

DOCUMENTO PRINCIPAL
EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Marstacimabe (HYMPAVZI®) para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático

Em suporte ao formulário referente ao pedido de incorporação do marstacimabe (HYMPAVZI®) para o tratamento profilático de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave (deficiência congênita de fator IX), sem inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático, submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

São Paulo
Novembro de 2025

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	11
LISTA DE QUADROS	12
LISTA DE FIGURAS.....	17
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	19
1.1 Introdução	19
1.2 Visão geral da doença.....	21
1.3 Epidemiologia	22
1.3.1 Dados internacionais.....	22
1.3.2 Dados nacionais	23
1.4 Diagnóstico	28
1.5 Tratamento atual da doença no SUS	28
1.6 Necessidades médicas não atendidas	30
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	32
2.1 Proposta de incorporação	32
2.2 Identificação da tecnologia	32
2.3 Indicação terapêutica.....	32
2.4 Posologia.....	33
2.5 Características farmacológicas	33
2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas.....	33
2.5.2 Propriedades farmacocinéticas.....	33
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	35
3.1 Diretrizes e checklist	35
3.2 Objetivo.....	35
3.3 Método.....	35
3.3.1 Pergunta de pesquisa.....	35
3.3.2 População.....	36
3.3.3 Intervenção	37
3.3.4 Comparadores.....	37
3.3.5 Desfechos.....	38
3.3.6 Desenhos de estudos	41
3.3.7 Busca por evidências.....	41
3.3.8 Seleção dos estudos.....	43
3.3.9 Extração dos dados	43
3.3.10 Avaliação do risco de viés	43
3.3.11 Análise da qualidade da evidência.....	44
3.3.12 Análise dos dados	44
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	46
4.1 Estudos selecionados	46
4.2 Características do estudo e participantes incluídos	47

4.2.1	Estudo BASIS (NCT03938792).....	47
4.3	Avaliação do risco de viés do estudo incluído.....	51
4.4	Síntese qualitativa dos resultados por desfecho.....	53
4.4.1	Sangramentos.....	53
4.4.2	QV.....	61
4.4.3	EAs.....	64
4.5	Avaliação da certeza da evidência.....	66
4.6	Síntese dos resultados.....	67
4.7	Discussão.....	70
5	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	74
5.1	Agências de avaliação de tecnologias em saúde.....	74
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	75
6.1	Apresentação e objetivos.....	75
6.2	Método.....	76
6.2.1	População-alvo.....	76
6.2.2	Perspectiva da análise.....	77
6.2.3	Intervenção.....	77
6.2.4	Comparador.....	77
6.2.5	Horizonte temporal.....	80
6.2.6	Taxa de desconto.....	80
6.2.7	Desfechos da avaliação econômica.....	81
6.2.8	Escolha do método de modelagem.....	80
6.2.9	Fonte de dados, probabilidades, parâmetros de efetividade e utilidade.....	83
6.2.10	Estimativa de custos e utilização de recursos.....	91
6.2.11	Limiar de custo-efetividade adotado.....	104
6.2.12	Pressupostos do modelo.....	104
6.2.13	Análises de sensibilidade.....	105
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	109
7.1	Caso-base.....	109
7.2	DSA.....	109
7.3	PSA.....	110
7.4	Discussão.....	110
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	114
8.1	Apresentação e objetivos.....	114
8.2	Método.....	115
8.2.1	Estimativa dos parâmetros.....	115
8.2.2	População elegível.....	115
8.2.3	Perspectiva da análise.....	117
8.2.4	Intervenção.....	117
8.2.5	Comparador.....	118
8.2.6	Horizonte temporal.....	118
8.2.7	Taxa de desconto.....	118
8.2.8	Participação de mercado (market share).....	118
8.2.9	Número de pacientes por tratamento (caso-base).....	119

8.2.10	Estimativa de custos	119
8.2.11	Pressupostos do modelo.....	120
8.2.12	Análise de sensibilidade.....	121
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	122
9.1	Caso base	122
9.2	DSA.....	122
9.3	PSA	123
9.4	Discussão	124
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	126
11	REFERÊNCIAS.....	127
	ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E MOTIVOS DE EXCLUSÃO	138
	ANEXO 2. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA, POR MEIO DO INSTRUMENTO ROBINS-I	139
	ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE.....	204
	ANEXO 4. PROJEÇÃO DOS DADOS.....	209
	ANEXO 5. REVISÕES RÁPIDAS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	217
	ANEXO 6. CUSTOS DE TRATAMENTO HOSPITALAR DOS SANGRAMENTOS OBTIDOS COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS PELO DATA SUS.....	245
	ANEXO 7. MACROCUSTEIO DO CUSTO DA ARTROPLASTIA NO SUS.....	255

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: As hemofilias são distúrbios hemorrágicos hereditários vinculados ao cromossomo X, decorrente de variantes patogênicas nos genes relacionados aos fatores de coagulação. Essas alterações genéticas ocasionam deficiência do fator VIII, caracterizando a hemofilia A, ou deficiência do fator IX, caracterizando a hemofilia B. Em 2024, segundo os dados disseminados por meio do boletim das coagulopatias hereditárias publicado pelo Ministério da Saúde, foram registrados 2,8/50.000 casos de hemofilia A e 0,5/50.000 casos de hemofilia B no Brasil. Ou seja, as hemofilias são doenças hematológicas raras, sendo que dada essa prevalência, a hemofilia B pode ser considerada uma condição ultrarrara (< 1 caso por 50.000 pessoas). Em 2024, foram identificados 2.339 casos de hemofilia B em todo o país, sendo que desse total, 843 casos (36,0%) foram de pacientes com a forma grave da doença. Os pacientes com hemofilias no Brasil, incluindo as hemofilias B, são tratados, exclusivamente no SUS, que disponibiliza, como formas de tratamento profilático e sob demanda da doença, somente o fator de coagulação IX plasmático. Apesar dos avanços no controle dos sangramentos provocados pela hemofilia B, o tratamento com esse fator de coagulação apresenta inúmeras limitações, tais como: necessidade de infusões frequentes (duas vezes por semana), risco de desenvolvimento de inibidores (em 3–5% dos casos graves) e barreiras associadas ao acesso venoso, sobretudo em adolescentes e idosos, comprometendo a adesão e a efetividade da profilaxia e, conseqüentemente, limitando o controle clínico da doença em grande parte dos pacientes. O marstacimabe (HYMPAVZI®) é um anticorpo monoclonal administrado por via subcutânea, uma vez por semana, com ação anti-TFPI (inibidor da via do fator tecidual), promovendo o aumento da geração de trombina mesmo na ausência de fator IX de coagulação. Como o marstacimabe não interfere na via intrínseca da coagulação, não provoca o desenvolvimento de inibidores contra os fatores de coagulação, uma das principais complicações graves do fator IX de coagulação plasmático disponível no SUS. Assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas para justificar a incorporação do marstacimabe no SUS para o tratamento profilático de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação.

Intervenção: Marstacimabe administrado de forma subcutânea, uma vez por semana.

Comparador: Fator IX de coagulação plasmático administrado de forma endovenosa, duas vezes por semana.

Indicação proposta para incorporação: Tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação.

Pergunta de pesquisa: O marstacimabe é mais eficaz e seguro ou não inferior ao fator IX de coagulação plasmático no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com potencial inclusão de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados (ECNR) para desenvolver uma síntese das evidências sobre o uso do marstacimabe no tratamento profilático de paciente adultos e adolescentes (> 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX, em comparação com o tratamento com fator IX de coagulação. Planejou-se a realização de síntese quantitativa (isto é, meta-análise), e na impossibilidade dessa, a síntese narrativa/descritiva. Foram priorizados os desfechos primários de taxas anualizadas de sangramento (TAS) e incidência de sangramentos (incluindo sangramentos articulares, espontâneos, em articulações-alvo ou totais). Já para os desfechos secundários, qualidade de vida (QV) avaliada por qualquer instrumento geral ou específico para hemofilia, eventos adversos (EA) gerais ou emergentes do tratamento e EAs graves ou EAs severos (EAS) de graus 3 ou 4. O risco de viés do ECNR foi avaliado pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions, version 2* (ROBINS-I). A certeza da evidência foi avaliada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ao final, foi incluído na revisão sistemática, um ECNR conduzido com pacientes com hemofilia A e B grave, que comparou uma fase de tratamento com à base de fatores de coagulação VIII e IX (período observacional) com uma fase de intervenção, em que os participantes receberam marstacimabe semanalmente de forma profilática. Para a análise de eficácia, os participantes foram divididos em dois grupos, conforme o regime utilizado na fase observacional: tratamento sob demanda e tratamento profilático. Como resultado, na coorte de pacientes com hemofilias A ou B, a razão da TAS foi de 0,080 (IC95%: 0,057 a 0,113; $p < 0,0001$) na comparação entre o tratamento sob demanda ($n=33$) com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe, ou seja, redução de 92% (variando de 89% a 94%) na TAS em favor do marstacimabe. A diferença na TAS do tratamento profilático nesta coorte de pacientes ($n=83$) foi de -2,81 (IC95%: -5,42 a -0,20; $p = 0,0349$) na comparação dos fatores VIII e IX de coagulação e o marstacimabe. Com uma TAS mediana de 2,59 (IIQ: 0,00 a 10,09) no período observacional com fatores de coagulação VIII e IX e de 2,02 (IIQ: 0,00 a 6,09) no período de intervenção com marstacimabe, o marstacimabe proporcionou redução de 35,5% na TAS na comparação com os fatores de coagulação. Para a coorte de pacientes adultos com hemofilia B ($n=7$), o tratamento sob demanda favoreceu os pacientes tratados com marstacimabe, com uma razão da TAS de 0,037 (IC95%: 0,012 a 0,109), ou seja, redução de 96,4% (variando de 89,1% a 98,8%) dos casos de sangramentos. Para o tratamento profilático na coorte de pacientes com hemofilia B ($n=18$, 14 adultos e 4 adolescentes), a diferença na TAS foi de 1,33 (IC95%: -1,47 a 4,12) na comparação

entre o fator IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe, sem diferença estatisticamente significante entres os dois tratamentos profiláticos. Na coorte de pacientes com hemofilias A e B no tratamento sob demanda, os resultados favoreceram o tratamento com marstacimabe para todos os demais desfechos primários de sangramentos, isto é, sangramentos articulares, espontâneos, articulações-alvo e sangramentos totais (tratados ou não tratados). Para esses mesmos desfechos de sangramento, não houve diferença estatisticamente significante entre as duas formas de tratamento profilático (marstacimabe e fatores de coagulação VIII e IX). Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significante entre os tratamentos sob demanda e profilático com os fatores de coagulação VIII e IX vs. marstacimabe para os desfechos secundários de QV e segurança (EAs totais, EAET, EAs com descontinuação do tratamento, EAs graves e EAS graus 3 e 4). O estudo foi julgado como de baixa qualidade metodológica (com crítico risco de viés), sendo que a qualidade geral da evidência foi julgada como muito baixa a baixa, sendo rebaixada, principalmente, por questões de risco de viés e evidência indireta.

Avaliação econômica: Seguindo os modelos econômicos publicados na literatura, foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade (ACU) em um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov para calcular os principais custos e desfechos (QALY) em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX, tratados profilaticamente com marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático. O modelo foi construído na perspectiva do SUS, em horizonte temporal *lifetime* (60 anos), em ciclos e probabilidades anuais e uma taxa anual de 5% de desconto para custos e efetividade. Em linhas gerais, no ciclo zero, 100% dos indivíduos da coorte hipotética têm sangramentos e são tratados de forma profilática com marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático. Após o início do tratamento profilático, os indivíduos simulados permanecem nos estados de saúde "sem sangramento" ou "com sangramento" até o fim do horizonte temporal, sendo possível apenas a transição para o estado absorptivo de "óbito" ou a permanência nos estados "sem sangramento" ou "com sangramento". No estado de saúde "com sangramento" os pacientes podem transitar para os diferentes tipos de sangramentos característicos da hemofilia B, sendo que nos casos de sangramento articular e sangramento de articulação-alvo, a coorte de pacientes pode evoluir para artroplastia. Os indivíduos da coorte hipotética entram no estado absorptivo de "óbito" a partir de qualquer outro estado do modelo. Os dados de efetividade da intervenção e comparador foram obtidos do ensaio clínico BASIS, assim como as probabilidades e frequências de sangramentos em cada braço. Os demais parâmetros clínicos do modelo (adesão ao tratamento profilático, proporção de pacientes com tratamento hospitalar dos sangramentos, frequência de artroplastia por faixa etária, utilidade e desutilidade) foram obtidos por meio de revisão rápida da literatura e/ou por meio de opinião de especialistas com experiência em tratamento de

pacientes com hemofílias no SUS. Foram considerados os custos diretos de aquisição do marstacimabe e do fator IX de coagulação plasmático, além dos custos de tratamento sob demanda dos sangramentos e da artroplastia. Os pacientes sem adesão ao tratamento profilático são tratados com o tratamento sob demanda com o fator IX de coagulação plasmático, sendo que a concentração de fator necessário para o controle do sangramento e o tempo de tratamento dependem do tratamento profilático em uso (marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático). Os custos foram estimados a partir das fontes oficiais, como preços aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, contratos públicos do Ministério da Saúde e dados de custos disseminados pelo Departamento de Informática do SUS. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar a robustez dos resultados do caso base. Os resultados no caso-base mostraram que, quando comparado com o fator IX de coagulação plasmático, o marstacimabe proporcionou ganho expressivo de efetividade em termos de QALY (9,33) e incremento de custos (R\$ 12.685.050,49), o que resultou em uma razão de custo-utilidade incremental por QALY (RCUI/QALY) de R\$ 1.359.282,97. Na DSA, os parâmetros de maior incerteza foram a proporção de pacientes com necessidade de artroplastia, taxa de adesão ao fator IX e coagulação plasmático e desutilidade relacionada ao procedimento de artroplastia, sendo que a RCUI/QALY variou de R\$ 876,5 mil a R\$ 2,6 milhões. Na PSA, 100% das iterações pelo método de Monte Carlo (MMC) ficaram no quadrante I do plano de custo-efetividade incremental, ou seja, maior efetividade e maior custo.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) para estimar as consequências orçamentárias à Política de Sangue e Hemoderivados da substituição do fator de coagulação IX plasmático pelo marstacimabe no tratamento profilático da hemofilia B grave em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) e sem inibidores contra o fator IX de coagulação. Foi desenvolvido um modelo dinâmico no horizonte temporal de cinco anos e na perspectiva do SUS. A população elegível a ser tratada no período da análise (2026 a 2030) foi estimada a partir dos dados sobre a hemofilia B disseminados pelo Ministério da Saúde nos boletins anuais sobre as coagulopatias hereditárias no período de 2015 a 2024. As coortes anuais de pacientes foram construídas pela soma dos casos prevalentes do ano anterior mais os incidentes do ano, visto que a mortalidade da hemofilia B é semelhante à mortalidade da população geral estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O fluxo de pacientes em cada coorte anual no cenário proposto com a incorporação do marstacimabe foi definido pelo *market share* proposto, ou seja, 25% no ano 1 chegando a 80% no ano 5. O impacto orçamentário foi calculado pela multiplicação do número estimado de pacientes em tratamento em cada coorte anual pelos respectivos custos oriundos dos cinco primeiros anos do modelo de Markov. Foram realizadas DSA e PSA para a avaliação da robustez dos achados do caso base. Assim, adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo,

estima-se no caso base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação do marstacimabe no SUS será de R\$ 1.606.672.503,87 em cinco anos. Na DSA, a participação de mercado (*market share*) foi a única variável que influenciou os resultados do caso base (AIO variou de R\$ 1,7 bilhão a R\$ 2,6 bilhões). Na PSA, a partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 1.603.715.348,76 (DP: R\$ 257.296.637,26; IC95%: R\$ 1.603.714.354,56 a R\$ 1.603.716.342,96), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 1.601.177.358,40 (Q1: R\$ 1.419.049.844,29; Q3: R\$ 1.772.098.696,52; IIR: R\$ 353.048.852,23), em cinco anos. Do total das iterações, 50,7% (507/1.000) dos resultados da AIO ficaram abaixo da média (R\$ 1.603.715.348,76) e 25% (250/1.000) entre a média e o 3º quartil da AIO (R\$ 1.772.098.696,52).

Preço proposto e capacidade de entrega: Atendendo ao preconizado no Art. 34, alínea “c”, item 23 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, conforme redação atualizada pelo item 23, alínea “c” do Art. 34 da recém publicada Portaria GM/MS nº 8.817, de 21 de novembro de 2025, e considerando-se que a Pfizer é detentora exclusiva do registro sanitário do marstacimabe na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a empresa se compromete com a manutenção do preço proposto na subseção “6.2.10.1 Custo do tratamento da hemofilia B”, desde que, (i) o produto seja incorporado no SUS conforme a população elegível definida neste dossiê, (ii) a incorporação seja efetivada, ou seja, que o produto seja adquirido e regularmente distribuído no SUS, efetivando-se o acesso amplo aos pacientes elegíveis, (iii) que a implementação do acesso ocorra dentro do prazo definido no Art. 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e (iv) que a aquisição seja em volume compatível com a totalidade da população elegível prevista nos capítulos 8 e 9 deste documento. Como é cediço, os preços de medicamentos estão sujeitos a reajustes anuais de inflação, o que será refletido nas aquisições feitas pelo SUS. Em adição, informa-se que, atualmente, a empresa tem capacidade técnica de ofertar todo o quantitativo do marstacimabe necessário para atender à demanda da população elegível e estimada nos capítulos 8 e 9 referentes à análise de impacto orçamentário. Ressalva-se, contudo, que eventual modificação das regras de preços no Brasil, ensejará uma revisão do preço proposto, caso tal alteração regulatória impacte em redução do preço do marstacimabe da Pfizer.

Considerações finais: A incorporação do marstacimabe no SUS configura uma alternativa inovadora para o tratamento profilático da hemofilia B grave em adultos e adolescentes que não apresentam inibidores contra o fator IX de coagulação. Apesar das limitações das evidências clínicas disponíveis, os dados indicam uma redução significativa nas taxas de sangramento e uma possível melhora na QV dos pacientes. A análise econômica demonstrou aumento expressivo na efetividade do marstacimabe em termos de QALY em comparação ao tratamento padrão atualmente ofertado pelo SUS, embora acompanhada de acréscimo nos custos. Esse aumento, entretanto, deve ser avaliado considerando-se

os benefícios clínicos, como maior adesão ao tratamento, menor frequência de infusões e potencial redução dos custos relacionados às complicações do uso do fator IX de coagulação plasmático, especialmente, pela diminuição do número de artroplastias, uma vez que os pacientes apresentam menos episódios de sangramento articulares. Da mesma forma, o impacto orçamentário incremental estimado para cinco anos deve ser ponderado frente ao benefício clínico da redução das artroplastias, principal fator de custo associado às complicações da hemofilia B.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACE	Avaliação de custo-efetividade
ACU	Avaliação de custo-utilidade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
DATASUS	Departamento de Informação e Tecnologia do SUS
DP	Desvio padrão
EA	Eventos Adversos
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ECNR	Ensaio Clínico Não Randomizado
EUA	Estados Unidos da América
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo Interquartil
MMC	Método Monte de Carlo
NICE	<i>National Institute for Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
PSA	<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
QV	Qualidade de vida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco relativo
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TLC	Teorema do Limite Central
UI	Unidade internacionais

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Abordagens terapêuticas profiláticas baseadas em reposição de fator para hemofilia B de acordo com o momento de início da profilaxia.....	29
Quadro 2.	Informações técnicas do marstacimabe (66).	32
Quadro 3.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [desenho de estudo]).....	35
Quadro 4.	Estratégias de buscas realizadas para responder a pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura e número de registros recuperados.....	42
Quadro 5.	Características gerais do estudo incluído na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do marstacimabe na população-alvo com hemofilia A e B grave sem inibidores.	50
Quadro 6.	Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.	66
Quadro 7.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do marstacimabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A ou hemofilia B sem inibidores vs. tratamento sob demanda dos fatores VIII ou IX.....	68
Quadro 8.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do marstacimabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) de idade ou mais com hemofilia A ou hemofilia B sem inibidores vs. tratamento profilático do fator VIII ou IX.....	69
Quadro 9.	Resultado da busca por parecer de incorporação de agências de ATS	74
Quadro 10.	Características da avaliação econômica do marstacimabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação.....	76
Quadro 11.	Consumo total e per capita (UI) de concentrado de fator IX entre 2013 e 2024 pela população com hemofilia B.	78
Quadro 12.	Projeção do número de pacientes com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático e do consumo per capita (UI) de concentrado de fator IX de coagulação plasmático para os anos subsequentes (2025-2085) para este grupo de pacientes.	79
Quadro 13.	Probabilidade de sangramentos após um ano de tratamento profilático da hemofilia B com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.	84
Quadro 14.	Frequência de sangramentos no tratamento profilático da hemofilia B grave com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.	85
Quadro 15.	Frequência de sangramentos no tratamento sob demanda da hemofilia B grave com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.....	87
Quadro 16.	Percentual de artroplastia por ciclo anual utilizada no modelo de custo-utilidade do marstacimabe vs. fator IX de coagulação no tratamento profilático em pacientes com hemofilia B grave.	88
Quadro 17.	Valores de utilidade e desutilidade empregados no modelo de custo-utilidade do marstacimabe vs. fator IX de coagulação no tratamento profilático em pacientes com hemofilia B grave.	91
Quadro 18.	Preços do marstacimabe, incluindo o preço proposto para incorporação do marstacimabe no SUS.....	92

Quadro 19. Proposta de preço para incorporação do marstacimabe no SUS e considerado na avaliação econômica.....	93
Quadro 20. Preços do fator IX de coagulação plasmático considerado na avaliação econômica.	93
Quadro 21. Custo de tratamento, por ciclo, por paciente com hemofilia B grave sem inibidores com o fator IX de coagulação.	94
Quadro 22. Quantidade de fator IX de coagulação plasmático necessária para o tratamento do sangramento ambulatorial em pacientes com hemofilia B grave sem inibidor contra o fator IX.	95
Quadro 23. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial articular alvo e não-alvo em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com marstacimabe	96
Quadro 24. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial não articular na hemofilia B grave e tratados de forma profilática com marstacimabe.....	98
Quadro 25. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial articular alvo e não-alvo em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com o fator IX de coagulação plasmático.....	99
Quadro 26. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial não articular em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático.	101
Quadro 27. Custo anual para o manejo dos sangramentos hospitalares considerados na avaliação econômica.....	103
Quadro 28. Custo do procedimento de artroplastia considerado na avaliação econômica. ..	104
Quadro 29. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade do marstacimabe vs. fator IX de coagulação em pacientes com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX.	107
Quadro 30. Resultados da razão de custo-efetividade incremental da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.....	109
Quadro 31. Características da análise de impacto orçamentário da incorporação do marstacimabe no tratamento profilático da hemofilia B grave em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) sem inibidores contra o fator IX.....	115
Quadro 32. Número de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação no período de 2015 a 2024, segundo os boletins de coagulopatias hereditárias publicados pelo Ministério da Saúde no período de 2015 a 2024 (38–47).	116
Quadro 33. Estimativa de pacientes elegíveis consideradas na análise de impacto orçamentário no período de cinco anos (2026 a 2030).	117
Quadro 34. Participação do mercado SUS no cenário atual (sem marstacimabe) para tratamento da população elegível.....	119
Quadro 35. Participação do mercado SUS no cenário proposto (com marstacimabe) para tratamento da população elegível.....	119

Quadro 36. Número de pacientes elegíveis por tratamento (cenário atual) da análise de impacto orçamentário.	119
Quadro 37. Número pacientes elegíveis por tratamento (cenário proposto) da análise de impacto orçamentário.	119
Quadro 40. Custos dos primeiros cinco anos com fator IX de coagulação plasmático e marstacimabe obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.	120
Quadro 41. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento profilático da hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação, em cinco anos.....	122
Quadro 42. Estudos excluídos e motivos da exclusão.	138
Quadro 43. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando o desfecho de TAS avaliados pelo estudo BASIS (62).	139
Quadro 44. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos incidência de sangramentos articulares pelo estudo BASIS (62).	145
Quadro 45. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos incidência de sangramentos espontâneas pelo estudo BASIS (62).	150
Quadro 46. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos incidência de sangramentos em articulações alvos pelo estudo BASIS (62).	156
Quadro 47. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos score de HJHS pelo estudo BASIS (62).	161
Quadro 48. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos score de Haem-A-QoL pelo estudo BASIS (62).	166
Quadro 49. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos score de Haemo-QoL pelo estudo BASIS (62).	172
Quadro 50. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos score de EQ-5D-5L pelo estudo BASIS (62).	178
Quadro 51. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos eventos adversos pelo estudo BASIS (62).	183
Quadro 52. Avaliação dos domínios do risco de viés pelo ROBINS-I, considerando os desfechos de eventos adversos emergentes do tratamento pelo estudo BASIS (62).	188
Quadro 53. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos de eventos adversos emergentes do tratamento pelo estudo BASIS (62). Clique ou toque aqui para inserir o texto.	193
Quadro 54. Avaliação dos domínios do risco de viés pelo ROBINS-I, considerando os desfechos de eventos adversos emergentes do tratamento pelo estudo BASIS (62).	198
Quadro 55. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação entre marstacimabe e fator de coagulação IX na população-alvo com hemofilia B grave.....	204
Quadro 56. Número observado (2013-2024) e projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) do padrão do consumo total do fator IX de coagulação plasmático, de pacientes com hemofilia B grave sem e com inibidores e do consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático.	211

