 2024, um estudo de **fase 3** foi iniciado para avaliar a eficácia e a segurança da profilaxia com a tecnologia em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores, com previsão de conclusão em dezembro de 2025. Em julho de 2024, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao medicamento para o tratamento da hemofilia B (110,111).

Cabe informar que foram identificadas várias terapias gênicas para o tratamento da hemofilia B, entretanto ainda limitadas a pacientes sem inibidores; não sendo aplicáveis em pacientes com inibidores (110, 111).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas em fevereiro de 2026 por avaliações do concizumabe nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, *Canadian Drugs Agency* (CDA-AMC) do Canadá, *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED) de Portugal. Na **Tabela 14**, é resumido o posicionamento de cada agência. 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.

Tabela 14 - Resumo das resoluções das principais agências de ATS

Agência	Posicionamento sobre concizumabe
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (118)	Avaliou concizumabe para hemofilia A/B com inibidores, mas não emitiu recomendação formal, pois a empresa não submeteu evidência completa. A avaliação foi terminada sem recomendação em 27 Jan 2026.
Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia (119)	Participa de colaboração internacional de HTA com NICE e CADTH, porém não há publicação específica de recomendação sobre concizumabe disponível no momento.
Canadian Drugs Agency (CDA-AMC) – Canadá (120)	Embora não haja orientação específica publicada sobre concizumabe na agência, o medicamento foi aprovado no Canadá pela autoridade regulatória (Health Canada) para hemofilia B com inibidores, o que indica uma aceitação clínica no país.
Haute Autorité de Santé (HAS) – França (121)	A agência francesa é mencionada em contextos de colaboração internacional e aceitação de evidências em HTAs, mas não há recomendação pública específica para concizumabe encontrada até o momento.
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED) – Portugal (122)	O INFARMED publicou relatório de avaliação pública de financiamento para concizumabe, incluindo hemofilia A e B com inibidores, demonstrando que a agência avaliou o benefício da tecnologia em ambas as subpopulações.

Fonte: Elaboração própria (2026).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hemofilia B com inibidores configura condição clínica rara, de alta complexidade terapêutica e relevante impacto funcional e econômico, caracterizada por episódios hemorrágicos recorrentes, progressão para artropatia hemofílica e comprometimento substancial da qualidade de vida. A indisponibilidade de alternativas profiláticas amplamente eficazes no SUS para essa subpopulação reforça a pertinência da avaliação da tecnologia em questão.

No âmbito das evidências clínicas, o estudo pivotal explorer7 demonstrou redução da taxa anualizada de sangramentos tratados com o uso de concizumabe em comparação ao tratamento sob demanda com agentes de bypass. Observou-se direção consistente de benefício nos desfechos primários e secundários relacionados à redução de episódios hemorrágicos. Entretanto, a análise crítica identificou limitações metodológicas relevantes.

O ensaio apresentou delineamento aberto, com potencial risco de viés de desempenho e detecção, especialmente considerando que o desfecho primário, sangramentos tratados, depende de julgamento clínico e comportamento do paciente. O tamanho amostral reduzido nos grupos randomizados (n=19 no controle e n=33 no grupo intervenção) compromete a precisão das estimativas e amplia a imprecisão, particularmente nas análises por subgrupo de hemofilia B. Adicionalmente, mais de 60% dos participantes foram incluídos em braços não randomizados, o que introduz risco de viés de seleção e limita a interpretação global da eficácia e segurança.

Destaca-se ainda a interrupção temporária do ensaio por ocorrência de eventos tromboembólicos, com subsequente modificação de dose, ajustes no manejo de sangramentos e exclusão de parte dos dados da análise primária. Tais modificações pós-randomização comprometem a consistência interna do estudo e configuram fator relevante para rebaixamento da certeza da evidência. No que concerne à segurança, permanece incerteza residual quanto ao risco tromboembólico de longo prazo, considerando o tempo limitado de seguimento e a ausência de poder estatístico para detecção de eventos raros.

Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes, os instrumentos de qualidade de vida envolveram número reduzido de participantes, sem demonstração consistente de diferenças estatisticamente significativas nos domínios avaliados, o que limita inferências quanto ao benefício centrado no paciente.

Na análise do GRADE, as limitações relacionadas a risco de viés, imprecisão amostral, modificações no protocolo e ausência de comparador profilático ativo justificam rebaixamento da certeza da evidência para baixa nos desfechos críticos. Adicionalmente, a utilização de tratamento sob demanda como comparador pode superestimar o efeito relativo da tecnologia e reduzir a validade externa dos resultados frente à prática clínica contemporânea.

No tocante à avaliação econômica, o modelo de custo-utilidade apresentado atendeu formalmente às diretrizes metodológicas, entretanto apresenta elevada dependência de premissas estruturais e parâmetros clínicos derivados de evidência com fragilidade metodológica. O resultado de dominância econômica do concizumabe decorre principalmente da redução estimada de sangramentos e das utilidades associadas, estas oriundas de estudo observacional com alto risco de viés de confusão e ausência de grupo controle formal. Considerando que o ganho incremental de QALY foi modesto, a robustez do resultado é altamente sensível às probabilidades de sangramento e aos valores de utilidade empregados, conforme demonstrado nas análises de sensibilidade.

Na análise de impacto orçamentário, estimou-se economia acumulada em cinco anos no cenário base. Contudo, a modelagem considerou apenas um cenário de incorporação, com premissa de crescimento progressivo de *market share* até 80% no quinto ano, sem apresentação de cenários alternativos mais conservadores, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. A ausência de análises de cenário limita a avaliação da robustez das estimativas frente a variações epidemiológicas e de adoção tecnológica.