Quadro 57. Número projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) do padrão do consumo total do fator IX de coagulação plasmático, de pacientes com hemofilia B grave sem inibidores e do consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático.....	215
Quadro 58. POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]) para revisão de modelos econômicos para hemofilia A e B.	218
Quadro 59. Estratégias de busca para responder à pergunta de pesquisa sobre modelos econômicos para hemofilia A e B.	218
Quadro 60. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre modelos econômicos para hemofilia A e B.....	221
Quadro 61. POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]) sobre proporção de adesão ao tratamento com fator IX em indivíduos com hemofilia A e B.	222
Quadro 62. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a proporção de pacientes com hemofilia A e B que apresentam adesão ao tratamento com fatores de coagulação plasmático.	223
Quadro 63. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre proporção de pacientes com hemofilia B com adesão ao tratamento com fator IX.	225
Quadro 64. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia B grave com sangramentos.	226
Quadro 65. POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]) sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia A e B.	233
Quadro 66. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia b.	234
Quadro 67. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre valores de utilidade para pacientes com hemofilia B.	237
Quadro 68. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre valores de desutilidade para artroplastia da hemofilia A e B.	238
Quadro 69. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre valores de desutilidade para sangramentos da hemofilia A e B.	238
Quadro 70. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia b severa e suas complicações.	239
Quadro 71. POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]) sobre de hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.	240
Quadro 72. Estratégias de busca para responder à pergunta de pesquisa sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.....	241
Quadro 73. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.....	243
Quadro 74. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia B severa com sangramentos.	244
Quadro 75. POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]) sobre proporção de artroplastias em pacientes com hemofilia A e B.	227

Quadro 76. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre proporção de artroplastias em pacientes com hemofilia A e B.	228
Quadro 77. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre proporção de artroplastias em pacientes com hemofilia A e B.	231
Quadro 78. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre proporção de artroplastia em pacientes com hemofilia A e B.....	232
Quadro 79. Lista de procedimentos e classificação como articular ou não articular.....	246
Quadro 80. Características demográficas dos pacientes por evento de hospitalização para tratamento de sangramentos articulares ou não articulares.....	248
Quadro 81. Custos de hospitalização no SUS para tratamento de sangramento articular e não articular para pacientes de hemofilia B, do sexo masculino, de idade maior ou igual a 12 anos, entre 2015 e 2024.	249
Quadro 82. Lista de procedimentos ortopédicos relacionado a artroplastia na tabela do SUS (SIGTAP).	250
Quadro 83. Lista de CID para artroses.	251
Quadro 84. Características demográficas dos pacientes por evento de hospitalização para tratamento de artroplastia no SUS.....	253
Quadro 85. Custos de hospitalização no SUS para artroplastia de pacientes de hemofilia B, do sexo masculino, de idade maior ou igual a 12 anos, entre 2015 e 2024.....	254
Quadro 86. Consultas e exames do período pré-operatório da artroplastia	255
Quadro 87. Tratamento medicamentoso do período pré-operatório da artroplastia.....	256
Quadro 88. Consultas e exames do período intraoperatório da artroplastia	257
Quadro 89. Tratamento medicamentoso do período intraoperatório da artroplastia	257
Quadro 90. Consultas e exames do período pós-operatório da artroplastia	257
Quadro 91. Tratamento medicamentoso do período intraoperatório da artroplastia	258

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Série temporal da prevalência das hemofilias A e B, independentemente da gravidade, com e sem inibidores, no Brasil no período de 2009 a 2024 e projeção de casos para o período de 2026 a 2030. 24
- Figura 2. Prevalência das hemofilias A e B por região, no Brasil (2009-2024) (39–52). 25
- Figura 3. Prevalência da hemofilia A e B por faixa etária, Brasil, 2024, adaptado de Sistema Hemovida Web Coagulopatias (39)..... 27
- Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do marstacimabe em pacientes adultos e adolescente com idade igual ou superior a 12 anos com hemofilia B grave. 46
- Figura 5. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico incluído no PTC sobre a comparação entre marstacimabe vs. fator de coagulação IX para hemofilia B grave..... 52
- Figura 6. Taxa média anualizada de sangramentos (TAS) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) registrada em pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação em comparação ao período de tratamento com o marstacimabe. 54
- Figura 7. Taxa média anualizada de sangramentos (TAS) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) registrada em pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, em comparação ao período de intervenção com marstacimabe. 55
- Figura 8. Comparação da razão da taxa média anualizada de sangramentos (ABR ratio) com intervalo de confiança de 95% (95% CI) por subgrupo de interesse em pacientes tratados sob demanda (on-demand) (n=33) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, em comparação ao período de intervenção com marstacimabe..... 56
- Figura 9. Comparação da diferença (difference) na taxa média anualizada de sangramentos (ABR) com intervalo de confiança de 95% (95% IC) por subgrupo de interesse em pacientes tratados de forma profilática (routine prophylaxis group) (n=83) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, em comparação ao período de intervenção com marstacimabe. 57
- Figura 10. Representação do modelo de Markov utilizado na análise de custo-utilidade do marstacimabe para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX vs. fator IX de coagulação plasmático. 83
- Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX..... 110
- Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística pelo gráfico de dispersão da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX..... 110

Figura 13. Representação gráfica da estimativa de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação no período de 2026 a 2030 (horizonte da análise de impacto orçamentário) a partir da série histórica das coagulopatias hereditárias publicados pelo Ministério da Saúde no período de 2015 a 2024 (39–48).	117
Figura 14. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da AIO, em cinco anos, da incorporação do marstacimabe para o tratamento da hemofilia B grave e sem inibidor do fator IX de coagulação na perspectiva do SUS.	123
Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística pelo gráfico de dispersão dda AIO, em cinco anos, da incorporação do marstacimabe para o tratamento da hemofilia B grave e sem inibidor do fator IX de coagulação na perspectiva do SUS.	123
Figura 16. Número observado (2013-2024) e projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) de pacientes com hemofilia B grave com e inibidores.	213
Figura 17. Número observado (2013-2024) e projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) do padrão do consumo total do fator IX de coagulação plasmático.	214
Figura 18. Fluxograma da seleção dos estudos sobre modelos econômicos para hemofilias.	220
Figura 19. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a adesão aos fatores de coagulação em pacientes diagnosticados com hemofilias.	224
Figura 20. Fluxograma da seleção dos estudos sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia B grave	236
Figura 21. Fluxograma da seleção dos estudos sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.	242
Figura 22. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a incidência e prevalência da artroplastia em pacientes com hemofilia A e B.	230
Figura 23. Diagrama da obtenção das hospitalizações para o tratamento de sangramentos no SUS.	247
Figura 24. Diagrama das hospitalizações para o tratamento de artroplastia no SUS.	252

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

A hemofilia é um distúrbio hemorrágico hereditário vinculado ao cromossomo X, decorrente de variantes patogênicas nos genes relacionados aos fatores de coagulação. Essas alterações genéticas ocasionam deficiência do fator VIII, caracterizando a hemofilia A, ou deficiência do fator IX, caracterizando a hemofilia B (1,2). Os fatores VIII e IX são importantes na geração de trombina pela via intrínseca. Nas hemofilias, há uma formação tardia e instável do coágulo devido à redução de trombina, resultando em sangramentos excessivos (3). A gravidade das hemofilias A e B pode ser determinada com base nos níveis plasmáticos de atividade do fator VIII ou IX, sendo classificadas em grave¹ (nível do fator de coagulação [CFL] <1%), moderada (CFL de 1% a 5%) ou leve (CFL >5% a 40%) (4,5).

As hemofilias A e B são consideradas doenças ultrarraras, pois em média, têm uma prevalência de 1 caso a cada 50.000 pessoas (6,7). Segundo o portal global de informações sobre doenças raras e medicamentos órfãos (Orphanet), a hemofilia B tem uma prevalência estimada de, aproximadamente, 1 caso para cada 30.000 homens ou entre 1 e 9 casos para cada 100.000 habitantes (8). De forma adicional, a Federação Mundial de Hemofilia (*World Federation of Hemophilia* - WFH) estimou que cerca de 37.385 pessoas apresentem hemofilia B, com aproximadamente, 2.277 casos diagnosticados no Brasil, em 2023 (9). Segundo dados da WFH, o número de pacientes diagnosticados com hemofilia B é muito menor do que o de hemofilia A. Os registros mundiais mostram que, em 2023, havia 179.703 casos de hemofilia A, sendo que desses, cerca de 11.618 foram identificados no Brasil (9). Ou seja, a hemofilia B apresenta uma incidência ainda menor do que a hemofilia A, o que reforça o seu conceito de doença ultrarrara (8,9).

Clinicamente, a hemofilia B manifesta-se por episódios hemorrágicos, predominantemente, de origem musculoesquelética e intra-articular, impactando negativamente a função e a qualidade de vida (QV) dos pacientes. Esse quadro é, frequentemente, agravado pela presença de dor crônica, necessidade de hospitalizações recorrentes e restrições funcionais (10). Adicionalmente, a hemofilia B pode causar sangramentos no sistema nervoso central, uma complicação grave e potencialmente fatal que pode ocorrer após um traumatismo craniano leve ou espontaneamente, embora esses eventos sejam de ocorrência menos frequente(11).

¹ Neste documento, "grave" será usado como sinônimo de "severo".

A doença provoca, também, altos custos ao sistema de saúde devido a complicações clínicas, como sequelas osteoarticulares e uso de cateteres venosos centrais que elevam o risco de infecção, hematomas, trombose e lesões cutâneas (1,12,13).

O tratamento da hemofilia B consiste na reposição do fator IX de coagulação plasmático para restaurar sua concentração plasmática e prevenir sangramentos (14). Pode ser realizado sob demanda ou em regime profilático contínuo, que é o padrão ideal para evitar danos articulares. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o Ministério da Saúde disponibiliza apenas o fator IX de coagulação plasmático em diversas concentrações para tratamento dos pacientes com hemofilia B e que não desenvolveram inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático (15). Na profilaxia primária da hemofilia B grave, o Ministério da Saúde recomenda doses de 20 unidades internacionais (UI) a 40UI por quilo de peso, duas vezes por semana (15). No entanto, na perspectiva do paciente, estudos (16–18) indicam que alternativas terapêuticas com menor frequência de administração, aplicadas pela via subcutânea e com boa eficácia clínica, são preferidas por promoverem maior comodidade posológica e, conseqüentemente, maior adesão ao tratamento profilático e melhor QV. A adesão à profilaxia com reposição de fatores de coagulação permanece desafiadora. Uma revisão de escopo de estudos brasileiros evidenciou que apenas 25,4% a 72,5% das pessoas vivendo com hemofilia foram consideradas aderentes ao plano de tratamento proposto. Fatores associados à baixa adesão incluíram estar na adolescência e necessitar de realização da autoinfusão dos fatores de coagulação (19).

O tratamento da hemofilia B com fator de coagulação plasmático pode resultar em complicações, como o desenvolvimento de inibidores ao fator de coagulação administrado e eventos relacionados à infusão endovenosa (20). A incidência cumulativa de inibidores é de 1% a 5% entre os pacientes com hemofilia B (21).

Nesse contexto, o marstacimabe (Hymravzi®) pode ser considerado um tratamento promissor no tratamento profilático da hemofilia B em pacientes sem inibidor contra o fator IX de coagulação plasmático (19–23). Esse anticorpo monoclonal humano IgG1 exerce sua ação terapêutica por meio do bloqueio do domínio Kunitz 2 do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), que representa o principal inibidor da via extrínseca da cascata de coagulação. Ao inibir o TFPI, mesmo sem fator IX de coagulação plasmático, há reestabelecimento da geração de fator Xa, e aumento da produção de trombina e da formação de coágulos (22,23). O marstacimabe deve ser administrado uma vez por semana, por via subcutânea, com dose de ataque de 300mg e doses subsequentes fixas de 150mg, e, após aprovações regulatórias pelo *Food and Drug Administration* no Estados Unidos da América (EUA) em outubro de 2024 (24) e no *European Medicines Agency* na Europa em novembro de 2024 (25), teve a aprovação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 30 de junho

de 2025 (26). Em todas essas agências, o medicamento teve aprovação para a profilaxia de rotina das hemofilias A e B em pacientes ≥ 12 anos de idade sem inibidores de fator VIII e do fator IX.

Dessa forma, o marstacimabe, desenvolvido pela Pfizer, representa uma alternativa terapêutica inovadora, com potencial de atender a necessidades médicas não atendidas ainda no país, superando as limitações da reposição intravenosa do fator IX de coagulação plasmático, especialmente, em termos de adesão, conveniência posológica, desenvolvimento de inibidores e controle hemostático. Diante desse cenário, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas do marstacimabe para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possam contribuir para uma recomendação apropriada do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e, conseqüentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde quanto à sua incorporação para o tratamento da hemofilia B, nos termos propostos neste documento.

1.2 Visão geral da doença

A hemofilia B, também conhecida como doença de Christmas, é uma coagulopatia hereditária rara causada por mutações no gene F9, localizado no cromossomo X, resultando na deficiência quantitativa ou funcional do fator IX, uma proteína essencial da cascata intrínseca da coagulação (14). As deficiências de fator IX resultam na produção insuficiente de trombina, o que é responsável pelas tendências hemorrágicas. A trombina, enzima final da cascata de coagulação, converte o fibrinogênio solúvel em uma malha de fibrina insolúvel que estabiliza o tampão plaquetário (27,28).

Sua transmissão ocorre, predominantemente, por herança recessiva ligada ao cromossomo X, afetando quase que, exclusivamente, indivíduos do sexo masculino, embora mulheres heterozigotas possam apresentar sintomas hemorrágicos leves a moderados devido à inativação do cromossomo X (lisonização) (29). O fenótipo característico da hemofilia B é a tendência ao sangramento, cuja gravidade, geralmente, está correlacionada com o grau de deficiência do fator de coagulação plasmático (30).

Nesse sentido, a gravidade da doença está relacionada ao nível de atividade plasmática do fator IX. Em casos graves em que a atividade do fator IX é inferior a 1% da atividade normal ($<0,01$ UI/mL), os episódios hemorrágicos são espontâneos e ocorrem ainda nos primeiros anos de vida. Nas formas moderadas, com atividade entre 1% e 5% (0,01–0,05 UI/mL), geralmente, os sangramentos

ocorrem após traumas ou procedimentos cirúrgicos. Já nos casos leves, com atividade $> 6\%$ e $< 40\%$ ($>0,05-0,4$ UI/mL), os sangramentos são raros e, quando presentes, costumam estar associados a eventos mais intensos, como grandes intervenções cirúrgicas ou acidentes (14). Indivíduos com hemofilia B leve podem não apresentar sangramentos anormais ou prolongados até sofrerem traumas significativos ou serem submetidos a intervenções cirúrgicas (1). Em pacientes graves (isto é, $< 0,01$ UI/mL de atividade do fator), a maioria dos episódios hemorrágicos ocorre em articulações (hemartroses), músculos (hematomas) e mucosas, além de eventos potencialmente fatais, como hemorragias intracranianas. Estima-se que cerca de 80% dos episódios hemorrágicos na hemofilia grave sejam do tipo intra-articulares, especialmente, em articulações monoaxiais como joelhos, tornozelos e cotovelos. A recorrência pode evoluir para artropatia hemofílica e prejuízo funcional (31,32).

Em pacientes com hemofilia B, especialmente, aqueles graves, a artropatia hemofílica decorrente de episódios repetidos de hemartrose leva à degeneração progressiva das articulações, especialmente de joelhos, quadris e cotovelos, exigindo frequentemente intervenções cirúrgicas reconstrutivas (33–36). As artroplastias de joelho, quadril e, em menor frequência, de cotovelo representam procedimentos fundamentais no manejo desses casos, visando restaurar a função articular e aliviar a dor em articulações-alvo comprometidas (34–36). Entretanto, o risco de complicações infecciosas permanece elevado, tanto por infecções diretas associadas ao procedimento quanto por infecções secundárias derivadas de sangramentos intra-articulares que favorecem a formação de hematomas e dificultam a cicatrização. Esses eventos podem levar à perda ou revisão da prótese, seja por infecção, afrouxamento asséptico ou fraturas periprotéticas, impactando negativamente o prognóstico funcional e a QV dos pacientes (33–36). Apesar do fator IX de coagulação plasmático ter tido um papel extremamente importante nos tratamentos profilático, introduzido no Brasil em 2012, e sob demanda dos pacientes com hemofilia B, as suas limitações práticas estão cada vez mais evidentes, especialmente, com o desenvolvimento de tratamentos menos invasivos, com maior comodidade posológica, e com maior probabilidade de controle dos sangramentos, como o marstacimabe (25–27).

1.3 Epidemiologia

1.3.1 Dados internacionais

A WFH estimou, em 2019, uma prevalência global de 3,8 casos de hemofilia B para todas as formas da doença (leve, moderada e grave) e 1,1 caso de hemofilia grave por 100.000 indivíduos do sexo masculino. Em 2023, a WFH reportou, a partir de informações coletadas em 119 países por

meio de um questionário global sobre hemofilias, o registro de 218.804 pessoas com hemofilia, das quais 37.385 foram diagnosticadas com hemofilia B. Esse grupo de pacientes está inserido em uma população estimada de 5,8 bilhões de pessoas (9).

1.3.2 Dados nacionais

Até dezembro de 2008, o registro de pacientes com distúrbios hemorrágicos hereditários no Brasil (incluindo a hemofilia B) era realizado de forma manual por meio de planilhas, ou seja, com muitas limitações em termos de atualização dos dados, ocorrência de erros de digitação e duplicidades (29). Diante da necessidade de aprimoramento na coleta desses dados, a partir de 2009, com a cooperação entre a Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Departamento de Atenção Especializada (DAET) da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – (SAES) e o Departamento de Informática do SUS, ambos do Ministério da Saúde (DATASUS/MS), foi criado o Sistema Hemovida Web Coagulopatias, uma plataforma digital que permite o registro, armazenamento, atualização e processamento seguro dos dados dos pacientes com coagulopatias hereditárias. Vale salientar que a plataforma não está disponível como um dado disseminado pelo DATASUS até o presente momento, ou seja, os dados são disseminados, exclusivamente, via boletins publicados anualmente pelo Ministério da Saúde. Assim, as informações epidemiológicas sobre a hemofilia B no Brasil apresentadas e discutidas aqui foram sistematizadas a partir dos dados sobre as coagulopatias hereditárias disseminadas pelo Ministério da Saúde nos boletins publicados no período de 2009 a 2024 (38–51).

A série temporal das prevalências das hemofilias A e B no Brasil, independentemente da gravidade, com e sem inibidores, representada na Figura 1, demonstra um crescimento progressivo no número de indivíduos registrados entre 2009 e 2024. Para a hemofilia A, o total de pacientes aumentou aproximadamente 50%, passando de 7.905 casos em 2009 para 11.863 em 2024. Tendência semelhante foi observada na hemofilia B, cujo número de registros evoluiu de cerca de 1.516 para 2.339 casos no mesmo período (39–51). Esse aumento pode ser atribuído, principalmente, ao avanço das estratégias de diagnóstico, à ampliação do acesso aos serviços hematológicos especializados no SUS e ao fortalecimento dos sistemas nacionais de vigilância epidemiológica, como Hemovida Web Coagulopatias. Baseado no número de casos de hemofilias A e B, independentemente da gravidade, observados entre 2009 e 2024, as projeções para o período de 2026 a 2030 indicam a continuidade dessa tendência crescente, com estimativas superiores a 13.000 casos de hemofilia A e 2.700 casos de hemofilia B até 2030 (Figura 1) (43).

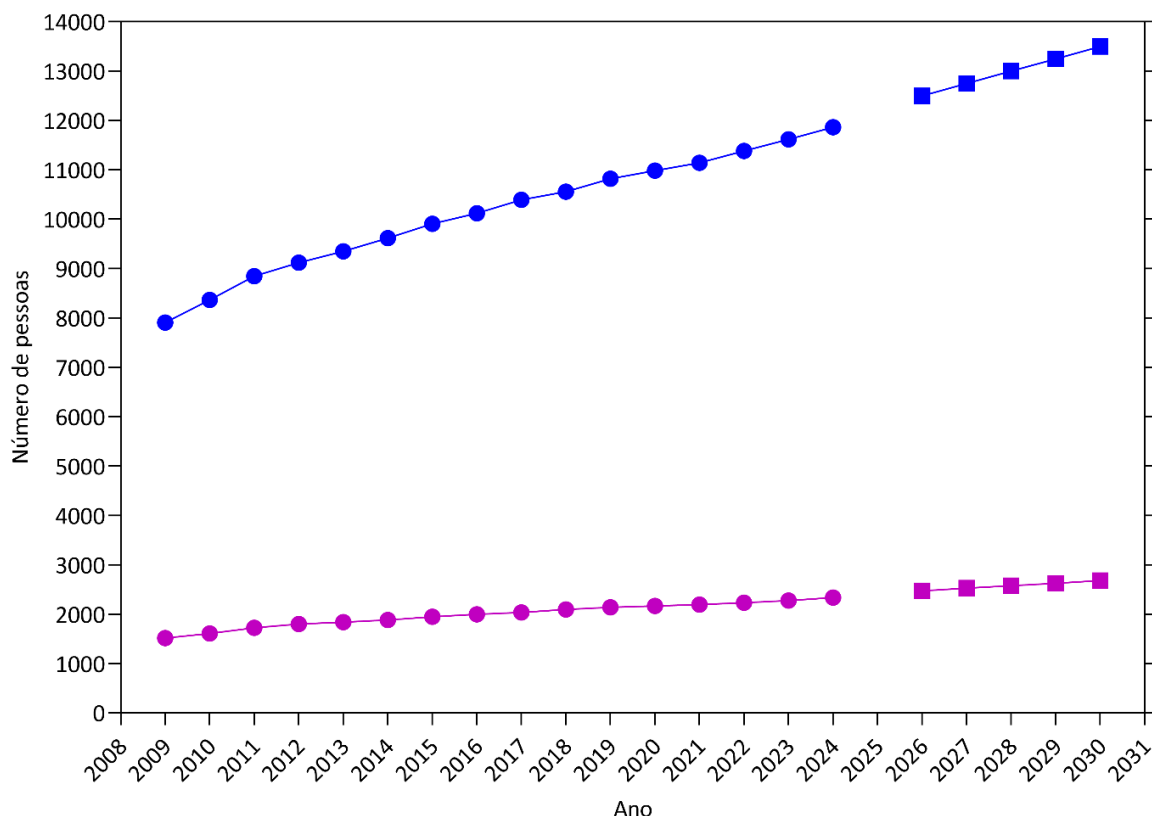


Figura 1. Série temporal da prevalência das hemofilias A e B, independentemente da gravidade, com e sem inibidores, no Brasil no período de 2009 a 2024 e projeção de casos para o período de 2026 a 2030.

Legenda: Círculos em azul: prevalência da hemofilia A no Brasil no período de 2009 a 2024 (39–51). Quadrados em azul: estimativa da prevalência de hemofilia A no Brasil para o período de 2026 a 2030 (52). Círculos em roxo: prevalência da hemofilia B no Brasil no período de 2009 a 2024 (39–51). Quadrados em roxo: estimativa da prevalência de hemofilia B no Brasil para o período de 2026 a 2030 (52).

A distribuição de hemofilias A e B permaneceu estável nos últimos 15 anos, predominando no Sudeste (hemofilia A: 47%, hemofilia B: 41%), seguido pelo Nordeste (A: 21%, B: 27%) e Sul (A: 15%, B: 16%). Norte e Centro-Oeste representam cerca de 7% dos casos de hemofilia A e 9% dos de hemofilia B. São Paulo concentra, aproximadamente, 20% dos pacientes com hemofilia B; Rio de Janeiro e Minas Gerais, cerca de 10% desses pacientes (38–51). Em 2024, a distribuição regional seguiu o padrão dos anos anteriores, sem mudanças significativas (38–51) (Figura 2).

No mesmo período, o número de Centros de Tratamento de Hemofilia (CTH) no Brasil cresceu de 183 para 250, correspondendo a um crescimento de 36%, sobretudo no Sudeste (estado de São Paulo com 63 centros em 2024), seguido pelo Sul, com destaque para Paraná e Rio Grande do Sul (38–51). Esse padrão de distribuição reforça, tanto a persistente concentração de recursos em grandes centros urbanos e regiões mais desenvolvidas do país, quanto a necessidade de políticas de atenção que promovam equidade no diagnóstico e monitoramento, considerando as desigualdades regionais (39–51).

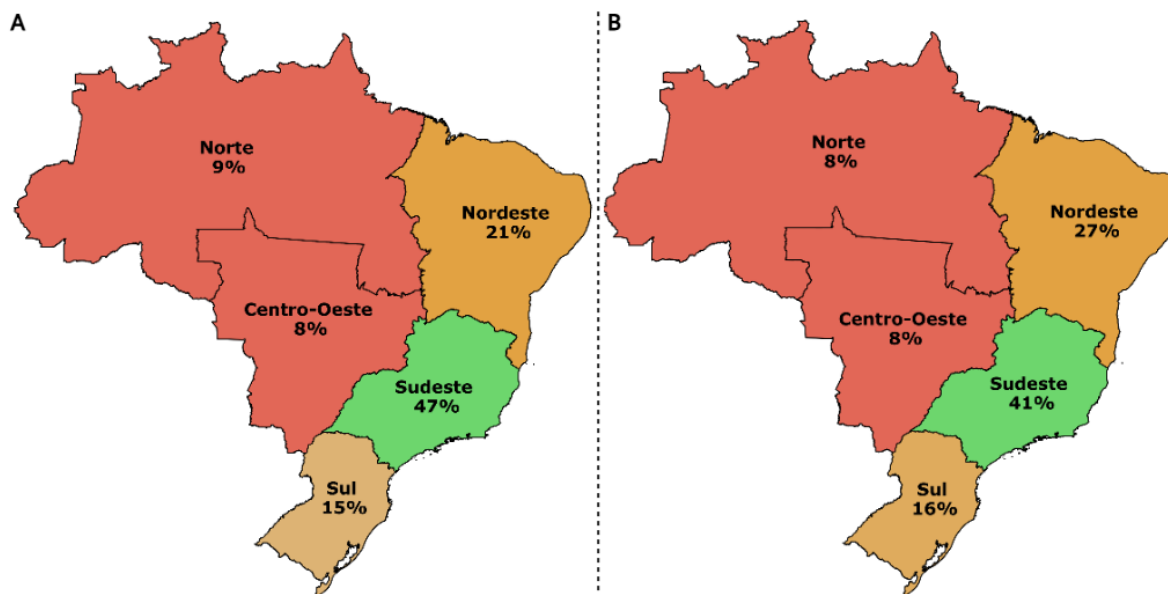


Figura 2. Prevalência das hemofilias A e B por região, no Brasil (2009–2024) (38–51).

Em 2024, segundo os dados disseminados por meio do boletim das coagulopatias hereditárias do Ministério da Saúde, foram registrados 2,8/50.000 casos de hemofilia A e 0,5/50.000 casos de hemofilia B no Brasil (Figura 3A). A distribuição etária evidenciou maior concentração em adultos jovens e de meia-idade (19–30 anos e 31–50 anos), com 0,6/50.000 e 0,9/50.000 casos de hemofilia A e 0,1/50.000 e 0,2 casos de hemofilia B, respectivamente. Em crianças, os registros foram de 0,01/50.000 e 0,001/50.000 casos (<1 ano) e aumentaram progressivamente até 0,3/50.000 e 0,05/50.000 casos entre 7 e 12 anos de idade. Em idades mais avançadas (>51 anos), os números caem para 0,5/50.000 casos de hemofilia A e 0,1/50.00 de hemofilia B. A prevalência de hemofilia A manteve-se cerca de cinco vezes superior à hemofilia B em todas as faixas etárias, com padrão caracterizado por concentração em adultos jovens e declínio progressivo nas faixas etárias mais elevadas (Figura 3A).

As projeções para os anos de 2026 – 2030 (Figura 3B e Figura 3C) referem-se à população ≥ 12 anos diagnosticada com hemofilia A e B graves sem inibidores. Para hemofilia A (Figura 3B), a maior concentração de casos projetados ocorre nas faixas de 20–29 anos com 0,20/50.000 casos para 2026 e 0,22/50.000 casos em 2030. Na hemofilia B (Figura 3C), os números projetados são substancialmente menores, refletindo uma prevalência projetada cerca de 5 vezes menor quando comparada com a Hemofilia A; entretanto, seguem distribuição semelhante ao da hemofilia A, com 0,040/50.000 casos em 2026 e 0,043/50.000 casos em 2030 na mesma faixa etária. Em síntese, tanto os dados projetados (2026 – 2030) quanto aqueles aferidos pelo Hemovida Web Coagulopatias (2009 – 2024) indicam uma maior prevalência de pacientes jovens na faixa etária de 20 a 39 anos.

Considerando-se a projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para 2025 (213.421.037 habitantes) (53), as prevalências projetadas para a hemofilia A e hemofilia B grave sem inibidores permanecem < 1 caso por 50.000 habitantes (Figura 3D), variando entre 0,77 por 50.000 habitantes em 2026 e 0,89 por 50.000 habitantes em 2030 para hemofilia A e entre 0,15 por 50.000 habitantes em 2026 e 0,16 por 50.000 habitantes em 2030 para a hemofilia B; ou seja, esses dados confirmam o enquadramento das hemofilias A e B grave sem inibidores como doenças ultrarraras (6,7).

Esses achados reforçam a inviabilidade prática de conduzir ensaios clínicos randomizados (ECR) convencionais, dada a impossibilidade de recrutar pacientes suficientes em prazo viável. Em conjunto, esses dados sustentam a necessidade de adotar estratégias metodológicas alternativas para a geração de evidências clínicas, incluindo o uso de dados de mundo real, comparadores históricos, métodos de ajuste estatístico como comparação de tratamento simulado e comparação indireta com ajuste por pareamento (54–56). Nesse sentido, mesmo que a proposta da empresa seja a incorporação do marstacimabe para o tratamento da hemofilia B grave, é importante a apresentação e discussão dos dados epidemiológicos das duas hemofilias (A e B), dada as baixas incidências e prevalências desses agravos, o que contribui para a compreensão das evidências clínicas apresentadas nos capítulos 3 e 4.

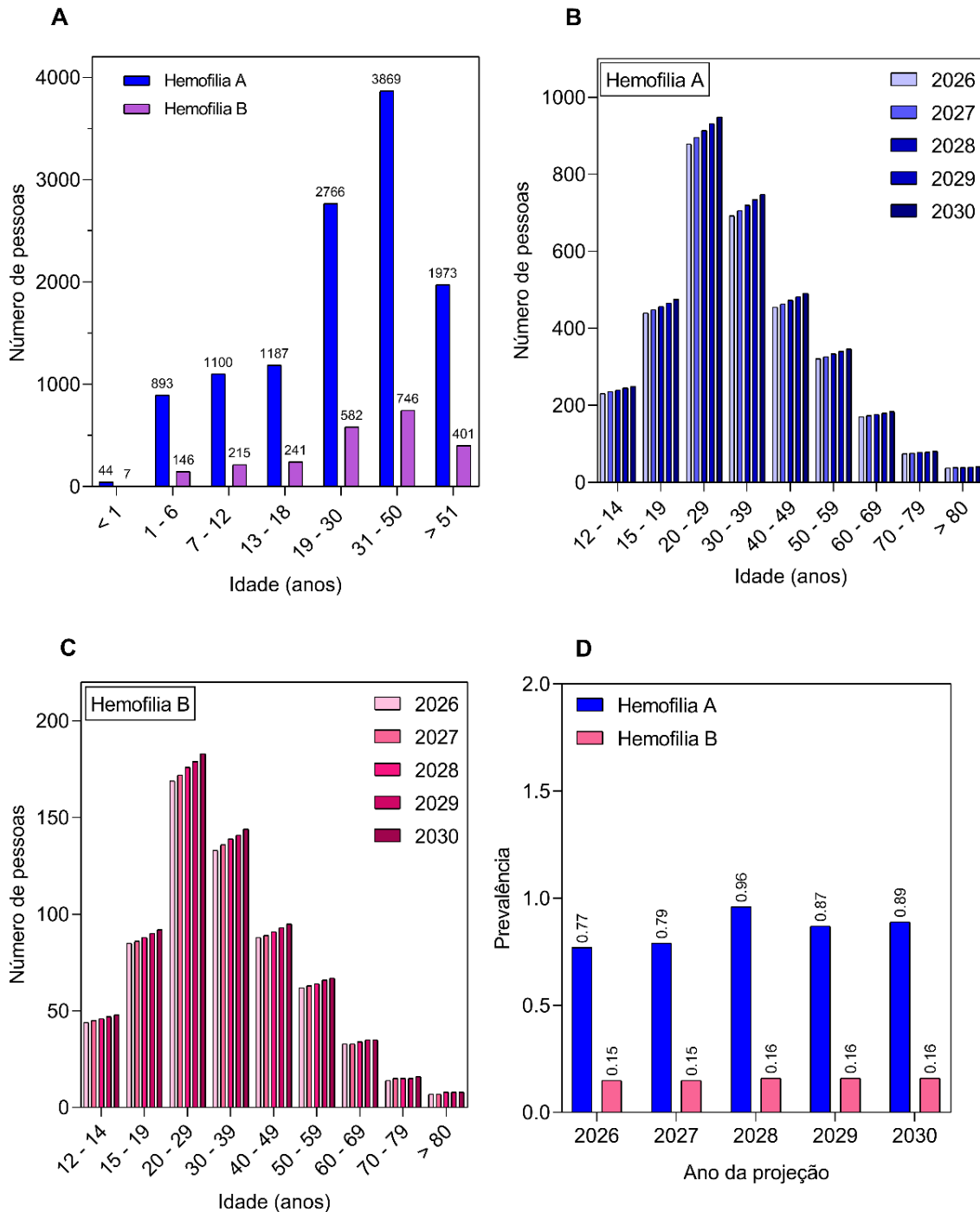


Figura 3. A: Prevalência da hemofilia A e B por faixa etária, Brasil, 2024, adaptado de Sistema Hemovida Web Coagulopatias (38); **B:** Projeção da prevalência da hemofilia A grave sem inibidores no Brasil 2026-2030(*); **C:** Projeção da prevalência da hemofilia B grave sem inibidores no Brasil 2026-2030 (*); **D:** Projeção da prevalência de hemofilia A e B grave sem inibidores no Brasil 2026-2030 por cada 50.000 pessoas (*). *Estimativas realizadas com os dados sobre as coagulopatias hereditárias disseminados pelo Ministério da Saúde por meio dos boletins anuais elaborados com os dados extraídos do sistema Hemovida Web Coagulopatias (31-43).

Como comentado anteriormente, os dados epidemiológicos das hemofilias no Brasil dependem quase que exclusivamente do Hemovida Web Coagulopatias, registro nacional criado em 2009 que reúne a maioria dos pacientes atendidos no SUS (51). Esse sistema permite realizar

estimativas de prevalência, distribuição etária e projeções da população com as formas leves, moderadas e graves da doença com ou sem inibidores (38–51). Em 2012, a prevalência de hemofilia A foi estimada em 4,75/50.000 habitantes, enquanto em 2014 foram registrados 0,4/50.000 casos de hemofilia B (19). A convergência entre os dados do sistema Hemovida Web Coagulopatias e os resultados da revisão de escopo realizada por Scheneider *et al.*, (2024) (19) para responder ao perfil clínico-epidemiológico, carga da doença, jornada do paciente e necessidades não atendidas de pacientes com hemofilias no Brasil, mesmo considerando limitações, como duplicidade e incompletude nos registros administrativos, confirma a consistência das estimativas epidemiológicas apresentadas nesta seção.

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de hemofilia B deve ser considerado sempre que houver história de sangramentos fáceis após pequenos traumas ou de sangramentos espontâneos. Esses episódios podem se manifestar como hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, sangramentos musculares e/ou articulares em meninos a partir dos dois anos de idade, ou, ainda, como sangramentos excessivos após procedimentos cirúrgicos ou extrações dentárias. Vale ressaltar que, embora a história familiar esteja frequentemente presente, até 30% dos casos ocorrem sem antecedentes familiares conhecidos (57).

O diagnóstico é fundamentado na combinação entre suspeita clínica e investigação laboratorial. O tempo de protrombina (TP) é geralmente normal, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) encontra-se prolongado, sendo um indicativo indireto de deficiência de fator da via intrínseca. A confirmação diagnóstica da hemofilia B é realizada por meio de dosagem da atividade do fator IX, utilizando ensaios de coagulação de uma etapa (baseados em TTPa) ou ensaios cromogênicos (baseados na geração de fator Xa) (57). A genotipagem é considerada padrão na avaliação complementar, contribuindo para a previsão da gravidade clínica, do risco de desenvolvimento de inibidores e da determinação do *status* de portador.

1.5 Tratamento atual da doença no SUS

No Brasil, dada a estrutura do Programa de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, o tratamento da hemofilia B é realizado exclusivamente pelo SUS, que disponibiliza linhas de cuidado para o tratamento e prevenção de tais complicações. As linhas de cuidado são implementadas pela CGSH/SAES/MS do DAET/MS, após a recomendação de incorporação dos

medicamentos pelo Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (21).

Assim, no âmbito do SUS, o tratamento da hemofilia B consiste, principalmente, na reposição do fator IX de coagulação de origem plasmática, podendo ser realizado sob demanda, em resposta a episódios hemorrágicos, ou de maneira profilática, sendo o tratamento mais abordado dentro do contexto do SUS (15). No Quadro 1, estão disponíveis as principais formas de reposição do fator IX deficiente que, conforme mencionado anteriormente, é considerada a estratégia mais eficaz para evitar danos articulares e preservar a QV dos pacientes (1,14).

Quadro 1. Abordagens terapêuticas profiláticas baseadas em reposição de fator para hemofilia B de acordo com o momento de início da profilaxia.

Modalidade	Características principais
Profilaxia primária	Reposição regular e contínua do fator de coagulação plasmático, iniciada antes da segunda hemartrose, antes dos três anos de idade e na ausência de evidência de dano osteocondral
Profilaxia secundária	Reposição regular e contínua, iniciada após dois ou mais episódios de hemartrose; porém, antes da identificação de lesões osteocondrais.
Profilaxia terciária	Reposição regular e contínua instituída após a constatação de alterações osteocondrais.

Fonte: Srivastava *et al.*, (2020) (1).

Diante do contexto apresentado no Quadro 1, o tratamento da hemofilia B grave no SUS passou a incorporar a profilaxia primária por meio da Portaria Conjunta nº 6, de 5 de abril de 2022, que disponibiliza apenas o fator IX de coagulação plasmático nas concentrações de 200UI, 250UI, 500UI, 600UI, 1.000UI e 1.200UI (21,58). Segundo o protocolo de uso de fatores de coagulação plasmático para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave, o Ministério da Saúde preconiza o uso de doses entre 20UI e 40UI por quilo de peso, duas vezes por semana, do fator IX de coagulação plasmático, objetivando-se a prevenção da artropatia hemofílica e de sangramentos graves (15). A intensidade da profilaxia da hemofilia B com o fator IX de coagulação plasmático depende da concentração do fator utilizado para cada paciente, da seguinte maneira: altas doses: 40 a 60UI/Kg 2x por semana (> 4.000UI/kg/ano); doses intermediárias: 20 a 40UI/Kg 2x por semana (2.000 a 4.000UI/kg/ano) e doses baixas (com escalonamento de dose, se necessário): 10 a 15UI/Kg 2x por semana (1.000 a 1.500 UI/kg/ano) (15). Vale salientar que, atualmente, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou um protocolo de uso específico para a hemofilia B, o que limita a padronização nacional do manejo da doença (15).

Conforme abordado na subseção 1.1 deste documento, a proposta da empresa é a ampliação das formas de tratamento da hemofilia B por meio da incorporação do marstacimabe para o tratamento de **pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com a forma grave da doença e que não desenvolveram inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático**. O objetivo da incorporação do marstacimabe é melhorar a adesão ao tratamento, propiciar um tratamento menos invasivo e, especialmente, melhorar e qualificar o tratamento profilático dos pacientes, acarretando um menor número de sangramentos e mantido bom perfil de segurança.

1.6 Necessidades médicas não atendidas

Apesar das inovações terapêuticas que vêm transformando o manejo da hemofilia nos últimos anos, diversas necessidades médicas permanecem não atendidas, particularmente no caso da hemofilia B. Além disso, no Brasil, a totalidade do fator IX fornecido pelo SUS para pacientes com hemofilia B é derivado do plasma, limitando o acesso às intervenções mais modernas e seguras utilizadas em outros países (15). Além disso, ao contrário dos pacientes com hemofilia A tratados no SUS, que dispõem de concentrados de fatores plasmáticos e recombinantes de coagulação e emicizumabe para os pacientes com inibidores contra o fator VIII de coagulação, observa-se uma lacuna significativa na assistência aos pacientes com hemofilia B. Ou seja, o SUS atualmente oferece apenas o fator IX de coagulação plasmático, restringindo as opções terapêuticas. Nesse contexto, o risco de desenvolvimento de inibidores contra o fator IX, especialmente, em pacientes com hemofilia B grave submetidos à reposição frequente de fator IX de coagulação plasmático representa um desafio adicional, pois reduz a eficácia do tratamento convencional e impõe a necessidade de terapias alternativas que permitam o controle clínico da doença (59,60).

Assim, o marstacimabe representa uma inovação no tratamento da hemofilia B por ter uma tecnologia com mecanismo de ação diferenciado, oferecendo uma abordagem mais ampla e que traz importantes vantagens, como um tratamento mais simples e uniforme, sem a necessidade de qualquer ajuste por peso ou testes para ajustes posológicos, diferentemente, do que ocorre com o fator IX de coagulação plasmático (61,62). Além disso, como o marstacimabe não interfere na via intrínseca da coagulação, não há desenvolvimento de inibidores contra os fatores de coagulação, uma das principais complicações graves do tratamento com fatores de coagulação disponíveis no SUS (63,64).

A estratégia de desenvolvimento da molécula promove benefícios importantes porque, ao permitir uma dose fixa e não relacionada ao peso do paciente, ter administração subcutânea, e realizada uma vez por semana, facilita a adesão ao tratamento. Esses fatores combinados resultam

em um tratamento mais conveniente e menos invasivo, especialmente, para pacientes que podem ter dificuldades com tratamento infusional frequente (61,65). Além disso, os estudos clínicos demonstram a segurança do marstacimabe. Os anticorpos antidroga produzidos atingiram baixos níveis plasmáticos, de duração transitória e sem impacto clínico e de eficácia (61,65)

Por fim, o marstacimabe proporciona maior adesão ao tratamento da hemofilia B devido à facilidade de uso (preparo e administração) e perfil de segurança adequado, beneficiando especialmente adolescentes em transição para a fase adulta e pessoas em regiões remotas, já que necessita de refrigeração simples e pode ficar até 7 dias em temperatura ambiente, ou seja, simplificando a logística. Isso reforça a necessidade de políticas públicas para ampliar o acesso a terapias inovadoras, fortalecer a rede de cuidados e adotar práticas personalizadas no SUS. A incorporação do marstacimabe pode aumentar a efetividade do tratamento e reduzir a complexidade dos esquemas atuais para a população com hemofilia B grave.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

A incorporação do marstacimabe no SUS está sendo proposta para a seguinte situação clínica:

Tratamento profilático contínuo de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos, acima de 35kg) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação.

2.2 Identificação da tecnologia

As principais informações sobre o marstacimabe estão apresentadas no Quadro 2, sendo sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela ANVISA em 29 de setembro de 2025 (66).

Quadro 2. Informações técnicas do marstacimabe (66).

Nome comercial	Hypavzi®
Nome genérico	Marstacimabe
Apresentação	Hypavzi®150mg/mL, solução injetável, em embalagens contendo 1 caneta preenchida.
Via de administração	Via subcutânea
Uso	Adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade)
Composição	Cada caneta preenchida de HYMPAVZI® contém 150mg de marstacimabe em 1,0 mL de solução.
Excipientes	Sacarose, histidina, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, cloridrato de histidina monohidratado e água para injetáveis.

2.3 Indicação terapêutica

O marstacimabe tem registro aprovado na ANVISA para as seguintes indicações terapêuticas (66):

- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes com 12 anos de idade ou mais (acima de 35 kg de peso corporal) com hemofilia A grave (deficiência congênita de FVIII, FVIII $<1\%$) sem inibidores de fator VIII (66); e
- Profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes com 12 anos de idade ou mais (acima de 35 kg de peso

corporal) com hemofilia B grave (deficiência congênita de FIX, FIX <1%) sem inibidores de fator IX (66).

2.4 Posologia

A posologia recomendada para pacientes ≥ 12 anos de idade, pesando pelo menos 35 kg, é uma dose de ataque inicial de 300mg por injeção subcutânea somente na primeira semana de tratamento, ou seja, duas canetas preenchidas de 150mg/mL, seguida de 150mg/mL por injeção subcutânea uma vez por semana, ou seja, uma caneta por semana (66). Portanto, o tratamento no primeiro ano é composto de uma dose de ataque de 300mg (duas canetas preenchidas de 150mg/mL) somente na primeira semana de tratamento, seguido de doses semanais de 150mg/mL ou uma caneta preenchida por semana até o final do tratamento do paciente. No tratamento de manutenção, o tratamento é composto de apenas 150mg/semana, ou seja, uma caneta preenchida semanal até o final do tratamento do paciente.

2.5 Características farmacológicas

2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O marstacimabe, de acordo com seu mecanismo de ação anti-TFPI, provoca um aumento no TFPI total e em biomarcadores derivados da geração de trombina, como fragmentos de protrombina 1+2, pico de trombina e D-dímero, quando administrado em pacientes com hemofilia. Essas mudanças são reversíveis após a descontinuação do tratamento. A terapia com marstacimabe não causa alterações clinicamente significativas em medidas padrão de coagulação, incluindo o TTPa e o TP (66).

2.5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do marstacimabe foi determinada por análise não compartimental em participantes saudáveis e naqueles com hemofilia A e B, bem como usando uma análise farmacocinética populacional em um banco de dados composto por 213 participantes (150 pacientes com hemofilia e 63 participantes saudáveis) que receberam doses de marstacimabe subcutâneas (30mg a 450mg) ou intravenosas (150mg e 440mg) uma vez por semana (66).

O marstacimabe exibiu farmacocinética não linear, com exposição sistêmica, aumentando de forma mais que proporcional à dose administrada. Esse comportamento farmacocinético não linear é causado pela disposição do fármaco mediada pelo alvo e pela eliminação não linear dependente da concentração de marstacimabe, que ocorre quando o fármaco se liga ao TFPI endotelial (66). A razão média de acúmulo no estado de equilíbrio foi de

aproximadamente 3 a 4 em relação à primeira exposição após a dosagem subcutânea semanal de 150mg e 300mg. Espera-se que as concentrações no estado de equilíbrio de marstacimabe sejam atingidas em aproximadamente 60 dias, ou seja, pela 8ª ou 9ª dose subcutânea quando administrada uma vez por semana.

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado conforme as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos” (67); e das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados” (68), das “Diretrizes metodológicas: revisão sistemática com meta-análise em rede” (ainda sem publicação final) do Ministério da Saúde (69) e orientações contidas no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, da Colaboração Cochrane (70). A análise e a apresentação das evidências clínicas seguiram o *checklist* PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) (71).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado no Capítulo 1, o objetivo do presente PTC foi sistematizar as evidências clínicas de eficácia e segurança do marstacimabe na profilaxia contínua de rotina para prevenção ou redução de hemorragias em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg), diagnosticados com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático.

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 3: “O marstacimabe é mais eficaz e seguro ou não inferior ao fator IX de coagulação plasmático no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação?”

Quadro 3. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]).

P – População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave (deficiência congênita de fator IX) sem inibidores contra o fator IX.
I – Intervenção	Marstacimabe
C – Comparação	Fator IX de coagulação plasmático
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Primário <ul style="list-style-type: none">• Sangramentos

	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida • Eventos adversos gerais • Eventos adversos emergentes do tratamento • Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento • Eventos adversos graves • Eventos adversos sérios (graus 3 e 4)
Desenho de estudo (Study)	<p>Estudos primários:</p> <p>Ensaaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos <i>quasi</i>-experimentais ou estudos observacionais (coortes prospectivas e retrospectivas)</p>

3.3.2 População

Conforme explicado na subseção 1.3.2, as hemofilias A e B são classificadas como doenças ultrarraras (7). De acordo com os dados da WFH (9), aproximadamente, 218.804 pessoas foram diagnosticadas mundialmente com hemofilias em 2023. No Brasil, em 2024, segundo os dados disseminados por meio do boletim das coagulopatias hereditárias do Ministério da Saúde, foram registrados 2,8/50.000 casos de hemofilia A e 0,5/50.000 casos de hemofilia B no Brasil. Esses dados apontam 2.339 pacientes com hemofilia B em 2024, considerando-se todos os casos registrados, independentemente do grau de gravidade ou da presença de inibidores, (39–51). No contexto da hemofilia B grave, foram registrados 843 pacientes em 2024, independentemente da presença ou não de inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático. Desses, 19 casos apresentaram inibidores detectados, resultando em um total de 824 pacientes com hemofilia B grave sem inibidores. Assim, com base na projeção populacional do IBGE para 2025, a estimativa da prevalência para hemofilia B grave sem inibidores classifica essa doença como ultrarrara (prevalência < 1 caso por 50.000 habitantes).