Diante do exposto, conclui-se que o concizumabe demonstra potencial benefício clínico na redução de episódios hemorrágicos em população com necessidade terapêutica relevante. Entretanto, a magnitude do efeito apresenta incerteza substancial decorrente de limitações metodológicas do estudo pivotal, risco de viés possivelmente subestimado, imprecisão amostral e ausência de comparação com estratégia profilática ativa. As análises econômicas, embora favoráveis no cenário base, dependem de pressupostos clínicos e de utilidade com fragilidade metodológica, o que amplia a incerteza quanto à real eficiência alocativa da tecnologia no contexto do SUS.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 87/2025 esteve aberta durante o período de 31 de outubro a 10 de novembro de 2025 e recebeu 52 inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades da Chamada, ou seja, não possuíam experiência com o medicamento em avaliação. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para o tema. Assim, não houve participação. Na reunião, os membros do Comitê de Medicamentos, ao considerarem os desafios de acesso ao tratamento e a dificuldade em encontrar pessoas com experiência com o medicamento em avaliação, solicitaram que houvesse, durante a reunião de apreciação final, a apresentação do relato de um participante com a condição de saúde mesmo que não tenha feito uso do concizumabe. Para tanto, a seleção dos representantes será retomada e considerará a lista de inscritos da Chamada Pública 87/2025.

12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

Na 149 Reunião ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelos técnicos da CGATS, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram sobre o cenário atual no tratamento da hemofilia B especificamente para a população acima de 12 anos que apresenta inibidores e as opções existentes hoje no SUS. Os especialistas convidados citaram que a introdução do concizumabe representaria uma opção importante no tratamento da hemofilia B com inibidores uma vez que inexistente outra opção no SUS. Diante desse cenário, questionou-se criticamente a evidência apresentada, mas entendeu-se que as fragilidades da pesquisa se justificam em partes diante do caráter raro da doença. Na relação também foram discutidos a incerteza alta nos resultados de dados de QALY e nas avaliações econômicas, uma vez que o ganho qualitativo era pequeno e as fontes se originavam de um estudo internacional de baixa qualidade de evidência. Também se discutiu sobre o market share adotado na análise, pois se faz necessário entender o tamanho real da demanda aferida. Diversos membros sugeriram que a empresa proponente realizasse também em sua pesquisa a sugestão de estudos de dados reais do cenário brasileiro, deixando também o pedido de revisão dos preços, com a sugestão de maior desconto. Houve sugestão de monitoramento e geração adicional de evidências em caso de incorporação, como estudos condicionados ou acompanhamento sistemático dos desfechos no SUS, considerando que o Brasil possui registros e sistemas de acompanhamento consolidados para pacientes com hemofilia, também esclarecimentos sobre a dimensão e a gravidade das reações alérgicas ao fator IX em pacientes com hemofilia B, questionando qual a proporção de pacientes afetados, em quanto tempo essas reações costumam ocorrer, se invariavelmente levam ao desenvolvimento de inibidores e se seria possível identificar previamente um subgrupo de pacientes que se beneficiaria de tecnologias terapêuticas alternativas. A coordenação de sangue realizou manifestação favorável a tecnologia externando preocupação para com a população abaixo de 12 anos. A representante da Organização da Sociedade Civil declarou conflito de interesses classificado como muito importante. Em razão disso, participou das discussões, porém se absteve da votação.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de março de 2026, deliberaram, por maioria simples, seguir para Consulta Pública com recomendação desfavorável sobre a incorporação do concizumabe 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.

14. 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, Abelleyro 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, Franssen 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
 71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia 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, Warrier 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/imagens/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.
109. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
110. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
111. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
112. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
113. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

114. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
115. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
116. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
117. Alhemo® (concizumabe). Bula do profissional de saúde. São Paulo: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.; 2024. Disponível em: . Acesso em: 12 fev 2026.
118. NICE. Concizumab for treating haemophilia A or B in people 12 years and over with factor inhibitors (terminated appraisal) – Technology appraisal guidance TA1124 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2026 Jan 27 [cited 2026 Feb 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1124>
119. Scottish Medicines Consortium. Latest decisions – news releases [Internet]. Scotland: SMC; 2025 [cited 2026 Feb 12]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-update/>
120. Health Canada. Drug Product Database: Alhemo (concizumab) [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2023 [cited 2026 Feb 12]. Available from: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/>
121. Haute Autorité de Santé. Base des avis et décisions [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2026 [cited 2026 Feb 12]. Available from: <https://www.has-sante.fr>
122. INFARMED, I.P. Relatório de avaliação de financiamento público: concizumab (Alhemo) [Internet]. Lisboa: INFARMED; 2025 Dec 12 [cited 2026 Feb 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt>

Apêndice 1 – Busca de patentes

Busca de patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e *Orange Book* (da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 23 de setembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

1. Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"concizumab\" AND \"alhemol\""]
2. Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
3. INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia Concizumabe (ALHEMO®), foi identificado 1 (um) documento patentário vigente na base de patentes do INPI, como demonstrado na **Tabela 1**.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia concizumabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0924058	Anticorpos monoclonais, seus usos, bem como composição farmacêutica	Novo Nordisk A/S (DK)	18/12/2029	Novo uso ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(b)

(a)Novo uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (b)Produto (Macromolécula): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). FONTE: Cortellis Inteligente1 e INPI4

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas.

Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 25 de setembro de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em:
7. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 25 de setembro de 2025.
8. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em:
9. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 25 de setembro de 2025.

Apêndice 2 – Estratégias de busca

QUADRO 8 - 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
Total		105

Apêndice 3 - 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.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136