Dessa forma, é razoável supor que o recrutamento de pacientes para ECR que avaliem exclusivamente a população de hemofilia B seja praticamente inviável no contexto de registro de medicamentos pelas agências regulatórias, como no caso da ANVISA. Dessa forma, limitar a população ao objeto específico da incorporação para avaliação de tecnologias em saúde, especialmente no contexto de doenças ultrarraras, revela-se inviável. Essa restrição pode resultar em revisões sistemáticas sem evidências, dada a baixa prevalência dessas doenças, diferentemente do que ocorre em condições mais comuns e prevalentes, como câncer de mama ou diabetes mellitus tipo 2.

Do ponto de vista do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (72) e do “*GRADE guidance 36: updates to GRADE’s approach to addressing inconsistency*”(73), a variabilidade nos desenhos dos estudos sobre hemofilia ou alguma questão

clínica específica, como critérios de inclusão, doses, comparadores ou desfechos, é comum e pode ser benéfica para revisões sistemáticas. O domínio de inconsistência do GRADE refere-se, principalmente, à variação nos resultados dos estudos, não às diferenças nos seus desenhos (PICOS). Quando os resultados se mantêm semelhantes, mesmo diante dessas diferenças, aumenta-se a possibilidade de generalização das conclusões, sugerindo que os efeitos da intervenção são consistentes em diferentes populações, doses ou comparadores. Por outro lado, se houver diferenças marcantes nos resultados, as variações nos desenhos possibilitam explorar possíveis subgrupos e identificar fatores que influenciam as respostas aos tratamentos, como idade ou dose utilizada. Assim, em vez de limitar a escolha de estudos apenas àqueles com PICOS idêntico, a inclusão de diferentes populações pode fortalecer as evidências, desde que a análise da inconsistência seja feita adequadamente. A possibilidade de identificar padrões ou responder às necessidades de subgrupos específicos torna a revisão mais robusta e aplicável a uma gama maior de pacientes. Dessa forma, a heterogeneidade clínica, quando bem analisada, contribui para decisões mais informadas sobre intervenções em doenças raras, como a hemofilia (73).

Considerando o contexto apresentado e a baixa prevalência da doença sob uma perspectiva populacional, foram incluídos estudos que analisaram adultos e adolescentes (≥ 12 anos, acima de 35kg) com hemofilia grave sem inibidores contra os fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B). Portanto, apesar de endereçar as buscas na literatura científica para localizar estudos que tivessem avaliado a intervenção e o comparador, especificamente, em pacientes com hemofilia B (conforme explicado na subseção 3.3.7.2), foram considerados elegíveis os estudos que investigaram pacientes com hemofilia A (deficiência congênita do fator VIII), hemofilia B (deficiência congênita do fator IX) ou ambas as hemofilias no mesmo estudo, sem distinção na investigação do efeito do medicamento para cada doença especificamente.

3.3.3 Intervenção

Foram considerados estudos que analisaram os efeitos clínicos do uso de marstacimabe, na apresentação de 150mg/mL, em pacientes com peso mínimo de 35 kg, utilizando uma dose inicial de ataque 300mg (duas doses de 150mg/mL por injeção subcutânea) na primeira semana, seguida de 150mg/mL por injeção subcutânea uma vez por semana durante todo o período de tratamento do indivíduo com hemofilia (66).

3.3.4 Comparadores

Em consonância com os critérios de inclusão da população, foram considerados elegíveis os estudos que incluíram pacientes com hemofilia A (submetidos ao tratamento com fator VIII de

coagulação), hemofilia B (em tratamento com fator IX de coagulação) ou ambos os fatores VIII e IX de coagulação no mesmo estudo, sem diferenciação na análise do efeito do medicamento para cada tipo de hemofilia. Ademais, atualmente, poucos países ainda utilizam fatores de coagulação de origem plasmática. Ou seja, os fatores de coagulação utilizados são predominantemente de origem recombinante, especialmente, no caso da hemofilia A. Por esse motivo, a origem do fator — seja plasmática ou recombinante — não foi adotada como critério de exclusão. Complementarmente, os fatores podem ser administrados em doses entre 20 UI e 40 UI por quilo de peso, duas vezes por semana, conforme já descrito anteriormente na seção 1.5; contudo, a posologia também não foi considerada um fator de exclusão.

3.3.5 Desfechos

Para serem elegíveis, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: sangramentos, avaliados pelas taxas anualizadas de sangramento (TAS) e pela incidência de sangramentos tratados (ou seja, articulares, espontâneos, articulações-alvo ou totais). Como desfechos secundários, foram considerados: QV, avaliada por qualquer instrumento geral ou específico para hemofilias, eventos adversos (EAs) gerais, emergentes do tratamento (EAET), EAs que levaram à descontinuação do tratamento, EA graves e EA severos (EAS) de graus 3 e 4. As definições dos desfechos não foram restritas e nem consideradas como critério de exclusão para seleção dos estudos. Nesse sentido, qualquer estudo que avaliasse ao menos um dos desfechos primários e secundários supracitados seria, possivelmente, elegível para a revisão sistemática da literatura. Os desfechos primários e secundários foram validados por hematologista, com experiência em hemocentros vinculados à hemorrede do SUS, sendo selecionados com base em sua relevância clínica e na frequência com que são avaliados em estudos sobre a eficácia e segurança de tecnologias voltadas para a hemofilia.

Para a definição dos *cut-offs* clínicos do desfecho primário incluído na pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS, foram realizadas buscas nas bases de desfechos *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) (74) e *Patient-Centred Outcomes Research* (PCORI) (75). Também foram consultadas diretrizes clínicas nacionais e internacionais (p.e., *International Society on Thrombosis and Haemostasis* - ISTH) de hemofilia (1,15,21,57,76,77), além de consensos de especialistas que tratam pacientes em hemocentros, identificados na literatura. Na sequência, a definição dos desfechos incluídos será explicada de forma detalhada.

- **Sangramentos:** a TAS é uma métrica empregada para avaliar a frequência de episódios hemorrágicos em indivíduos com hemofilia ao longo do tempo. A TAS foi definida como sangramentos tratados divididos pelos dias de tratamento por ano (dias em tratamento/365,25). Esta medida é amplamente reconhecida como o

desfecho padrão na hemofilia, sendo considerada clinicamente relevante. Como a maioria dos sangramentos em pacientes com hemofilia ocorre nas articulações, é possível utilizar a TAS de articulações como um desfecho adicional. Contudo, não existe um *cut-off* estabelecido para esta medida, razão pela qual sua interpretação deve considerar outros fatores, a fim de avaliar a real relevância clínica do marstacimabe. Dessa forma, é necessário considerar, como *cut-off*, o número de pacientes sem episódios hemorrágicos, a ocorrência de sangramentos espontâneos (redução para 3 ou 5 como meta terapêutica), o ajuste da dose nos tratamentos, bem como a duração do tratamento nos casos em que houver sangramento (sempre reduzir para um ou dois dias). Adicionalmente, a necessidade de administração adicional de concentrado de fator de coagulação administrado (UI normalizadas para o peso corporal) pode ser empregada como desfecho complementar na análise da TAS nos episódios de sangramento. No caso do tratamento com marstacimabe, esse desfecho reflete a necessidade de tratamento de reposição de fatores de coagulação em casos de sangramentos clinicamente identificados, estando diretamente relacionado com o número de sangramentos tratados. Esse parâmetro auxilia na avaliação da intensidade dos sangramentos, pois leva em consideração doses mais elevadas, tratamentos subsequentes administrados para um único evento hemorrágico grave, bem como a necessidade percebida de proteção adicional contra sangramentos (profilaxia situacional ou de curto prazo), como por exemplo, antes da prática de atividades físicas intensas (78). Já a incidência de sangramentos (ou seja, articulares, espontâneos, articulações-alvo ou totais) foram avaliadas por meio da taxa anualizada de cada tipo de sangramento, permitindo uma caracterização mais precisa do perfil clínico e da gravidade da doença nos pacientes.

- **QV:** para a QV dos pacientes, foi permitido estudos que usaram quaisquer instrumentos geral ou específico para hemofilias. Sob a ótica dos instrumentos genéricos, os estudos poderiam utilizar o EQ-5D-5L (EuroQol), que avalia cinco dimensões de saúde: Mobilidade, Autocuidado, Atividades Habitual, Dor/Desconforto e Ansiedade/Depressão, cada uma classificada em cinco níveis (79). Além disso, inclui uma escala visual analógica (EVA), graduada de 0 a 100, que representa os extremos entre o pior e o melhor estado de saúde possível, permitindo aos participantes indicar sua condição atual nesse intervalo (80). Dentre os específicos, poderiam ser usados o Haem-A-QoL (*Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*) (81), o Haemo-QoL (*Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents*) (82), HJHS (*Hemophilia Joint Health*

Score) (83) e PROBE (*Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences*) (84). Haemo-QoL-A e o Haemo-QoL são questionários desenvolvidos para pacientes adultos e pediátricos, respectivamente, com o objetivo de avaliar aspectos importantes da vida com hemofilia, incluindo a saúde das articulações, dor e QV em geral (81,82). A pontuação varia de 0 a 100, sendo 0 indicativo da melhor QV relacionada à hemofilia. O HJHS é uma ferramenta clínica criada para avaliar a saúde articular de pessoas com hemofilia, levando em consideração aspectos como dor, episódios hemorrágicos recentes, força, mobilidade e a presença de deformidades, com foco nos joelhos, tornozelos e cotovelos, além de fornecer um escore global. A pontuação total varia de 0 a 124, sendo que valores mais baixos indicam melhor saúde articular(83). O PROBE avalia, tanto aspectos gerais quanto específicos da hemofilia em 29 itens, abrangendo QV, carga familiar, educação/escola, emprego e interferência nas atividades diárias. O intervalo geralmente é de 0 a 7, sendo 0 "baixa frequência do evento" e 7 "evento experimentado o tempo todo" (78,84). A opção do instrumento pelo estudo não foi estabelecida como critério de exclusão, possibilitando a utilização de diferentes instrumentos conforme necessário. A seleção dos instrumentos baseou-se em sua ampla aplicação em pesquisas sobre hemofilias, conforme indicado por avaliações de especialistas.

- **EAs gerais:** qualquer EA que não tenha relação direta com os medicamentos avaliados, ou seja, marstacimabe e fatores VIII e IX de coagulação.
- **EAET:** qualquer EA que esteja relacionado ao tratamento com o marstacimabe e a fatores VIII e IX de coagulação, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.
- **EAs que levaram à descontinuação do tratamento:** qualquer EA que originou a descontinuação ou perda de seguimento dos pacientes, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.
- **EAs graves:** foram selecionados os dados dos EAs graves identificados após a intervenção, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.
- **EAS de graus 3 e 4:** foram selecionados os dados dos EAs de graus 3 e 4 identificados após a intervenção, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes, sendo considerados o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (85).

3.3.6 Desenhos de estudos

Foram elegíveis estudos primários do tipo ECR, ensaios clínicos não randomizados (ECNR), estudos *quasi*-experimentais ou de braço único e estudos observacionais do tipo coorte (prospectiva ou retrospectiva). Os delineamentos dos estudos foram selecionados por serem considerados os mais apropriados para avaliar a eficácia, efetividade e segurança de novas tecnologias incorporadas aos sistemas de saúde. Pelo fato da hemofilia B ser classificada como uma doença ultrarrara, na ausência de ECR, foram priorizados ECNR que possibilitassem a realização de uma síntese descritiva. Nesse sentido, ECR foram potencialmente priorizados, mas que, na ausência desses, os ECNR foram aceitos, considerando-se a baixa prevalência da doença. Ressalta-se que durante as buscas não houve restrição quanto à data das publicações, idiomas, fase do ensaio clínico, tamanho amostral, tempo de acompanhamento dos pacientes ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos).

Durante as fases de leitura de títulos/resumos (fase 1 – triagem pelo título e resumo) e leitura na íntegra (fase 2 – elegibilidade e leitura do texto completo), foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, eles foram usados para localização dos estudos completos. De forma adicional, foram excluídos: revisões de qualquer tipo, análises de impacto orçamentário e modelos econômicos, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, *guidelines* clínicos, estudos incompletos ou parciais (*brief report*), estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (*in vitro*, *in vivo* e *in animal*), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, casos-controle e relatos ou séries de casos.

3.3.7 Busca por evidências

3.3.7.1 Fontes de informações

Com base na pergunta de pesquisa mostrada no Quadro 4, foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados recomendadas pelo Ministério da Saúde: Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Library e LILACS (via BVS). De forma adicional, foram realizadas buscas por estudos em andamento na base de registros de ECRs ou ECNR (Clinicaltrials.gov). Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos) da revisão sistemática, bem como nos resumos de congressos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos). Nenhum tipo de filtro ou restrição quanto à data de publicação, desenho (tipo) de estudo, comparadores e desfechos foi aplicado durante as buscas, com a finalidade de aumentar a sensibilidade da pesquisa.

3.3.7.2 Bases de dados e estratégia de busca

As estratégias de busca foram realizadas de forma sensível utilizando todos os termos MeSH (MEDLINE) e Emtree (Embase) e respectivos sinônimos relacionados à hemofilia. As buscas foram realizadas em 13 de novembro 2025. Os estudos foram avaliados de acordo com a pergunta PICOS e os critérios de elegibilidade descritos acima. As estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de buscas realizadas para responder a pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura e número de registros recuperados em cada base.

Base de dados	Estratégia de busca (realizadas em 13/11/2025)	Número de registros recuperados
MEDLINE (via PubMed)	("Hemophilia B"[MeSH Terms] OR "haemophilia B"[TIAB] OR "hemophilia B"[TIAB] OR "factor IX deficiency"[TIAB] OR "F9 deficiency"[TIAB] OR "Hemophilia A"[MeSH terms] OR "haemophilia A"[TIAB] OR "hemophilia A"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB] OR "Factor 8 Deficiency"[TIAB]) AND ("marstacimab"[TIAB] OR "marstacimab"[Supplementary Concept] OR "Hypavzi"[TIAB])	30
Embase (via Elsevier)	('haemophilia b':ti,ab,kw OR 'hemophilia b':ti,ab,kw OR 'factor ix deficiency':ti,ab,kw OR 'f9 deficiency':ti,ab,kw OR 'hemofilia b':ti,ab,kw OR 'deficiência do fator ix':ti,ab,kw OR 'deficiência do f9':ti,ab,kw OR 'haemophilia a':ti,ab,kw OR 'hemophilia a':ti,ab,kw OR 'factor viii deficiency':ti,ab,kw OR 'factor 8 deficiency':ti,ab,kw) AND (marstacimab:ti,ab,kw OR hypavzi:ti,ab,kw)	39
The Cochrane Library	#1 marstacimab:ti,ab,kw #2 hypavzi:ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 "hemophilia B":ti,ab,kw #5 "haemophilia B":ti,ab,kw #6 "factor IX deficiency":ti,ab,kw #7 "F9 deficiency":ti,ab,kw #8 "haemophilia A" ti,ab,kw #9 "hemophilia A" ti,ab,kw #10 "Factor VIII Deficiency" ti,ab,kw #11 "Factor 8 Deficiency" ti,ab,kw #12 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13 #3 AND #12	11
LILACS (via BVS)	(marstacimab) AND ("hemophilia B" OR "hemophilia A")	5
Clinicaltrials	Condition/disease: hemophila A OR hemophilia B Intervention/treatment: marstacimab	6
Total		91

3.3.8 Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros recuperados foram importados para a plataforma Rayyan (86) para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, uma primeira etapa de triagem (*screening*) através da leitura de títulos e resumos (fase 1) dos estudos recuperados para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa foi realizada nesta mesma plataforma. Todas as referências potencialmente elegíveis da fase 1 seguiram para a etapa de leitura na íntegra (fase 2), na qual os estudos tiveram seus textos completos acessados e avaliados quanto aos cumprimentos dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. As razões de exclusão dos estudos foram registradas seguindo o modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (71). Todas as etapas supracitadas foram realizadas por dois revisores de forma independente.

3.3.9 Extração dos dados

Os estudos incluídos após as fases de leitura tiveram seus dados extraídos. O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para esta revisão sistemática no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Um revisor realizou a extração de dados, com a conferência da informação realizada por um segundo revisor de forma independente.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (desenho epidemiológico, registro, tempo de acompanhamento, local e número de centros), características basais da população-alvo (número de participantes, idade, sexo, diagnóstico), características das intervenções, desfechos primários e secundários reportados e resultado de cada desfecho. Para extração dos resultados foram utilizadas, como fontes de informação, o estudo pivotal, material suplementar do artigo e dados disponíveis no clinicaltrials.gov.

3.3.10 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés do ECNR foi realizada por meio da ferramenta da Cochrane *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (87) a qual contempla sete domínios de avaliação: 'viés devido à confusão', 'viés na seleção dos participantes do estudo', 'viés na classificação das intervenções', 'viés devido a desvios das intervenções pretendidas', 'viés devido a dados faltantes', 'viés na mensuração dos desfechos' e 'viés na seleção dos resultados relatados'. Ao final da análise, foi realizado um julgamento geral do risco de viés para o estudo, sendo

categorizado como: 'baixo risco de viés', 'risco moderado', 'risco sério', 'risco crítico' ou 'sem informação suficiente para julgamento'.

As avaliações de risco de viés foram realizadas por um único pesquisador e, posteriormente, submetidas a um processo de verificação por um investigador independente, sendo as inconsistências resolvidas por consenso entre os dois pesquisadores.

3.3.11 Análise da qualidade da evidência

A certeza da evidência foi analisada por meio do sistema GRADE (72) permitindo-se a graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores residuais de confusão). O resultado da análise da certeza da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência. A condução e relato da avaliação da certeza da evidência seguiu o *handbook* do GRADE (72) e as demais atualizações do *GRADE Guidances* disponíveis em *Journal of Clinical Epidemiology* (88).

A certeza da evidência foi avaliada inicialmente por um único pesquisador, levando em consideração os desfechos primários e secundários definidos pela estratégia PICOS. Em seguida, essa avaliação foi revisada por um investigador independente, sendo que eventuais divergências foram solucionadas por consenso entre os dois avaliadores.

3.3.12 Análise dos dados

Os dados foram sintetizados de forma descritiva ou narrativa com quadros e figuras (seção 4.4). Sempre que necessário, foram realizadas análises adicionais, incluindo cálculo de tamanho de efeito a partir da diferença dos valores pontuais e do intervalo de confiança (IC95%) dos estudos, comparação de frequência entre grupos (teste de *qui-quadrado* ou teste exato de Fisher para estudos com o número de eventos inferior a 5), frequência relativa e absoluta (N, n e %) e as medidas de tendência central como a média [desvio padrão (DP)] e a mediana [intervalo interquartil (IIQ)] (89).

Os desfechos primários foram expressos pela TAS média e respectivo IC95%. A incidência de sangramentos foi apresentada pela razão da taxa de incidência e IC95%. Para QV, relataram-se diferenças medianas e médias. Os EAs foram analisados com teste *qui*-quadrado e cálculo do risco relativo (RR) e IC95%. Para isso, foi utilizado R na versão 4.5.1 (2025-05-18), juntamente com o RStudio na versão 2025.09.1+401 (2025.09.1+401 "Cucumberleaf Sunflower") e o pacote "epiR". Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

As buscas nas bases de dados recuperaram 91 publicações. Após a remoção de 30 duplicatas, foram avaliadas 61 referências pela triagem de títulos e resumos (fase 1), das quais 56 foram excluídas devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão. Na etapa seguinte (fase 2), cinco (05) registros foram recuperados para leitura na íntegra e avaliados quanto à elegibilidade, sendo quatro estudos excluídos por não atenderem aos critérios definidos *a priori* na pergunta PICOS. Ao final do processo da revisão sistemática da literatura, um único ensaio clínico foi incluído para análise de síntese por cumprir com a pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade, sendo referente ao ECNR de fase III denominado BASIS conduzido por Matino *et al.*, (2025) (62). O fluxograma (PRISMA) do processo de seleção sistemática dos estudos está apresentado na Figura 4. Os estudos excluídos na leitura dos textos completos (fase 2) estão disponíveis no Anexo 1.

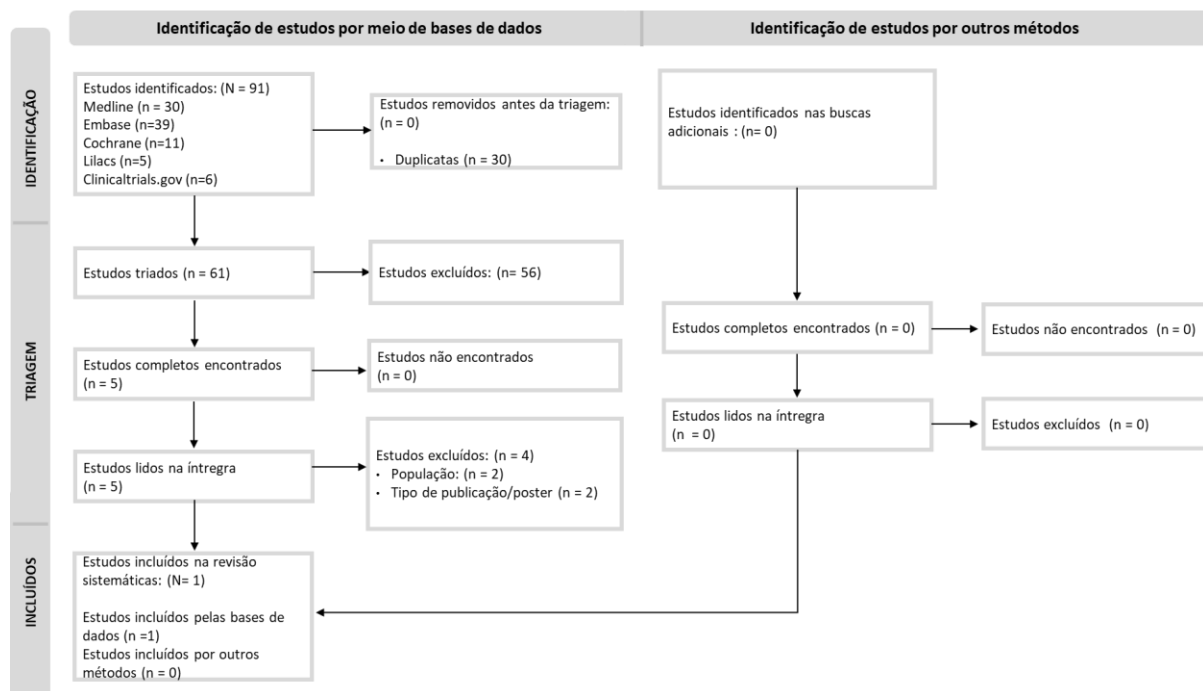


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do marstacimabe em pacientes adultos e adolescente com idade igual ou superior a 12 anos com hemofilia B grave.

Fonte: Adaptado de PRISMA (71)

4.2 Características do estudo e participantes incluídos

O Quadro 5 sumariza as principais características do estudo BASIS (62) incluído como evidência principal deste PTC. Os resultados reportados foram sintetizados de forma narrativa e com uso de quadros e figuras (seção 4.4).

4.2.1 Estudo BASIS (NCT03938792)

Matino *et al.* (2025) (62) conduziram o ECNR denominado BASIS, fase III, aberto e do tipo cruzado (antes e depois), multicêntrico, incluindo Estados Unidos da América, Espanha, França, Japão, China, entre outros. Seu objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do marstacimabe como tratamento profilático em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A ou B moderada a grave, com e sem inibidores dos fatores VIII ou IX. O *follow-up* total foi de 18 meses (6 meses de período observacional e 12 meses de período de intervenção), que anteriormente receberam tratamento sob demanda ou profilático de reposição do fator VIII (pacientes com hemofilia A) ou fator IX (pacientes com hemofilia B) ou ainda agentes *bypass* para pacientes com inibidores. Os pacientes foram divididos em duas coortes: 1) indivíduos com inibidores contra os fatores VIII ou IX de coagulação (aproximadamente 45 participantes, sendo 35 com hemofilia A e 10 com hemofilia B); e 2) indivíduos sem inibidores (128 participantes, sendo 101 com hemofilia A e 27 com hemofilia B). Para o presente pedido de incorporação, serão apresentados exclusivamente os resultados referentes aos pacientes com hemofilia sem inibidores contra os fatores de coagulação, em conformidade com o registro do marstacimabe aprovado pela ANVISA em junho de 2025 (66). Adicionalmente, os resultados do estudo BASIS serão direcionados apenas aos pacientes com hemofilia B grave, conforme o foco desta incorporação. No entanto, na descrição do método do citado ECNR inclui tanto os pacientes com hemofilia A quanto aqueles com hemofilia B (62), conforme explicado na subseção 3.3.2 (população elegível).

Foram incluídas pessoas do sexo masculino ≥ 12 anos (e peso > 35 kg) e < 75 anos com hemofilia A grave (fator VIII $< 1\%$) ou hemofilia B moderada a grave (fator IX $\leq 2\%$). A coorte de participantes sem inibidores contra os fatores de coagulação, que corresponde à população elegível do pedido de incorporação, foi composta por indivíduos sem histórico documentado de inibidores contra o fator VIII (hemofilia A) ou contra o fator IX (hemofilia B), recebendo tratamento sob demanda ou profilático antes da inclusão. Os participantes em tratamento profilático regular, definido como administração intravenosa de concentrado de fator para prevenção de sangramento, utilizaram reposição de fator VIII ou IX durante o período observacional. Foi exigida aderência mínima de 80% ao regime de profilaxia programado nos 6 meses prévios à inclusão,

bem como disposição para manter o tratamento de reposição de fator VIII ou de fator IX ao longo do período observacional (62).

Foram excluídos pacientes com doença conhecida da artéria coronária, trombose venosa ou trombose arterial ou doença isquêmica; eletrocardiograma anormal; procedimento cirúrgico planejado durante o período do estudo; defeito hemostático conhecido que não fosse hemofilia A ou hemofilia B; função renal ou hepática anormal ou doença hepática ou biliar instável atual; condição médica ou psiquiátrica aguda ou crônica ou anormalidade laboratorial; profilaxia de rotina atual com agente *bypass* ou que receberam terapia de hemofilia não baseada em reposição de fatores anteriormente (p.e., fitusiran, concizumabe, emicizumabe), ou tratamento anterior com um produto de terapia gênica; terapia regular e concomitante com medicamentos imunomoduladores; uso contínuo ou planejado de indução de tolerância imunológica, ou profilaxia com reposição de fator VIII ou fator IX em qualquer momento após o início do tratamento com marstacimabe no período de intervenção; exposição prévia ao marstacimabe; e, se HIV positivo, contagem de células CD4 $\leq 200/\mu\text{L}$ (62).

No início do estudo BASIS, os participantes foram classificados em duas coortes conforme o tratamento anterior: grupo de tratamento sob demanda e grupo de tratamento profilático. Para ser classificado para o grupo sob demanda, os pacientes precisavam ter apresentado pelo menos seis episódios de sangramento no semestre anterior antes da inclusão. No período de tratamento ativo, os pacientes passaram a receber marstacimabe: uma dose inicial de 300mg (duas injeções de 150mg/ml), seguida por 150mg uma vez por semana por 12 meses. Para pacientes ≥ 50 kg, sem inibidores, com dois sangramentos espontâneos após os primeiros 6 meses do período de intervenção, a dose pôde ser aumentada para 300mg semanais, conforme decisão médica (62).

O desfecho primário avaliado para os pacientes do grupo sob demanda e grupo profilaxia, foi a TAS para os sangramentos tratados dos pacientes tratados com marstacimabe em comparação com terapia anterior sob demanda ou profilática. Os desfechos secundários analisados incluíram: *i*) incidência de sangramentos articulares, espontâneos, em articulações-alvo ou totais (tratados e não tratados); *ii*) avaliação da QV por meio dos instrumentos Haem-A-QoL para adultos, Haemo-QoL para adolescentes, HJHS, EQ-5D-5L e EQ-VAS; *iii*) ocorrência de EAs gerais, EAET, EAS de graus 3 e 4; *iv*) imunogenicidade; *v*) análise de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (62).

Dos 179 participantes do sexo masculino triados com diagnóstico de hemofilia, 128 foram incluídos na fase observacional de seis meses. Dentre esses, 116 avançaram para o período de intervenção de 12 meses e receberam ao menos uma dose de marstacimabe. No grupo de

tratamento sob demanda, 34 dos 37 pacientes (91,9%) concluíram a fase observacional e 33 participaram e finalizaram a fase de intervenção. No grupo profilaxia, 84 dos 91 pacientes (92,3%) completaram a etapa observacional, 83 iniciaram a intervenção e 78 concluíram o estudo. Entre os participantes da fase observacional, 101 (78,9%) apresentavam hemofilia A e 27 (21,1%) hemofilia B; desses, 20 (15,6%) eram adolescentes e 108 (84,4%) adultos (62).

A média de idade das duas coortes juntas (N=128) (isto é, pacientes em tratamento sob demanda e profilaxia) foi de 32,5 anos (DP: 13,65), sendo que a maioria dos pacientes era branca (50,8%) ou asiática (47,7%) (62). Do total (N=128), 127 indivíduos (99,2%) apresentavam hemofilia A ou B classificadas como grave e, desses, 101 (78,9%) foram diagnosticados com hemofilia A e 27 (21,1%) com hemofilia B. Além disso, nas duas coortes combinadas, 31 pacientes (24,2%) tiveram até dois episódios de sangramento espontâneo registrados na avaliação inicial do estudo em articulações alvo (p.e., quadril, cotovelo, punho, ombro, joelho, tornozelo), enquanto 39 pacientes (30,5%) não tiveram nenhum episódio de sangramento espontâneo registrado nas articulações alvo nessa avaliação.

A mediana da duração do tratamento com marstacimabe foi de 364 dias (IIQ: 344-392 dias) no grupo tratado sob demanda e de 364 dias (IIQ: 28-383 dias) no grupo submetido ao tratamento profilático. Já as médias de duração do tratamento foram de 363,7 dias (DP: 8,81) no grupo tratado sob demanda e de 349,2 dias (DP: 62,15) no grupo submetido à profilaxia. Os índices de aderência observados foram de 97% e 98,8%, respectivamente. Dos 128 participantes dos estudos que poderiam ter a dose aumentada, 47 (14 no grupo de tratamento sob demanda e 33 no grupo de tratamento profilático) atenderam aos critérios do protocolo para aumento de dose devido a sangramento espontâneo. Desses, três do grupo sob demanda e 11 do grupo de profilaxia de rotina tiveram a dose ajustada para 300mg uma vez por semana. Portanto, dos 47 pacientes com critérios para aumento de dose, apenas 14 realmente escalonaram a dose, representando 10,93% dos pacientes em relação ao total 128 pacientes. O Quadro 5 sintetiza as principais características dos participantes do ECNR denominado BASIS incluído no PTC (62).

Quadro 5. Características gerais do estudo incluído na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do marstacimabe na população-alvo com hemofilia A e B grave sem inibidores.

Autor e ano (nome do estudo e registro)	Desenho de estudo	Local	População	Características dos participantes	Total	Coorte sem inibidores com tratamento sob demanda	Coorte sem inibidores com tratamento profilático	Tempo de seguimento (meses)
Matino <i>et al.</i> (2025) BASIS (NCT03938792) (62)	ECNR Fase III (aberto)	Multicêntrico (Estados Unidos, Bulgária, Canadá, China, Croácia, França, Hong Kong, Índia, Itália, Japão, Coreia do Sul, México, Omã, Rússia, Arábia Saudita, Sérvia, África do Sul, Espanha, Taiwan e Turquia)	Pacientes adultos e adolescentes do sexo masculino com hemofilia A grave (FVIII <1%) ou hemofilia B moderadamente a grave (FIX 2%), sem inibidores	N	128	37	91	18
				Idade	-	-	-	
				Mediana (mín, máx)	30 (13-66)	29,0 (15-58)	31 (13-66)	
				Média (DP)	32,5 (13,65)	31,4 (10,54)	33,0 (14,76)	
				Idade em anos, n (%)	-	-	-	
				< 18	20 (15,6)	2 (5,4)	18 (19,8)	
				18-44	78 (60,9)	31 (83,8)	47 (51,6)	
				45-64	29 (22,7)	4 (10,8)	25 (27,5)	
				65-74	1 (0,8)	0	1 (1,1)	
				≥ 75	0	0	0	
				Peso, kg, média (DP)	70,1 (16,38)	70,2 (19,35)	70,1 (15,13)	
				IMC kg/m ² , média (DP)	23,8 (4,6)	23,7 (5,6)	23,9 (4,2)	
				Hemofilia A, n (%)	101 (78,9)	29 (78,4)	72 (79,1)	
				Hemofilia B, n (%)	27 (21,1)	8 (21,6)	19 (20,9)	
				Gravidade da doença ISTH, n (%)	-	-	-	
				Leve	0	0	0	
				Moderada	1 (0,8)	1 (2,7)	0	
				Grave	127 (99,2)	36 (97,3)	91 (100)	
Articulações alvo com sangramento*	-	-	-					
0	39 (30,5%)	1 (2,7%)	38 (41,8%)					
1	29 (22,7%)	8 (21,6%)	21 (23,1%)					
2	31 (24,2%)	16 (43,2%)	15 (16,5%)					
≥3	29 (22,7%)	12 (32,4%)	17 (18,7%)					

Legenda:*As articulações-alvo são definidas como as principais articulações (p.e., quadril, cotovelo, punho, ombro, joelho, tornozelo) nas quais ocorrem sangramentos repetidos (≥ 3 sangramentos espontâneos em uma única articulação em um período consecutivo de 6 meses); DP: desvio padrão; ECNR: ensaios clínicos não randomizados; FVIII: fator VIII de coagulação; FIX: fator IX de coagulação; IMC: índice de massa corporal
IIQ: intervalo interquartil; ISTH: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia; máx: máximo; mín: mínimo.

4.3 Avaliação do risco de viés do estudo incluído

Na Figura 5. são apresentadas as avaliações do risco de viés pelo ROBINS-I por desfecho do ECNR denominado BASIS (62), considerando-se a comparação marstacimabe vs. fator IX de coagulação. Os desfechos avaliados foram: TAS, incidência de sangramentos (articulares, espontâneos, em articulações alvos e totais), escore de HJHS, escore de Haem-A-QoL, escore de Haemo-QoL, escore de EQ-5D-5L e EQ-EVA e EA gerais, EAET e EAS de grau 3 e 4. Julgou-se que todos os desfechos avaliados apresentaram crítico risco de viés. Sobre essa conclusão, cabem os comentários, sendo que uma análise mais detalhada de cada domínio está no Anexo 2.

- No domínio 1, que se refere aos fatores de confundimento, considera-se que, por se tratar de um estudo *cross-over*, não há confundimentos relacionados às características dos participantes. No entanto, esse domínio foi penalizado devido a um possível viés de confusão decorrente da interferência do primeiro tratamento — neste caso, o tratamento convencional — nos resultados do segundo tratamento, com marstacimabe. Isso se deve à ausência de um período de *wash-out* entre as fases do estudo.
- Os domínios 2, 3 e 4 referentes ao viés de classificação das intervenções, viés da seleção dos participantes e viés devido a desvio das intervenções pretendidas, respectivamente, foram julgados como baixo risco de viés devido ao desenho de estudo, visto que desenho cruzado (antes e depois), diminui os riscos desses vieses.
- A avaliação do domínio 5, que trata dos dados faltantes, foi considerada como risco moderado de viés, visto que o subgrupo hemofilia B da coorte sob demanda para o desfecho TAS contava com apenas 8 participantes, mas os resultados foram reportados para 7, sem justificativa para a exclusão do oitavo participante da análise.
- No que se refere ao domínio 6, relacionado ao viés na mensuração dos desfechos, houve penalização para todos os desfechos devido à diferença no tempo de análise entre os dois períodos: 6 meses para o tratamento convencional e 12 meses para o tratamento com marstacimabe. Além disso, análises de sensibilidade realizadas para os primeiros 6 meses do tratamento com marstacimabe mostraram que os valores médios de TAS nesse período foram superiores aos dos últimos 6 meses. Por esse motivo, este domínio foi classificado como de sério risco de viés.
- O domínio 7, referente ao viés de seleção dos resultados reportados, foi julgado como moderado risco de viés, para os desfechos TAS e EQ-5D EVA, pois a análise por subgrupo por tipo de hemofilia e o desfecho de EQ-5D EVA não estão descritos no protocolo. Os demais desfechos foram julgados como baixo risco de viés para este domínio.

Análise	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	Grupo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	TAS	Sob demanda	+	+	+	+	-	-	-	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	TAS	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	-	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramentos articulares	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramentos articulares	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramentos espontâneos	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramentos espontâneos	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramento em articulações alvos	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramento em articulações alvos	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramentos totais	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Sangramentos totais	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	HJHS	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	HJHS	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Haem-A-QoL	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Haem-A-QoL	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Haemo-QoL	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Haemo-QoL	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	EQ-5D-5L	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	EQ-5D-5L	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	EQ-EVA	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	-	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	EQ-EVA	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	-	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Qualquer evento adverso	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Qualquer evento adverso	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Eventos adversos emergentes do tratamento	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Eventos adversos emergentes do tratamento	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Eventos adversos de grau 3 e 4	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Eventos adversos de grau 3 e 4	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Eventos adversos que levaram a descontinuação	Sob demanda	+	+	+	+	+	-	+	+
ITT	Matino et al. (2025)	Marstacimabe	Fator de coagulação IX	Eventos adversos que levaram a descontinuação	Profilaxia	+	+	+	+	+	-	+	+

- + Baixo risco
- Risco moderado
- X Risco sério
- ! Risco crítico

- D1: Viés devido ao confundimento
- D2: Viés na classificação das intervenções
- D3: Viés na seleção dos participantes
- D4: Viés devido A desvios das intervenções pretendidas
- D5: Viés devido a dados faltantes
- D6: Viés na mensuração dos desfechos
- D7: Viés na seleção dos resultados

Figura 5. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico não randomizado incluído no PTC sobre a comparação entre marstacimabe vs. fator de coagulação IX para hemofilia B grave.

Legenda: D: domínio; ITT: *intention to treat* (intenção de tratar).

4.4 Síntese qualitativa dos resultados por desfecho

A seguir estão apresentados, de forma descritiva, os resultados do estudo BASIS (62) incluído no PTC para os desfechos relacionados aos sangramentos, QV e o perfil de segurança nas comparações entre o marstacimabe e os fatores VIII ou IX de coagulação nos pacientes com hemofilia A ou hemofilia B, respectivamente. Conforme detalhado na subseção 3.3.2, devido à natureza ultrarrara das hemofilias, o recrutamento exclusivo de pacientes para cada doença ou para subanálises estatísticas é inviável. Dessa forma, os resultados serão apresentados de maneira agrupada para ambas as doenças.

O Quadro 7 e o Quadro 8 mostram a síntese dos resultados para o desfecho primário de sangramento e secundários de QV e perfil de segurança, incluindo os valores estatísticos, a partir da descrição completa apresentada na sequência. Sempre que houver um resultado estatisticamente significativo, esse será destacado em negrito. Já os resultados sem significância estatística serão marcados como não significativos ($p = NS$).

4.4.1 Sangramentos

4.4.1.1 TAS

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda ($n=33$) (62), a TAS tratada média estimada durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 39,86 (IC95%: 33,05-48,07), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 3,20 (IC95%: 2,10 a 4,88). A razão da TAS foi calculada em **0,080 (IC95%: 0,057 a 0,113; $p < 0,0001$)** ao comparar o tratamento sob demanda com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe, ou seja, uma redução de 92% (variando de 89% a 94%) na TAS em favor do marstacimabe, conforme mostrado na Figura 6. A mediana da TAS foi 35,73 (IIQ: 22,48 a 55,75) no período observacional com os fatores VIII e IX de coagulação e de 2,02 (IIQ: 0,00 a 4,25) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 33 pacientes avaliados quanto à TAS, 1 participante (3,0%) não apresentou sangramento tratado durante o período observacional de 6 meses com fatores VIII e IX de coagulação e 10 (30,3%) não tiveram nenhum sangramento durante o período de 12 meses de intervenção com o marstacimabe (62).

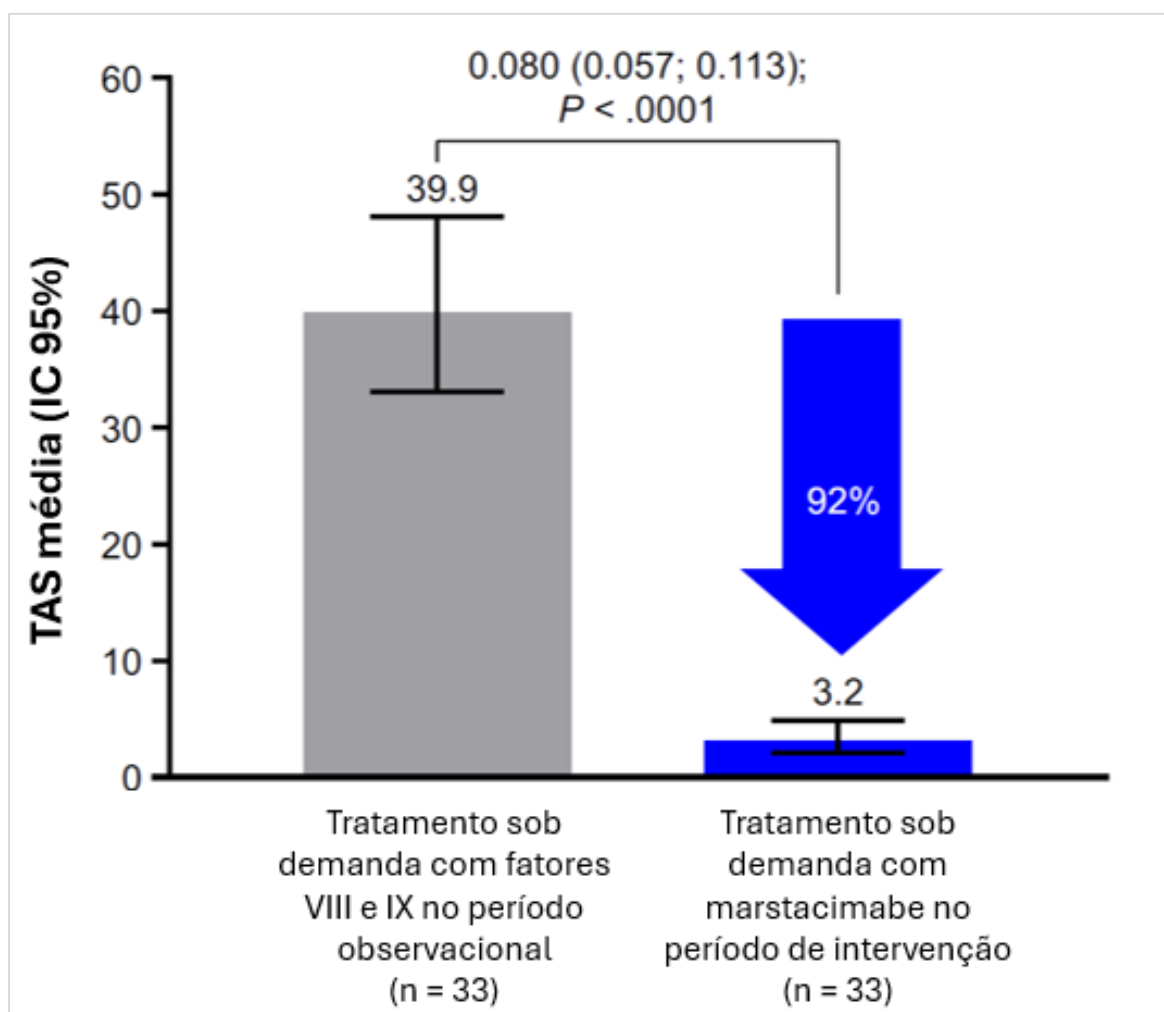


Figura 6. Taxa média anualizada de sangramentos (TAS) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) registrada em pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação em comparação ao período de tratamento com o marstacimabe.

Fonte: Adaptado de Matino *et al.*, (2025) (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a TAS média estimada durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 7,90 (IC95%: 5,14 a 10,66), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 5,09 (IC95%: 3,40 a 6,78). A diferença estimada na TAS do tratamento profilático foi de **-2,81 (IC95%: -5,42 a -0,20; p = 0,0349)** na comparação entre os fatores VIII e IX de coagulação e o marstacimabe. A mediana da TAS foi 2,59 (IIQ: 0,00 a 10,09) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 2,02 (IIQ: 0,00 a 6,09) no período de intervenção com marstacimabe. Esses resultados indicam uma redução de 35,5% na TAS entre os períodos observacional com os fatores VIII e IX de coagulação na comparação com a intervenção com o marstacimabe, favorecendo o tratamento profilático com o marstacimabe (Figura 7). Em outras palavras, dos 83 pacientes avaliados quanto à TAS, 33 participantes (39,8%) não apresentaram sangramento tratado durante

o período observacional de 6 meses com fatores VIII e IX de coagulação e 29 (34,9%) não tiveram nenhum sangramento tratado durante o período de 12 meses de intervenção com o marstacimabe (62).

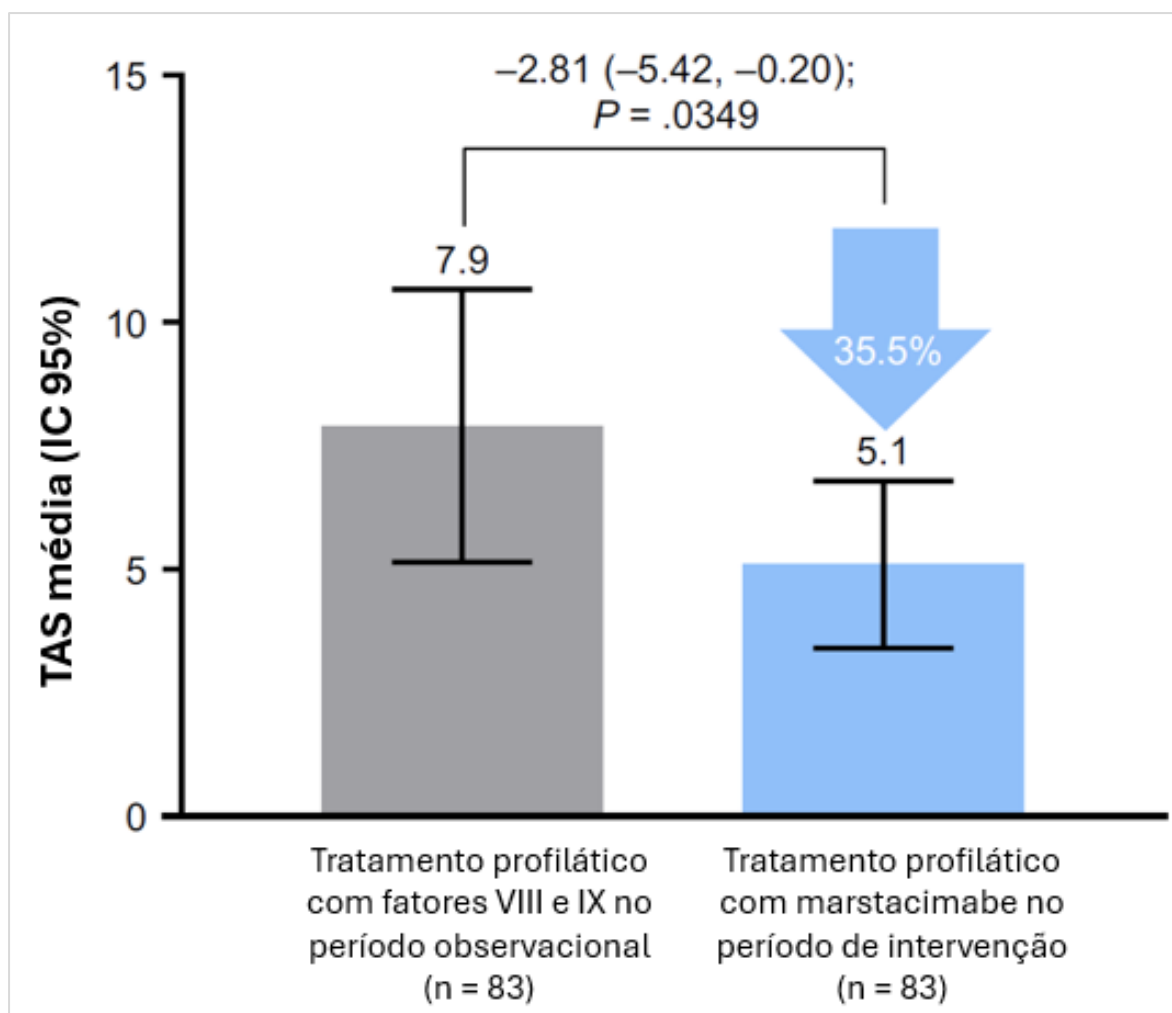


Figura 7. Taxa média anualizada de sangramentos (TAS) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) registrada em pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, em comparação ao período de intervenção com marstacimabe.

Fonte: Adaptado de Matino *et al.*, (2025) (62).

4.4.1.2 TAS no subgrupo de pacientes com hemofilia B

Considerando-se o subgrupo populacional com diagnóstico de hemofilia B, na coorte de pacientes com tratamento sob demanda, que incluiu sete pacientes adultos, a razão da TAS tratados foi de **0,037 (IC95%: 0,012 a 0,109)** na comparação entre o tratamento sob demanda com fator IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe, ou seja, redução de 96,4% (variando de 89,1% a 98,8%) dos casos de sangramentos. Quanto ao subgrupo de adolescentes (n = 4), a análise não pôde ser realizada devido ao número insuficiente de pacientes (< 5 pacientes).

Os resultados favoreceram o período de intervenção com marstacimabe conforme mostrado na Figura 8) (62).

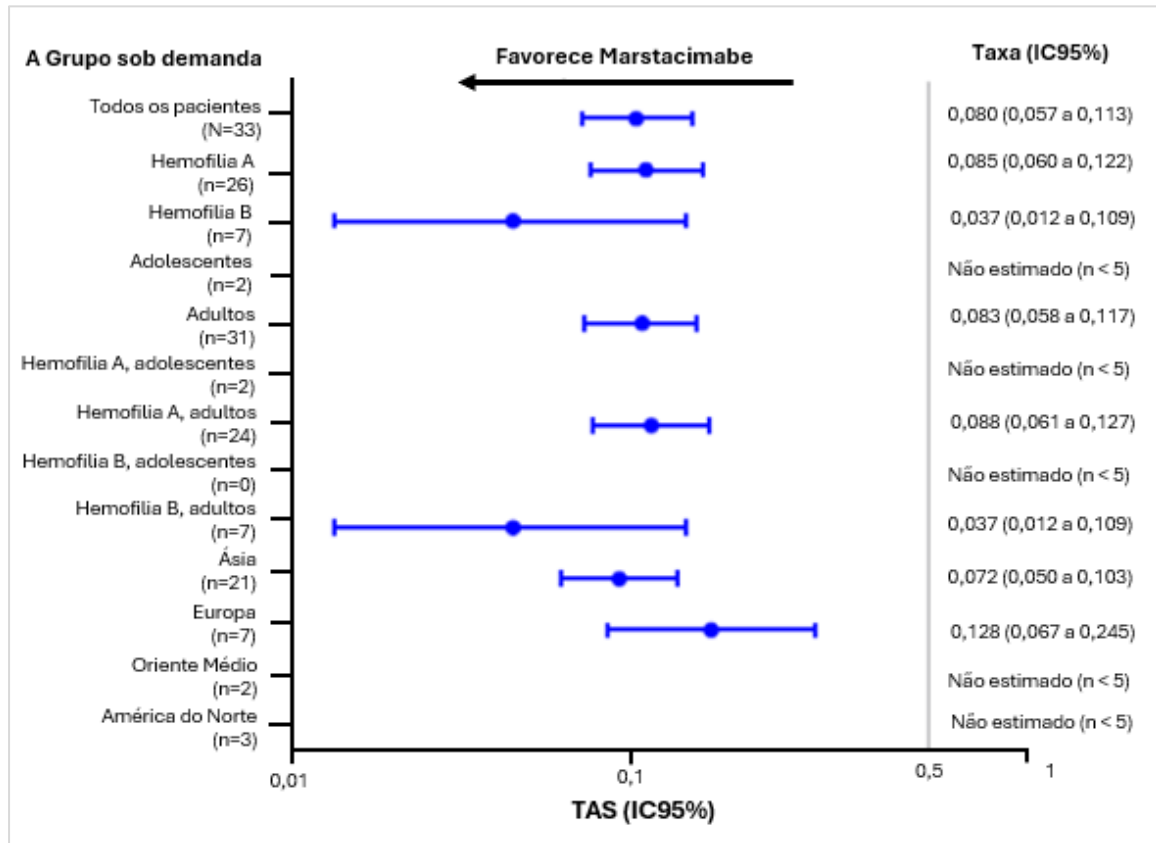


Figura 8. Comparação da razão da taxa média anualizada de sangramentos (TAS) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) por subgrupo de interesse em pacientes tratados sob demanda (n=33) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, em comparação ao período de intervenção com marstacimabe.

Intepretação: Os subgrupos de interesse foram definidos por tipo de hemofilia, faixa etária (adultos ou adolescentes e localização geográfica (Ásia, Europa, Oriente Médio e América do Norte. Para subgrupos com tamanho amostral inferior a 5, a razão da taxa não foi estimada. A superioridade da profilaxia com marstacimabe foi demonstrada se o IC de 95% bilateral para a razão TAS ficou abaixo do limiar pré-definido de 0,5.

Legenda: IC95%: Intervalo de confiança de 95%; TAS: taxa anualizada de sangramento

Fonte: Adaptado de Matino *et al.*, (2025) (62).

Considerando-se o subgrupo populacional com diagnóstico de hemofilia B, na coorte de pacientes tratados de forma profilática, que incluiu 18 pacientes (isto é, 14 adultos e 4 adolescentes), a diferença estimada na TAS foi de 1,33 (IC95%: -1,47 a 4,12) ao comparar o tratamento profilático com fator IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe. No subgrupo populacional de adultos com diagnóstico de hemofilia B (n=14), a diferença estimada na TAS foi de 0,19 (IC95%: -2,44 a 2,82) ao comparar o tratamento profilático com fator IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe. Quanto ao subgrupo de adolescentes (n = 4), a análise não pôde ser realizada devido ao número insuficiente de pacientes (< 5 pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores de

coagulação e o período de intervenção com marstacimabe, no tratamento profilático para este desfecho (Figura 9) (62).

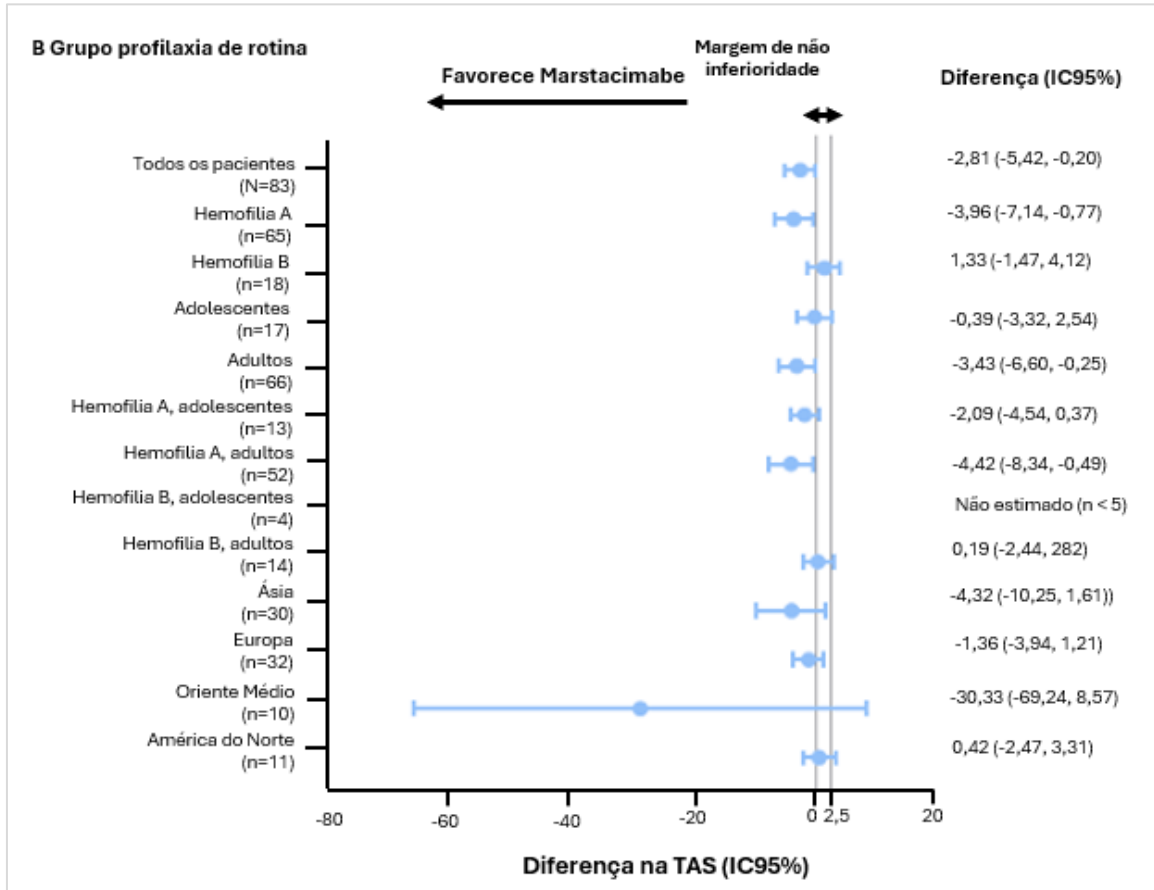


Figura 9. Comparação da diferença na taxa média anualizada de sangramentos (ABR) com intervalo de confiança de 95% (95% IC) por subgrupo de interesse em pacientes tratados de forma profilática (n=83) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, em comparação ao período de intervenção com marstacimabe.

Intepretação: Os subgrupos de interesse foram definidos por tipo de hemofilia, faixa etária (adultos ou adolescentes) e localização geográfica (Ásia, Europa, Oriente Médio e América do Norte). Para subgrupos com tamanho amostral inferior a 5, a razão da taxa não foi estimada. A não inferioridade foi demonstrada se o limite superior do IC de 95% bilateral para a diferença média do TAS ficou abaixo da margem de não inferioridade pré-definida de 2,5. Valores de diferença na taxa anualizada inferiores à margem de não inferioridade de 2,5 sangramentos por ano indicam resultados favoráveis ao marstacimabe em comparação ao tratamento com fatores de coagulação. A superioridade da profilaxia com marstacimabe foi demonstrada se o limite superior do IC de 95% bilateral para a diferença média da TAS ficou abaixo do limiar de superioridade pré-definido de <0.

Legenda: IC95%: intervalo de confiança de 95%; TAS: taxa anualizada de sangramento.

Fonte: Adaptado de Martino *et al.*, (2025) (62).

4.4.1.3 Incidência de sangramentos articulares

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) (62), a incidência média de sangramentos articulares durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 34,52 (IC95%: 27,84 a 42,79), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 2,85 (IC95%: 1,82 a 4,46). A razão da incidência média de sangramentos

articulares foi de **0,083 (IC95%: 0,057 a 0,119; $p < 0,0001$)** ao comparar o tratamento sob demanda com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos articulares foi de 27,13 (IIQ: 17,49 a 47,83) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 1,50 (IIQ: 0,00 a 3,19) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 33 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos articulares, 1 participante (3,0%) não apresentou nenhum sangramento articular com necessidade de tratamento durante o período observacional de 6 meses e 10 (30,3%) não tiveram nenhum sangramento articular com necessidade de tratamento durante o período de 12 meses de intervenção com marstacimabe. Os resultados favoreceram o marstacimabe no tratamento sob demanda para este desfecho (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a incidência média de sangramentos articulares durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 5,69 (IC95%: 3,36 a 8,02), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 4,13 (IC95%: 2,59 a 5,67). A diferença estimada nos sangramentos articulares foi de -1,55 (IC95%: -3,73 a 0,62; $p = NS$) ao comparar o tratamento profilático com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe. A mediana da incidência de sangramentos articulares foi 1,89 (IIQ: 0,00 a 6,02) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 1,02 (IIQ: 0,00 a 5,04) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 83 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos articulares, 40 participantes (48,2%) não apresentaram nenhum sangramento articular que gerou necessidade de tratamento durante o período observacional de 6 meses e 33 (39,8%) não tiveram nenhum sangramento articular com necessidade de tratamento durante o período de tratamento de 12 meses com marstacimabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe no tratamento profilático para este desfecho (62).

4.4.1.4 Incidência de sangramentos espontâneos

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) (62), a incidência média de sangramentos espontâneos durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 32,63 (IC95%: 27,79 a 41,28), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 2,45 (IC95%: 1,62 a 3,72). A razão da incidência média de sangramentos espontâneos foi calculada em **0,075 (IC95%: 0,053 a 0,107; $p < 0,0001$)** na comparação entre o tratamento sob demanda com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos espontâneos foi de 25,48 (IIQ: 16,23 a

48,16) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 2,00 (IIQ: 0,00 a 3,02) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 33 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos espontâneos, 2 participantes (6,1%) não apresentaram nenhum sangramento espontâneo que gerou a necessidade de tratamento durante o período observacional de 6 meses e 10 (30,3%) não tiveram nenhum sangramento espontâneo com necessidade de tratamento durante o período de 12 meses de tratamento com marstacimabe. Os resultados favoreceram o tratamento sob demanda com marstacimabe no tratamento sob demanda para este desfecho (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a incidência média de sangramentos espontâneos durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 5,89 (IC95%: 3,57 a 8,22), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 3,78 (IC95%: 2,25 a 5,31). A diferença estimada nos sangramentos espontâneos foi de -2,11 (IC95%: -4,26 a 0,03; $p = NS$) na comparação entre o tratamento profilático com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos espontâneos foi de 1,94 (IIQ: 0,00 a 6,05) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 1,01 (IIQ: 0,00 a 4,73) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 83 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos espontâneos, 40 participantes (48,2%) não apresentaram nenhum sangramento espontâneo que gerou a necessidade de tratamento durante o período observacional de 6 meses e 35 (42,2%) não tiveram nenhum sangramento espontâneo com necessidade de tratamento durante o período de 12 meses de intervenção com marstacimabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe no tratamento profilático para este desfecho (62).

4.4.1.5 Incidência de sangramentos em articulações-alvo

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) (62), a incidência média de sangramentos em articulações-alvo durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 24,38 (IC95%: 18,27 a 32,53), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 1,84 (IC95%: 1,07 a 3,18). A razão da incidência média de sangramentos em articulações-alvo foi de **0,076 (IC95%: 0,048 a 0,119; $p < 0,0001$)** na comparação entre o tratamento sob demanda com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos em articulações-alvo foi de 24,38 (IIQ: 18,27 a 32,53) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 1,84 (IIQ: 1,07 a 3,18) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 33 participantes

avaliados quanto à incidência média de sangramentos em articulações-alvo, 2 participantes (6,1%) não apresentaram nenhum sangramento em articulações-alvo que tenha gerado necessidade de tratamento durante o período observacional de 6 meses e 13 (39,4%) não tiveram nenhum sangramento em articulações-alvo com necessidade de tratamento durante o período de 12 meses de intervenção com marstacimabe. Os resultados favoreceram o período de intervenção com marstacimabe no tratamento sob demanda para este desfecho (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a incidência média de sangramentos em articulações-alvo durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 3,37 (IC95%: 1,60 a 5,15), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 2,51 (IC95%: 1,26 a 3,76). A diferença estimada nos sangramentos em articulações-alvo foi de -0,87 (IC95%: -2,42 a 0,69; $p = \text{NS}$) na comparação do tratamento profilático com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos em articulações-alvo foi 0,00 (IIQ: 0,00 a 1,97) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 0,00 (IIQ: 0,00 a 1,38) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 83 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos em articulações-alvo, 62 participantes (74,7%) não apresentaram nenhum sangramento em articulações-alvo que tenham gerado necessidade de tratamento durante o período observacional de 6 meses e 54 (65,1%) não tiveram nenhum sangramento articular com necessidade de tratamento durante o período de 12 meses de intervenção com marstacimabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe no tratamento profilático para este desfecho (62).

4.4.1.6 Incidência de sangramentos totais (tratados ou não tratados)

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) (62), a incidência média de sangramentos totais (tratados ou não tratados) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 49,97 (IC95%: 42,09 a 59,32), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 7,41 (IC95%: 5,10 a 10,75). A razão da incidência média de sangramentos totais (tratados ou não tratados) foi calculada em **0,148 (IC95%: 0,111-0,198; $p < 0,0001$)** ao comparar o tratamento sob demanda com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento sob demanda com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos totais (tratados ou não tratados) foi de 43,98 (IIQ: 27,34 a 63,44) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 5,03 (IIQ: 2,01 a 9,01) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 33 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos

totais (tratados ou não tratados), nenhum deles (0,0%) permaneceu livre de sangramentos (tratados ou não tratados) durante o período observacional de 6 meses, enquanto 4 (12,1%) não apresentaram sangramentos totais (tratados ou não tratados) durante o período de 12 meses de tratamento com o marstacimabe. Os resultados favoreceram o período de intervenção com marstacimabe no tratamento sob demanda para este desfecho (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a incidência média de sangramentos totais (tratados ou não tratados) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 8,90 (IC95%: 6,02 a 11,77), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 5,98 (IC95%: 4,14 a 7,82). A diferença estimada nos sangramentos totais (tratados ou não tratados) foi de **-2,91 (IC95%: -5,66 a -0,17; p = 0,0374)** ao comparar o tratamento profilático com fatores VIII e IX de coagulação e o tratamento profilático com marstacimabe. A mediana de incidência de sangramentos totais (tratados ou não tratados) foi de 3,91 (IIQ: 0,00 a 11,66) no período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e de 2,89 (IIQ: 0,00 a 7,06) no período de intervenção com marstacimabe. Em outras palavras, dos 83 participantes avaliados quanto à incidência média de sangramentos totais (tratados ou não tratados), 28 participantes (33,7%) apresentaram ausência de sangramentos totais (tratados ou não tratados) durante o período observacional de 6 meses, enquanto 22 (26,5%) não apresentaram sangramentos totais (tratados ou não tratados) durante o período de 12 meses de tratamento com o marstacimabe. Os resultados favoreceram o período de intervenção com marstacimabe no tratamento profilático para este desfecho (62).

4.4.2 QV

4.4.2.1 HJHS

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore "Total" do instrumento HJHS durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de -2,6 (IC95%: -5,7 a 0,5), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi -5,2 (IC95%: -8,7 a -1,8). A diferença mediana estimada foi de -2,8 (IC95%: -7,6 a 2,1), com tamanho do efeito igual a 0,17. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe no tratamento sob demanda (64).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore "Total" do instrumento HJHS durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 1,3 (IC95%: -0,7 a 3,3), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de -0,6 (IC95%: -2,2 a 1,0). A

diferença mediana estimada foi de $-2,0$ (IC95%: $-4,3$ a $0,3$), com tamanho do efeito igual a $0,11$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe no tratamento profilático (64).

4.4.2.2 Haem-A-QoL – Adultos

Na coorte de pacientes adultos com hemofilia A e B tratados sob demanda ($n=33$) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o domínio “Saúde Física” do instrumento Haem-A-QoL durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de $-1,1$ (IC95%: $-12,2$ a $10,0$), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi $-12,4$ (IC95%: $-19,6$ a $-5,1$). A diferença mediana estimada foi de $-10,7$ (IC95%: $-24,0$ a $2,6$), com tamanho do efeito igual a $0,53$. De forma complementar, a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore “Total” do instrumento Haem-A-QoL durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de $-1,5$ (IC95%: $-5,5$ a $2,5$), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de $-4,8$ (IC95%: $-7,9$ a $-1,7$). A diferença mediana estimada foi de $-2,2$ (IC95%: $-6,7$ a $2,3$), com tamanho do efeito igual a $0,14$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe para o tratamento sob demanda (64).

Na coorte de pacientes adultos com hemofilia A e B tratados de forma profilática ($n=83$) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o domínio “Saúde Física” do instrumento Haem-A-QoL durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de $-3,0$ (IC95%: $-8,2$ a $2,2$), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de $-6,1$ (IC95%: $-12,6$ a $0,4$). A diferença mediana estimada foi de $-2,2$ (IC95%: $-9,1$ a $4,6$), com tamanho do efeito igual a $0,08$. De forma complementar, a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore “Saúde Física” do instrumento Haem-A-QoL durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de $-1,2$ (IC95%: $-3,5$ a $1,1$), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de $-3,7$ (IC95%: $-6,8$ a $-0,6$). A diferença mediana estimada foi de $-2,8$ (IC95%: $-6,6$ a $1,0$), com tamanho do efeito igual a $0,17$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe para o tratamento profilático (64).

4.4.2.3 Haemo-QoL – Adolescentes

Na coorte de pacientes adolescentes com hemofilia A e B tratados sob demanda ($n=33$) (62), não foi possível avaliar o domínio “Saúde Física” e o escore “Total” do instrumento Haem-QoL.

Na coorte de pacientes adolescentes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=20) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o domínio “Saúde Física” do instrumento Haem-QoL durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de -0,9 (IC95%: -14,3 a 12,5), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi -17,9 (IC95%: -27,7 a -5,4). A diferença mediana estimada foi de -18,7 (IC95%: -35,7 a 5,4), com tamanho do efeito igual a 0,78. De forma complementar, a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore “Total” do instrumento Haem-QoL durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 0,8 (IC95%: -6,2 a 7,8), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de -5,0 (IC95%: -10,5 a 0,4). A diferença mediana estimada foi de -6,5 (IC95%: -15,2 a 2,2), com tamanho do efeito igual a 0,58. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe para o tratamento profilático (64).

4.4.2.4 EuroQol (EQ-5D-5L e VAS)

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (n=33) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore “Total” do instrumento EQ-5D-5L durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de -0,0116 (IC95%: -0,0799 a 0,0566), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi 0,0122 (IC95%: -0,0627 a 0,0872). A diferença mediana estimada foi de 0,0139 (IC95%: -0,0645 a 0,0923), com tamanho do efeito igual a 0,08. De forma complementar, a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para a VAS durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de -0,2 (IC95%: -6,7 a 6,2), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 4,2 (IC95%: -0,1 a 8,5). A diferença mediana estimada foi de 3,4 (IC95%: -5,0 a 11,8) com tamanho do efeito igual a 0,22. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe para o tratamento sob demanda (64).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (n=83) (62), a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para o escore “Total” do instrumento EQ-5D-5L durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 0,0300 (IC95%: -0,0140 a 0,0740), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi 0,0752 (IC95%: 0,0178 a 0,1325). A diferença mediana estimada foi de 0,0223 (IC95%: -0,0432 a 0,0877) com tamanho do efeito igual a 0,12. De forma complementar, a alteração mediana estimada da linha de base em 6 meses para a VAS durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação foi de 3,0 (IC95%: -0,6 a 6,6), enquanto no período de intervenção com marstacimabe foi de 4,5

(IC95%: 1,4 a 7,7). A diferença mediana estimada foi de 0,6 (IC95%: -4,0 a 5,1) com tamanho do efeito igual a 0,03. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe para o tratamento profilático (64).

4.4.3 EAs

4.4.3.1 EAs gerais

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (62), foram registrados 9 EAs gerais (n = 37; 24,3%) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e 12 EAs gerais (n = 33; 36,4%) no período de intervenção com marstacimabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe (RR: 0,66; IC95%: 0,32 a 1,38; $p = 0,4032$) (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (62), foram registrados 20 EAs gerais (n = 91; 22%) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e 62 EAs gerais (n = 83; 74,7%) no período de intervenção com marstacimabe. Os resultados favoreceram o período observacional com os fatores VIII e IX de coagulação (RR: 0,29; IC95%: 0,19 a 0,44; $p < 0,001$) (62).

4.4.3.2 EAET

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda, foram registrados três EAETs (n=37; 8,1%) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação de gravidade leve a moderada, sendo duas (5,4%) cáries dentárias e uma (2,7%) diminuição da amplitude articular. No período de intervenção com marstacimabe, foram observados nove EAETs (n=33; 27%) de gravidade leve a moderada, sendo dois episódios de COVID-19 (6,1%), dois episódios de prurido (6,1%), dois episódios de infecção do trato respiratório superior (6,1%), duas diminuições da amplitude articular (6,1%) e um episódio de cefaleia (3%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe (RR: 0,29; IC95%: 0,08 a 1,00; $p = 0,0709$) (62).

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (62), foram registrados 4 EAETs (n=91; 4,4%) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação de gravidade leve a moderada, sendo: três episódios de COVID-19 (3,3%) e um episódio de infecção do trato respiratório superior (1,1%). No período de intervenção com marstacimabe,

foram observados 36 EAETs (n=83; 43,3%) de gravidade leve a moderada, sendo 18 episódios de COVID-19 (21,7%), seis episódios de cefaleia (7,2%), cinco episódios de contusão (6%), quatro cáries dentárias (4,8%), dois episódios de prurido (2,4%) e um episódio de infecção do trato respiratório superior (1,2%). Os resultados favoreceram o período observacional com os fatores VIII e IX de coagulação (RR: 0,10; IC95%: 0,03 a 0,27; $p < 0.0001$) (62).

4.4.3.3 EAs que levaram à descontinuação do tratamento

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda, não foram identificados EAs que resultassem na descontinuação do tratamento, tanto durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação quanto no período de intervenção com marstacimabe.

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (62), não foram identificados EAs que resultassem na descontinuação do tratamento durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação e houve um EA que resultou na descontinuação do tratamento com o marstacimabe, sendo um participante com meningioma que necessitou de ressecção cirúrgica e terapia de seguimento foi excluído permanentemente do estudo.

4.4.3.4 EAs graves

Não foram relatados EAs graves nas coortes de pacientes com hemofilia A ou B tratados sob demanda ou de forma profilática com fatores VIII e IX de coagulação ou marstacimabe (62).

4.4.3.5 EAS graus 3 e 4

Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda (62), foi registrado um EAS (n=37; 2,7%) durante o período observacional com os fatores VIII e IX de coagulação, caracterizado por uma hemorragia gástrica, enquanto no período de intervenção com marstacimabe não foram observados EAS (n=33; 0%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois períodos, pois o grupo com marstacimabe teve zero eventos. O RR não pôde ser calculado, indicando risco maior no período observacional com os fatores VIII e IX de coagulação, mas sem quantificação precisa ($p=1,000$) (62). Na coorte de pacientes com hemofilia A e B tratados de forma profilática (62), foram registrados dois EAS (n=91; 2,2%) durante o período observacional com fatores VIII e IX de coagulação, caracterizado por uma esofagite e uma oclusão de dispositivo; no período de intervenção com marstacimabe foram relatados sete EAS (n=83;

8,4%), sendo uma ocorrência cada de perfuração da membrana timpânica, dor torácica, edema periférico, amidalite, hemorragia traumática, hemartrose, meningioma e hemorragia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fatores VIII e IX e o período de intervenção com marstacimabe (RR: 0,26; IC95%: 0,05 a 1,21; $p = 0,1304$) (62).

4.5 Avaliação da certeza da evidência

Conforme previsto no método, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE. A avaliação foi realizada de forma individualizada, considerando-se os desfechos principais priorizados na pergunta de pesquisa (PICOS) da presente revisão sistemática e a comparação marstacimabe vs. fatores VIII e IX de coagulação (Quadro 6). De forma geral, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para o grupo de profilaxia e muito baixa para o grupo sob demanda para todos os desfechos avaliados. Os detalhes sobre a graduação da qualidade da evidência podem ser encontrados no Anexo 3.

Quadro 6. Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.

Desfechos (Importância)	Marstacimabe vs. fatores VIII e IX de coagulação
TAS coorte profilaxia (crítico)	⊕⊕○○ Baixa
TAS coorte sob demanda (crítico)	⊕○○○ Muito baixa
Incidência de sangramentos articulares coorte profilaxia (crítico)	⊕⊕○○ Baixa
Incidência de sangramentos articulares coorte sob demanda (crítico)	⊕○○○ Muito baixa
Incidência de sangramentos espontâneos coorte profilaxia (crítico)	⊕⊕○○ Baixa
Incidência de sangramentos espontâneos coorte sob demanda (crítico)	⊕○○○ Muito baixa
Incidência de sangramentos em articulações alvos coorte profilaxia (crítico)	⊕⊕○○ Baixa
Incidência de sangramentos em articulações alvos coorte sob demanda (crítico)	⊕○○○ Muito baixa
Incidência de sangramentos totais (tratados e não tratados) coorte profilaxia (crítico)	⊕⊕○○ Baixa
Incidência de sangramentos totais (tratados e não tratados) coorte sob demanda (crítico)	⊕○○○ Muito baixa
HJHS coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
HJHS coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
HJHS coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa

Desfechos (Importância)	Marstacimabe vs. fatores VIII e IX de coagulação
HJHS coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
Escore total Haem-A-QoL coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
Escore total Haem-A-QoL coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
Domínio de saúde física Haem-A-QoL coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
Domínio de saúde física Haem-A-QoL coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
Escore total Haemo-QoL coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
Domínio de saúde física Haemo-QoL coorte sob demanda (importante)	⊕⊕○○ Baixa
EQ-5D-5L coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
EQ-5D-5L coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
EQ-5D EVA coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
EQ-5D EVA coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos gerais coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
Eventos adversos gerais coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
EAET coorte profilaxia (importante)	⊕⊕○○ Baixa
EAET coorte sob demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa
EAs de grau 3 e 4 coorte profilaxia (importante)	⊕○○○ Muito baixa
EAs de grau 3 e 4 coorte sob-demanda (importante)	⊕○○○ Muito baixa

Legenda: EAs: eventos adversos, EAET: eventos adversos emergentes do tratamento; EQ-5D-5L: EuroQol; EVA: escala visual analógica; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; PROBE: Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences; TAS: taxa anualizada de sangramento.

4.6 Síntese dos resultados

O Quadro 7 e Quadro 8 apresentam, de forma resumida, os resultados de eficácia para os desfechos primários e secundários (detalhes na seção 4.4) do marstacimabe vs. fatores VIII e IX de coagulação. Todos os estudos foram avaliados no contexto da população-alvo do presente documento.

Quadro 7. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do marstacimabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A ou hemofilia B sem inibidores vs. tratamento sob demanda dos fatores VIII ou IX de coagulação.

Fonte	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Resultado por braço (IC95%)	Tamanho do efeito vs. FVIII ou FIX (IC95%)	Direção do efeito
Matino et al. (2025) BASIS (62)	Marstacimabe	TAS tratado – Primário	3,20 (2,10–4,88)	0,080 (0,057–0,113)	Favorável ao Marstacimabe
	FVIII ou FIX		39,86(33,05–48,07)		
	Marstacimabe	Incidência de sangramentos articulares – Primário	2,85 (1,82–4,46)	0,083 (0,057–0,119)	Favorável ao Marstacimabe
	FVIII ou FIX		34,52 (27,84–42,79)		
	Marstacimabe	Incidência de sangramentos espontâneos – Primário	2,45 (1,62-3,72)	0,075 (0,053–0,107)	Favorável ao Marstacimabe
	FVIII ou FIX		32,63 (25,79-41,28)		
	Marstacimabe	Incidência de sangramentos em articulações-alvo – Primário	1,84 (1,07-3,18)	0,076 (0,048–0,119)	Favorável ao Marstacimabe
	FVIII ou FIX		24,38 (18,27-32,53)		
	Marstacimabe	Incidência de sangramentos totais tratados ou não tratados – Primário	7,41 (5,10-10,75)	0,148 (0,111-0,198)	Favorável ao Marstacimabe
	FVIII ou FIX		49,97 (42,09-59,32)		
	Marstacimabe	HJHS – Geral – Secundário	-5,2 (-8,7 a -1,8)	-2,8 (-7,6 a 2,1)	NS
	FVIII ou FIX		-2,6 (-5,7 a 0,5)		
	Marstacimabe	Haem-A-QoL – Saúde Física – Secundário	-12,4 (-19,6 a -5,1)	-10,7 (-24,0 a 2,6)	NS
	FVIII ou FIX		-1,1 (-12,2 a 10,0)		
	Marstacimabe	Haem-A-QoL – Geral – Secundário	-4,8 (-7,9 a -1,7)	-2,2 (-6,7 a 2,3)	NS
	FVIII ou FIX		-1,5 (-5,5 a 2,5)		
	Marstacimabe	Haemo-QoL– Saúde Física – Secundário	NR	NR	NR
	FVIII ou FIX		NR		
	Marstacimabe	Haemo-QoL – Geral – Secundário	NR	NR	NR
	FVIII ou FIX		NR		
Marstacimabe	EQ-5D-5L – Geral – Secundário	0,0122 (-0,0627 a 0,0872)	0,0139 (-0,0645 a 0,0923)	NS	
FVIII ou FIX		-0,0116 (-0,0799 a 0,0566)			
Marstacimabe	EQ-5D-5L – EVA – Secundário	4,2 (-0,1 a 8,5)	3,4 (-5,0 a 11,8)	NS	
FVIII ou FIX		-0,2 (-6,7 a 6,2)			
Marstacimabe	EAG – Secundário <i>n</i> (N; %)	12 (33; 36,4)	RR: 0,66 (0,32 a 1,38)	NS	
FVIII ou FIX		9 (37; 24,3)			
Marstacimabe	EAET – Secundário <i>n</i> (N; %)	9 (33; 27)	RR: 0,29 (0,08 a 1,00)	NS	
FVIII ou FIX		3 (37; 8,1)			
Marstacimabe	EAS graus 3 e 4 – Secundário <i>n</i> (N; %)	0 (33; 0)	RR: não calculado	NS	
FVIII ou FIX		1 (37; 2,7)			

Legenda: FVIII: fator VIII de coagulação; FIX: fator IX de coagulação; EAETs: eventos adversos emergentes do tratamento; EAG: eventos adversos gerais; EAS: eventos adversos severo; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Children*; HJHS: *Hemophilia Joint Health Score*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não relatado; NS: não significativa; TAS: Taxa anualizada de sangramentos.

Quadro 8. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do marstacimabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) de idade ou mais com hemofilia A ou hemofilia B sem inibidores vs. tratamento profilático de reposição dos FVIII ou FIX.

Fonte	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Resultado por braço (IC95%)	Tamanho do efeito vs. FVIII ou FIX (IC95%)	Direção do efeito
BASIS (90,91)	Marstacimabe FVIII ou FIX	TAS tratado – Primário	5,09 (3,40-6,78) 7,90 (5,14-10,66)	-2,81 (-5,42 a -0,20)	Favorável ao Marstacimabe
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Incidência de sangramentos articulares – Primário	4,13 (2,59-5,67) 5,69 (3,36-8,02)	-1,55 (-3,70 a 0,62)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Incidência de sangramentos espontâneos – Primário	3,78 (2,25-5,31) 5,89 (3,57-8,22)	-2,11 (-4,26 a 0,03)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Incidência de sangramentos em articulações-alvo – Primário	2,51 (1,26-3,76) 3,37 (1,60-5,15)	-0,87 (-2,42 a 0,69)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Incidência de sangramentos totais tratados ou não tratados – Primário	5,98 (4,14-7,82) 8,90 (6,02-11,77)	-2,91 (-5,66 a -0,17)	Favorável ao Marstacimabe
	Marstacimabe FVIII ou FIX	HJHS – Geral – Secundário	-0,6 (-2,2 a 1,0) 1,3 (-0,7 a 3,3)	-2,0 (-4,3 a 0,3)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Haem-A-QoL – Saúde Física – Secundário	-6,1 (-12,6 a 0,4) -3,0 (-8,2 a 2,2)	-2,2 (-9,1 a 4,6)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Haem-A-QoL – Geral – Secundário	-3,7 (-6,8 a -0,6) -1,2 (-3,5 a 1,1)	-2,8 (-6,6 a 1,0)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Haemo-QoL – Saúde Física – Secundário	-17,9 (-27,7 a -5,4) -0,9 (-14,3 a 12,5)	-18,7 (-35,7 a 5,4)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	Haemo-QoL – Geral – Secundário	-5,0 (-10,5 a 0,4) 0,8 (-6,2 a 7,8)	-6,5 (-15,2 a 2,2)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	EQ-5D-5L – Geral – Secundário	0,0752 (0,0178 a 0,1325) 0,0300 (-0,0140 a 0,0740)	0,0223 (-0,0432 a 0,0877)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	EQ-5D-5L – EVA – Secundário	4,5 (1,4 a 7,7) 3,0 (-0,6 a 6,6)	0,6 (-4,0 a 5,1)	NS
	Marstacimabe FVIII ou FIX	EAG – Secundário <i>n</i> (N; %)	62 (83; 74,7) 20 (91; 22,0)	RR: 0,29 (0,19 a 0,44)	Favorável ao FVIII ou FIX
	Marstacimabe FVIII ou FIX	EAET – Secundário <i>n</i> (N; %)	36 (83; 43,3) 4 (91; 4,4)	RR: 0,10 (0,03 a 0,27)	Favorável ao FVIII ou FIX
	Marstacimabe FVIII ou FIX	EAS graus 3 e 4 – Secundário <i>n</i> (N; %)	7 (83; 8,4) 2 (91; 2,2)	NR	NS

Legenda: FVIII: fator VIII de coagulação; FIX: fator IX de coagulação; EAETs: eventos adversos emergentes do tratamento; EAG: eventos adversos gerais; EAS: eventos adversos severo; Haem-A-QoL: *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*; Haemo-QoL: *Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Children*; HJHS: *Hemophilia Joint Health Score*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não relatado; NS: não significativa; TAS: Taxa anualizada de sangramentos.

4.7 Discussão

Atualmente, diretrizes internacionais como as da WFH (1) e *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (77) recomendam a reposição do fator IX de coagulação para tratamento profilático e sob demanda dos pacientes com hemofilia B. Embora eficaz e seguro, esse tratamento enfrenta limitações práticas: requer injeções frequentes que podem causar danos vasculares, dor e risco de "ruptura venosa", especialmente, em idosos e crianças com dificuldade de acesso venoso (92). Pacientes mais idosos relatam dificuldade crescente devido à formação de tecido cicatricial nas veias, tornando a administração mais dolorosa e complexa. Além disso, até 5% dos pacientes desenvolvem anticorpos contra o fator IX, comprometendo a eficácia do tratamento convencional com os fatores de coagulação (92). Nesse cenário, o marstacimabe se torna uma alternativa terapêutica recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (92) para prevenir sangramentos em pacientes ≥ 12 anos de idade e com hemofilia B grave. O marstacimabe atua como um agente pró-coagulante ao inibir a atividade do TFPI, potencializando a via extrínseca da coagulação. Por não ser reposição ou mimético do fator IX, não induz formação de inibidores contra esse fator, reduzindo a necessidade de reposição contínua e ampliando as opções terapêuticas (66).

Considerando esses fatores, foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do marstacimabe, em comparação ao fator IX de coagulação, atualmente o único tratamento disponível no SUS, para adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação. O estudo utilizado como evidência foi o ECNR de fase III denominado BASIS (62), que comparou o tratamento sob demanda e profilático convencional com o tratamento semanal e, também, sob demanda e profilático, com marstacimabe. Na análise de eficácia, na coorte de pacientes tratados sob demanda para o desfecho primário TAS tratado, os resultados indicaram diferença estatisticamente significativa, mostrando superioridade do marstacimabe sobre os fatores VIII e IX de coagulação. De forma adicional, na coorte submetida ao tratamento profilático para o mesmo desfecho, o marstacimabe também demonstrou superioridade em relação à profilaxia com fatores VIII e IX de coagulação.

Clinicamente, observou-se que a incidência de sangramento durante o período analisado foi maior entre os pacientes tratados com fatores VIII e IX de coagulação, especialmente, na coorte sob demanda, sendo menor na coorte com tratamento profilático (62). Muitos participantes já apresentavam articulações-alvo no início do estudo, mesmo com adesão ao tratamento anterior (62). Entre aqueles sob tratamento profilático com fatores VIII e IX de coagulação, 17 (18,7%) tinham três ou mais articulações-alvo, sugerindo limitação na eficácia e na

adesão desse regime terapêutico para controle dos sangramentos. Esses resultados não surpreendem, já que estudos mostram que apenas 30% dos pacientes aderem de forma otimizada ao tratamento profilático com fatores de coagulação na prática real (18,93,94). Conforme *cut-off* estabelecido no método, a meta terapêutica principal para hemofilia consiste em eliminar ou reduzir os episódios de sangramento para três ou cinco ocorrências; porém, essa meta não foi alcançada na coorte tratada profilaticamente com fatores VIII e IX de coagulação. Esses resultados podem ser ainda mais desfavoráveis no contexto do SUS, já que a maioria dos pacientes com hemofilia B é tratada exclusivamente com fator IX de coagulação derivado do plasma (15), enquanto o estudo BASIS recrutou somente pacientes em uso de fator IX de coagulação recombinante (62).

O gerenciamento dos sangramentos é fundamental, pois tais eventos podem levar à indicação de artroplastia em articulações-alvo, incluindo quadril, cotovelo, punho, ombro, joelho e tornozelo (36); além disso, a artroplastia pode envolver complicações como infecções e perda da prótese (35,36). Portanto, o manejo da frequência de sangramentos é relevante no tratamento da hemofilia. No estudo BASIS (62), independentemente da coorte, houve maior incidência de sangramentos no grupo tratado com fatores VIII e IX de coagulação em comparação ao período de administração do marstacimabe. Os resultados referentes à incidência de sangramentos articulares, espontâneos, em articulações-alvo e totais refletem o mesmo padrão observado no desfecho TAS tratado, indicando que, em alguma medida, pacientes tratados com fatores VIII e IX de coagulação apresentaram maior número de episódios de sangramento do que os tratados com marstacimabe. Especificamente em relação aos sangramentos em articulações-alvo, pôde-se observar uma incidência de quase seis sangramentos para os pacientes em uso de fatores VIII e IX de coagulação vs. quase quatro em pacientes em uso de marstacimabe na coorte submetida ao tratamento profilático. Os resultados sugerem que pacientes tratados com fatores VIII e IX de coagulação podem, possivelmente, apresentar mais complicações relacionadas ao sangramento articular e podem necessitar de cirurgias de artroplastia de quadril e joelho em idade mais precoce em comparação com aqueles tratados com marstacimabe (34); no entanto, essa hipótese ainda precisa ser confirmada por estudos de longo prazo.

Adicionalmente, além da redução dos sangramentos, outro desfecho clinicamente relevante no tratamento da hemofilia é a necessidade de administração adicional de concentrado de fator para o controle dos episódios de sangramentos. No estudo BASIS, observou-se uma diminuição, tanto no tempo necessário (isto é, número de dias com necessidade de administração), quanto na quantidade total de fatores VIII e IX de coagulação consumida durante o tratamento dos episódios de sangramento no período em que os pacientes receberam marstacimabe, em comparação ao período de tratamento com fatores VIII e IX de coagulação (62). Durante o tratamento com

marstacimabe, a média total de fator utilizada foi de 8.171 UI (DP 14.214), com média de 4 (DP: 6) dias de exposição no grupo sob demanda (62). Já no grupo em profilaxia, a média total de fator utilizada foi de 16.807 UI (DP 25.558), com média de 7 (DP 9) dias de exposição (62). Em comparação, durante o período de tratamento com fatores VIII e IX de coagulação, a média total de fator utilizada foi de 254.927 UI (DP 113.151) e 58 (DP 24) dias de exposição no grupo profilaxia regular, enquanto no grupo sob demanda foi de 89.345 UI (DP 107.243) e 29 (DP 20) dias de exposição (62). Esses resultados reforçam o potencial do marstacimabe em otimizar o manejo da hemofilia, não apenas na redução de episódios de sangramento, mas otimizando o manejo do sangramento propriamente dito.

Em relação à segurança, considerando-se os dados do estudo BASIS (62) para pacientes com hemofilia A e B, o marstacimabe apresentou um perfil favorável, pois não houve diferença estatisticamente significativa para EAs graves e EAs de graus 3 e 4. No entanto, houve mais EAs gerais e EAET na coorte de pacientes tratados de forma profilática com marstacimabe do que com os fatores VIII e IX de coagulação. Esses resultados podem estar relacionados ao tempo de duração do período de tratamento observacional com os fatores VIII e IX de coagulação, que foi de 6 meses, e ao período de intervenção com marstacimabe, que foi de 12 meses, já que um tempo maior pode registrar um número mais absoluto de eventos.

Outro aspecto relevante é a posologia simplificada do marstacimabe, administrado uma vez por semana, em contraste com o regime de reposição do fator IX, que requer administração endovenosa, em geral, duas vezes por semana (15,66). A adesão ao tratamento profilático com fatores de coagulação pode ser de apenas 30% em situações reais (18,93,94). Em contraste, foram reportadas uma adesão superior a 97% em ambos os grupos tratados com marstacimabe no estudo BASIS (62). Essa menor frequência de administração, associada à via subcutânea menos invasiva, pode contribuir significativamente para o aumento da adesão e da conveniência do tratamento, refletindo um potencial benefício clínico e de qualidade de vida para os pacientes com hemofilia. Cabe ressaltar que, no estudo BASIS, uma adesão mínima de 80% ao regime de profilaxia regular era necessária como critério de elegibilidade, e que, portanto, pacientes em um cenário de vida real possam apresentar manifestações hemorrágicas de forma mais frequente, em virtude de menor adesão ao tratamento, o que potencialmente levaria a um maior tamanho do efeito do marstacimabe sobre a TAS.

Um dos principais pontos fortes desta revisão sistemática é a avaliação abrangente, tanto dos desfechos de eficácia quanto de segurança, o que aumenta a robustez dos achados, principalmente, na mensuração dos desfechos de sangramentos. No entanto, as evidências possuem limitações importantes, tais como: a) apesar da busca ampla e sensível, apenas um ensaio clínico foi

identificado com dados específicos para pacientes com hemofilia B; b) O estudo incluído não foi conduzido em população brasileira, o que limita a generalização dos resultados para o contexto nacional, dada as possíveis diferenças clínicas, epidemiológicas e de acesso ao tratamento; c) nenhum dos estudos avaliou desfechos de segurança exclusivamente para pacientes com hemofilia B. Entretanto, essas limitações são esperadas, pois a hemofilia é uma doença ultrarrara (<1 caso em cada 50.000 pessoas), o que torna os ECR difíceis de serem realizados em grupos de pacientes tão específicos. Mesmo assim, os resultados trazem dados relevantes sobre eficácia e segurança do marstacimabe em pacientes com hemofilia A e B.

Por fim, as evidências reunidas neste PTC, por meio de uma revisão sistemática, sugerem que o marstacimabe representa uma alternativa promissora às terapias convencionais de reposição de fator disponibilizadas no SUS. A redução significativa nas taxas de sangramento destaca seu potencial para melhorar a QV dos pacientes ao diminuir a frequência e a gravidade dos episódios hemorrágicos, bem como de possíveis cirurgias de artroplastia.

5 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

5.1 Agências de avaliação de tecnologias em saúde

Foram realizadas buscas por pareceres de incorporação do medicamento marstacimabe (Hymravzi®) em 29 de setembro de 2025 nas principais Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – Inglaterra; *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – Escócia; *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) – Canadá; *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) – Alemanha; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) – Austrália e *Haute Autorité de Santé* (HAS) – França. Entre essas, identificou-se um parecer favorável ao uso do marstacimabe emitido pelo NICE, enquanto a IQWiG e a HAS concluíram que não há benefício adicional comprovado para que o medicamento seja incorporado na Alemanha e França, respectivamente. A SMC ainda está em fase de avaliação do medicamento. Não foram encontrados pareceres publicados pelas agências CDA-AMC (Canadá) e PBAC (Austrália) até o momento da busca (Quadro 9).

Quadro 9. Resultado da busca por parecer de incorporação de agências de ATS internacionais

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra) (92)	O marstacimabe é recomendado para a prevenção de episódios de sangramento causados por hemofilia B grave (atividade do fator IX inferior a 1%), decorrente da deficiência congênita do fator IX em pessoas com 12 anos ou mais que pesam pelo menos 35 kg; e não possuam inibidores do fator IX (anticorpos anti-fator).
SMC (Escócia) (95)	Não identificada, porém, o marstacimabe está sendo avaliado pela SMC para profilaxia de rotina de episódios de sangramento em pacientes com 12 anos ou mais, com peso ≥ 35 kg, que apresentem: Hemofilia A grave (deficiência congênita de FVIII, $< 1\%$) sem inibidores de fator VIII, ou Hemofilia B grave (deficiência congênita de FIX, $< 1\%$) sem inibidores de fator IX.
CDA-AMC (Canadá)	Não identificada
IQWiG (Alemanha) (96)	Não recomendado
PBAC (Austrália)	Não identificada
HAS (França) (97)	Não recomendado

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Apresentação e objetivos

A revisão sistemática que acompanha o PTC descrita e discutida nos capítulos 3 e 4 incluiu o ECNR denominado BASIS (62) desenhado para avaliar a eficácia e segurança do marstacimabe vs. fatores VIII e IX de coagulação em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilias A e B graves sem inibidores contra os fatores VIII e IX de coagulação. O ECNR comparou o período de tratamento convencional com os fatores VIII e IX de coagulação (fase observacional) e o período de administração ativa de marstacimabe (fase de intervenção), envolvendo duas coortes previamente submetidas à terapia de reposição do fator VIII (pacientes com hemofilia A) ou do fator IX (pacientes com hemofilia B), tanto sob demanda quanto de forma profilática. Na coorte de pacientes com hemofilias A e B e no tratamento sob demanda, o marstacimabe reduziu a TAS tratados em 92%. No tratamento profilático nesta coorte de pacientes, a redução na TAS tratados foi de 35,5% em favor do marstacimabe quando comparado ao período observacional com os fatores de coagulação VIII e IX. Especificamente para a coorte de pacientes adultos com hemofilia B, o tratamento sob demanda com marstacimabe promoveu uma redução de 96,4% na TAS tratados. Já na coorte com tratamento profilático, que incluiu adultos e adolescentes, a diferença estimada na TAS tratados foi de 0,19. Além disso, também não houve preocupações relevantes em termos de EA graves ou EAS graus 3 e 4.

Dessa forma, foi conduzida uma avaliação econômica para a compreensão das consequências clínicas e econômicas da incorporação do marstacimabe no SUS para o tratamento profilático de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores do fator de coagulação IX plasmático. Para isso, realizou-se uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU), empregando-se um modelo de Markov, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (VBA ou macro), com uma planilha padronizada, com o objetivo de se estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do uso profilático do marstacimabe em pacientes com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação, na perspectiva do SUS. O modelo foi desenvolvido para representar, de forma mais fidedigna possível, a história natural da hemofilia B grave, captando as suas manifestações e consequências clínicas e os custos para o manejo dos eventos de interesse e característicos da doença, como tratamento dos sangramentos espontâneos e artroplastias, por exemplo.

Essa avaliação foi conduzida seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (98) e da *checklist Consolidated Health Economic Evaluation*

Reporting Standards (CHEERS) de 2022 da *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (99). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, o Quadro 10 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste capítulo.

Quadro 10. Características da avaliação econômica do marstacimabe no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação.

População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Marstacimabe
Comparadores	Fator IX de coagulação plasmático
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (60 anos)
Taxa de desconto	5% (custos e desfechos de efetividade)
Medidas de efetividade	<i>Quality-adjusted life years</i> (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos relacionados ao tratamento da hemofilia B grave, ao tratamento dos sangramentos, artroplastia, além dos custos de aquisição do fator IX de coagulação plasmático e do marstacimabe
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo
Pressupostos	Todos os pressupostos do modelo estão descritos na seção subseção 6.2.11

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

A população-alvo foi composta por pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação. Segundo os dados das coagulopatias hereditárias divulgados pelo Ministério da Saúde, a partir dos dados inseridos no sistema de informações Hemovida Web Coagulopatias, dos 2.339 pacientes com hemofilia B, em 2024, 746 (31,9%) tinham idade entre 31 e 50 anos; 582 (24,9%) estavam na faixa etária de 19 a 30 anos; 401 (17,1%) eram pessoas > 51 anos de idade e apenas 241 (10,3%) eram crianças e adolescentes entre 13 e 18 anos de idade (38). Apesar do citado boletim não apresentar a estratificação dos pacientes com hemofilia B grave por faixa etária, espera-se que a distribuição nos pacientes graves seja semelhante aos casos de hemofilia B sem estratificação da gravidade da

doença. Logo, a idade média de entrada no modelo da coorte hipotética de pacientes é de 32 anos, em linha com a idade média dos participantes do ECRN BASIS (62).

6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, uma vez que, considerando-se a estrutura do Programa de Sangue e Hemoderivados sob gestão do DAET/MS da SAES/MS, a organização da rede assistencial e o tratamento dos pacientes com hemofilias, incluindo a hemofilia B, é de responsabilidade do governo federal por meio do SUS.

6.2.3 Intervenção

A intervenção avaliada foi o marstacimabe para tratamento profilático da hemofilia B grave, na posologia prevista na bula aprovada pela ANVISA para a população elegível, ou seja, uma única dose de ataque inicial de 300mg (duas doses de 150mg/mL por injeção subcutânea) na primeira semana de tratamento, seguida de 150mg/mL por injeção subcutânea uma vez por semana até o último ciclo anual do modelo (66).

6.2.4 Comparador

Para o tratamento profilático da hemofilia B em pacientes sem inibidores contra o fator IX de coagulação, independentemente da idade e gravidade da doença, o SUS disponibiliza apenas o fator IX de coagulação plasmático. Como a população elegível é composta por pacientes adultos e adolescentes acima de 12 anos com hemofilia B grave sem inibidores, ou seja, população abrangida no critério de elegibilidade para tratamento profilático no SUS, o fator IX de coagulação plasmático foi escolhido como comparador na ACU.

Como a posologia do fator de coagulação IX plasmático depende do peso corporal dos pacientes e, como o uso da quantidade ideal por paciente de tal fator para o controle dos sangramentos depende da disponibilidade do medicamento, é fundamental estimar a quantidade de unidades internacionais (UI) do fator de coagulação que será usada pela coorte de pacientes ao longo do horizonte temporal do modelo. Em outras palavras, se o modelo considerar apenas o consumo médio de fator do último ano (2024) ou a média do consumo da série histórica, por exemplo, não será possível captar a tendência do aumento no consumo per capita desse fator no país.

Assim, com base na análise dos dados apresentados nos boletins sobre as coagulopatias hereditárias publicados pelo Ministério da Saúde entre 2013 e 2024 (38–49), sistematizou-se o consumo, por UI total e per capita de UI, do fator IX de coagulação plasmático entre indivíduos com hemofilia B grave, conforme mostrado no Quadro 11. Ressalta-se que a divulgação dos dados de consumo de fator IX por fenótipo de hemofilia (leve, moderado e grave) teve início em 2013. A partir dessa sistematização, observou-se um crescimento progressivo no consumo de UI ao longo do período avaliado, especialmente após a implementação do tratamento profilático no Brasil a partir de 2012. Os dados indicam um aumento do consumo médio geral de 9,12% entre 2013 e 2024. No intervalo analisado, verificou-se menor variação entre 2016 e 2017, com redução de 10,53% no consumo do fator, enquanto o maior acréscimo ocorreu entre 2023 e 2024, com elevação de 23,7%. Adicionalmente, observou-se que, ao longo de todo o período analisado, do total de pacientes com hemofilia B, aproximadamente 33% apresentam a forma grave da doença; todavia, este grupo foi responsável pelo consumo de 50% de todo o volume (em UI) de fator IX de coagulação plasmático no período (Quadro 11).

Quadro 11. Consumo total e per capita (UI) de concentrado de fator IX entre 2013 e 2024 pela população com hemofilia B.

Ano	Consumo total do fator IX de coagulação plasmático pela população com hemofilia B	Consumo total do fator IX pela população com hemofilia B grave	Percentual do consumo da população com hemofilia B grave	População com hemofilia B	População com hemofilia B grave	Consumo Per capita (UI) na população com hemofilia B grave
2013	82.433.100	40.424.750	49,04%	1.746	581	69.578
2014	96.678.250	47.494.050	49,13%	1.787	591	80.362
2015	104.946.950	55.169.500	52,57%	1.851	625	88.271
2016	120.567.500	62.324.250	51,69%	1.896	644	96.777
2017	125.613.250	55.760.000	44,39%	1.935	560	99.571
2018	132.319.500	62.005.000	46,86%	1.990	604	102.657
2019	142.121.000	69.706.750	49,05%	2.032	649	107.406
2020	142.228.200	70.493.750	49,56%	2.057	674	104.590
2021	153.080.550	75.288.800	49,18%	2.086	749	100.519
2022	162.439.500	76.259.500	46,95%	2.122	792	96.287
2023	175.548.700	82.162.600	46,80%	2.163	813	101.061
2024	180.941.900	101.615.900	56,16%	2.339	843	120.541

Com base no Quadro 11, é plausível afirmar que o consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático não se encontra estagnado no Brasil, ou seja, pressupõe que os pacientes não têm recebido a quantidade ideal de fator IX de coagulação para o controle adequado da doença. Por esse motivo, para que o modelo contemple a necessidade adequada de fator IX de

coagulação plasmático que será consumida pela coorte hipotética no modelo, foi necessária a realização da projeção desse consumo para os anos subsequentes, cujo método está explicado na sequência.

Para a extrapolação de séries temporais sobre o consumo de UI de fator IX de coagulação plasmático pelos pacientes com hemofilia B grave, além do número de pacientes com hemofilia B grave e do consumo per capita desse fator, foi utilizado o modelo ARIMA (*AutoRegressive Integrated Moving Average*) (100,101), cujos detalhes metodológicos estão disponíveis no Anexo 4. Assim, o consumo do fator IX de coagulação plasmático seguirá em cada ciclo do modelo conforme o Quadro 12. Os dados obtidos pela modelagem ARIMA foram revisados por um hematologista com experiência profissional em hemocentros do SUS, que concluiu não haver expectativa de tendência de crescimento do consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático após 2043, ou seja, o consumo projetado para o ano de 2043 se mantém até o final do horizonte temporal do modelo, sendo o ano de 2085 ou ciclo 60. Vale ressaltar que, ao considerar um paciente médio de 32 anos e 83,1 kg, a quantidade mínima de UI de fator IX de coagulação plasmático por kg é de 29 no ciclo 1, podendo chegar a até 63 UI por kg no ciclo 60. Ou seja, mesmo utilizando a projeção por ARIMA, os valores dos ciclos 1 ao 60 permanecem alinhados com a posologia recomendada na bula do fabricante para terapia de manutenção profilática, que, em casos de hemofilia B grave, indica a administração de 20 a 30 UI/kg de peso corporal duas vezes por semana (102). Além disso, os esquemas de dosagem profilática podem ser ajustados conforme as necessidades individuais. Portanto, é razoável concluir que os valores projetados continuam dentro da posologia prevista em bula (102).

Quadro 12. Projeção do número de pacientes com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação plasmático e do consumo per capita (UI) de concentrado de fator IX de coagulação plasmático para os anos subsequentes (2025-2085) para este grupo de pacientes.

Ano (ciclo)	Projeção da população hemofilia B grave sem inibidores	Projeção do consumo per capita anual de fator IX de coagulação plasmático (UI)	Projeção do consumo per capita mensal de fator IX de coagulação plasmático (UI)	Projeção do consumo per capita semanal de fator IX de coagulação plasmático (UI)	Projeção do consumo per capita semanal de fator IX de coagulação plasmático (UI) para um paciente médio*
2025 (1)	930	115.246	9.604	2.401	29
2026 (2)	937	120.322	10.027	2.507	30
2027 (3)	944	125.322	10.444	2.611	31
2028 (4)	951	130.249	10.854	2.714	33
2029 (5)	958	135.104	11.259	2.815	34
2030 (6)	971	139.025	11.585	2.896	35
2031 (7)	985	142.696	11.891	2.973	36
2032 (8)	998	146.411	12.201	3.050	37
2033 (9)	1.012	149.883	12.490	3.123	38
2034 (10)	1.026	153.259	12.772	3.193	38

2035 (11)	1.039	156.696	13.058	3.264	39
2036 (12)	1.053	159.895	13.325	3.331	40
2037 (13)	1.067	163.011	13.584	3.396	41
2038 (14)	1.081	166.046	13.837	3.459	42
2039 (15)	1.095	169.003	14.084	3.521	42
2040 (16)	1.109	171.886	14.324	3.581	43
2041 (17)	1.123	174.696	14.558	3.640	44
2042 (18)	1.137	177.438	14.786	3.697	44
2043 (19)	1.151	180.113	15.009	3.752	45
...
2085 (60)	...	180.113	21.022	5.255	63

*considerando um paciente de 32 anos de idade (idade de entrada no modelo) e peso de 83,1 kg.

6.2.5 Horizonte temporal

O modelo foi desenvolvido no horizonte temporal *lifetime* (aproximadamente 60 anos), considerando-se as características da condição clínica e a expectativa de vida da população brasileira, segundo os dados do IBGE. Ou seja, como a coorte hipotética de pacientes entra no modelo com média de idade de 32 anos (a maior concentração de pacientes com hemofilia B está na faixa etária de 31 a 50 anos como mostrado na subseção 6.2.1), o horizonte de 60 anos se mostra compatível com o curso natural da doença e com a expectativa de vida da população.

6.2.6 Taxa de desconto

Considerando-se o horizonte temporal adotado de 60 anos e as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% para os custos e efetividade (98).

6.2.7 Escolha do método de modelagem

Para a escolha do modelo a ser empregado neste contexto, foi realizada uma revisão rápida e estruturada da literatura sobre modelos econômicos desenvolvidos, especificamente, para avaliar o tratamento profilático das hemofilias, cujo método está descrito no Anexo 5 (revisão 1). Em linhas gerais, foram incluídos seis estudos na revisão rápida (103–108), sendo que a maioria dos modelos econômicos utilizou modelagem do tipo cadeia de Markov ($n = 4$) (103–105,107) aplicados à população com hemofilia B sem inibidores ($n = 3$) (103–105) e compararam o tratamento com fator de coagulação IX sob demanda vs. o tratamento profilático ($n = 2$) (103,104). Dentre os estados de saúde incluídos nos modelos econômicos selecionados, os mais frequentes foram

“sangramentos”, “cirurgias articulares” e “óbitos”, sendo que todos empregaram um horizonte temporal *lifetime* (103–108).

Assim, em linha gerais com os seis estudos encontrados na literatura internacional (103–108) e, em virtude das características das tecnologias em comparação para o tratamento da hemofilia B, foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo ACU em uma simulação seguindo a estrutura de Markov com os seguintes estados de saúde: “com sangramento”, “sem sangramento” e “óbito”, sendo que a estrutura do modelo está explicada na subseção 6.2.7.2 a seguir. Destaca-se que o estudo clínico BASIS (62), discutido no PTC e que avaliou o uso do marstacimabe no tratamento profilático da hemofilia B, apresentou desfechos, também, em termos de sangramento, tais como TAS, sangramento articular, sangramentos espontâneos, sangramento de articulação-alvo e sangramentos totais. Nesse caso, os modelos de Markov são adequados e mais convenientes para a avaliação do valor das estratégias para condições com estados de saúde bem definidos; ou seja, é uma modelagem adequada para estimar custos e efetividade, incluindo acúmulo de QALY, em longo prazo, sendo esses os achados dos modelos econômicos publicados na literatura e caracterizados na revisão 1 do Anexo 6.

6.2.7.1 Desfechos da avaliação econômica

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$). Os desfechos clínicos considerados na ACU foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life years* – QALY), sendo estimada a RCUI da comparação entre marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático (Equação 1).

$$RCUI = \frac{\text{Custo}_{\text{Marstacimabe}} - \text{Custo}_{\text{Profilaxia com fator IX}}}{\text{Efetividade}_{\text{Marstacimabe}} - \text{Efetividade}_{\text{Profilaxia com fator IX}}}$$

Equação 1. Definição da fórmula utilizada para o cálculo da razão de custo utilidade incremental da comparação entre marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático para tratamento profilático de pacientes com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação.

6.2.7.2 Estrutura do modelo econômico

Conforme mencionado anteriormente, o modelo foi definido após a realização de uma revisão rápida na literatura (revisão 1, Anexo 6). Foi desenvolvido um modelo de simulação

seguindo a estrutura de Markov, contando com múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos (QALY) associados em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX, tratados profilaticamente com marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático.

No ciclo zero, todos os indivíduos (100%) da coorte hipotética apresentam sangramentos e são tratados de forma profilática com marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático (grupo intervenção e comparador, respectivamente). Após o início do tratamento profilático, os indivíduos simulados permanecem nos estados de saúde "sem sangramento" ou "com sangramento" até o término do horizonte temporal do modelo, sendo possível apenas a transição para o estado absoritivo de "óbito" ou a permanência nos estados "sem sangramento" ou "com sangramento". É importante destacar que o estado "com sangramento" apresenta subdivisões específicas: TAS tratados, sangramento não-alvo, sangramento total, sangramento articular e sangramento de articulação-alvo. Adicionalmente, nos casos de sangramento articular e sangramento de articulação-alvo a coorte de pacientes pode evoluir para artroplastia. Os indivíduos da coorte hipotética entram no estado absoritivo de "óbito" a partir de qualquer outro estado do modelo e, uma vez neste estado, permanecem nele até o final da simulação. Dessa forma, os estados de saúde definidos foram: "sem sangramento", "com sangramento" e "óbito". O modelo adotou a utilização de correção de meio de ciclo e probabilidades anuais, sendo que sua estrutura está representada de forma esquemática na Figura 10.

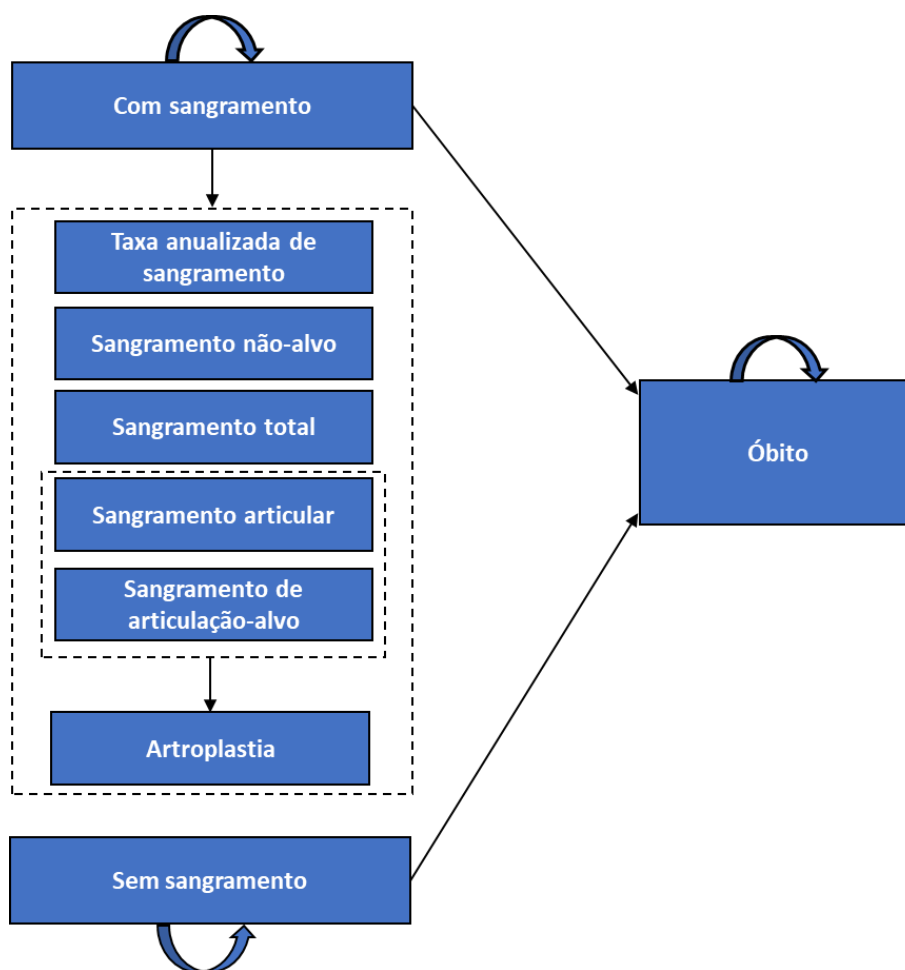


Figura 10. Representação do modelo de Markov utilizado na análise de custo-utilidade do marstacimabe para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX vs. fator IX de coagulação plasmático.

6.2.8 Fonte de dados, probabilidades, parâmetros de efetividade e utilidade

6.2.8.1 Probabilidades e frequência de sangramentos na hemofilia B grave

Conforme explicado na subseção 6.2.7.2 acima, todos os pacientes simulados entram no modelo de Markov no estado de saúde “com sangramento”. Com isso, o modelo considera os principais tipos de sangramentos possíveis em pacientes com hemofilia B grave, ou seja, TAS, sangramento não-alvo, sangramento total, sangramento articular e sangramento de articulação-alvo, sendo que todos esses sangramentos foram avaliados no âmbito do ECNR BASIS (62) incluído e discutido no PTC. O modelo assume que as taxas de sangramento permanecem constantes ao longo dos ciclos e são ponderadas pela proporção de pacientes vivos, sendo aplicadas até o óbito na coorte simulada. Nesse sentido, o estudo clínico BASIS (62) foi a principal fonte para os parâmetros de efetividade (medida em termos de controle do sangramento) do modelo, mas

sempre que necessário, foram realizadas revisões rápidas e estruturadas da literatura, cujos métodos estão descritos no Anexo 6 do presente dossiê.

6.2.8.1.1 Probabilidade de sangramento após um ano de tratamento profilático

No grupo tratado de forma profilática com marstacimabe, estimou-se que 65,1% dos pacientes apresentariam episódios de sangramento geral após um ano, em comparação a 60,2% no grupo tratado de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático com adesão ao tratamento (Quadro 13). Já a coorte de pacientes em tratamento profilático com fator IX de coagulação plasmático e sem adesão ao tratamento (como será explicado na subseção 6.2.8.1.3), estimou-se que 97% dos pacientes apresentariam episódios de sangramento geral após um ano da coorte sob demanda do BASIS. Como o grupo tratado com marstacimabe não apresenta problemas de adesão, mas há diferenças nos perfis de sangramento, sendo menores com marstacimabe e maiores com o fator IX de coagulação plasmático, foram utilizados os valores da coorte sob demanda do BASIS como *proxy* para estimar a falta de adesão ao fator IX de coagulação plasmático e a adesão ao marstacimabe. Conseqüentemente, foram usados os valores da coorte sob demanda do BASIS que captou de forma adequada essas diferenças nos percentuais de sangramentos entre os dois tratamentos. Assim, os pacientes com marstacimabe com adesão apresentaram um sangramento de 69,7% em comparação a 97% no grupo tratado de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático na coorte sem adesão (Quadro 13); portanto, direcionada ao tratamento sob demanda para o controle do evento, tem 97% de probabilidade de sangramento geral após um ano.

Quadro 13. Probabilidade de sangramentos após um ano de tratamento profilático da hemofilia B com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.

Desfechos de efetividade (sangramentos)	Fator IX de coagulação plasmático			Marstacimabe		
	Valor de referência	Mínimo IC95%	Máximo IC95%	Valor de referência	Mínimo IC95%	Máximo IC95%
Sangramento geral após 1 ano de tratamento profilático – coorte com adesão	60,20%	-	-	65,10%	-	-
Sangramento geral após 1 ano de tratamento profilático – coorte sem adesão tratada sob demanda	97,00%	-	-	69,70%	-	-

Legenda: IC95%, intervalo de confiança de 95%; TAS, taxa anualizada de sangramento; NR: não reportado sangramento porque os pacientes tratados de forma profilática com marstacimabe não apresentaram falta de adesão, de acordo com o estudo clínico BASIS (62).

6.2.8.1.2 Frequência dos sangramentos com tratamento profilático da hemofilia B grave

No estado de saúde “com sangramento”, como explicado anteriormente, o modelo considera as probabilidades de ocorrerem os diferentes tipos de sangramentos característicos dos pacientes com hemofilia B grave, a depender do tratamento profilático recebido, ou seja, marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático. Assim, os pacientes da coorte hipotética tratada de forma profilática com marstacimabe têm uma TAS (de todos os tipos) de 5,09; portanto, menor do que os 7,90 daqueles tratados com o fator IX de coagulação plasmático. Essa frequência de sangramento e as demais empregadas no modelo estão mostradas no Quadro 14, para cada forma de tratamento dos pacientes com hemofilia B grave. Tais frequências foram obtidas diretamente do ECNR BASIS (62).

Quadro 14. Frequência de sangramentos no tratamento profilático da hemofilia B grave com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.

Desfechos de efetividade (sangramentos)	Fator IX de coagulação plasmático			Marstacimabe		
	Valor de referência	Mínimo IC95%	Máximo IC95%	Valor de referência	Mínimo IC95%	Máximo IC95%
TAS tratados	7,90	5,14	10,66	5,09	3,40	6,78
Sangramento articular	5,69	3,36	8,02	4,13	2,59	5,67
Sangramento de articulação-alvo	3,37	1,60	5,15	2,51	1,26	3,76
Sangramentos de articulação não-alvo	2,32	1,76	2,87	1,62	1,33	1,91
Sangramentos totais	2,21	1,78	2,64	0,96	0,80	1,10

Legenda: IC95%, intervalo de confiança de 95%; TAS, taxa anualizada de sangramento.

6.2.8.1.3 Frequência dos sangramentos com tratamento sob demanda da hemofilia B grave

Conforme amplamente discutido nas subseções 1.1, 1.5 e 1.6, diversos fatores contribuem para a redução da adesão ao tratamento profilático com o fator IX de coagulação plasmático, especialmente, as múltiplas administrações endovenosas semanais (102). Como o adequado controle dos sangramentos depende da reposição ótima da quantidade necessária de fator IX de coagulação por Kg, a redução na adesão ao tratamento profilático está diretamente relacionada ao maior número de sangramentos anuais em relação ao marstacimabe. Nesse sentido, a adesão ao tratamento profilático com o fator IX de coagulação é uma variável importante no modelo, sendo que tal parâmetro foi obtido por meio de uma revisão rápida e estruturada da literatura, cujos métodos e resultados estão mostrados na revisão 2 do Anexo 6.

Em resumo, foram incluídos cinco estudos que avaliaram pacientes com hemofilia B grave em profilaxia demonstraram que uma parte dos pacientes com hemofilia B tratados profilaticamente com o fator de coagulação IX não aderiram ao tratamento (109–113). Assim, no caso base, o modelo considerou uma adesão de 73,8% (IC95%: 61,5 a 86,0) ao fator IX de coagulação plasmático, a partir da média identificada nos citados cinco estudos. Desse modo, as taxas de sangramentos no braço do fator IX de coagulação plasmático foram ponderadas pela adesão ao tratamento profilático com o fator IX, de modo que aqueles sem adesão, se assemelhariam ao tratamento sob demanda. Em síntese, 73,8% dos pacientes apresentam boa adesão ao tratamento profilático com o fator IX de coagulação plasmático e segue os valores de TAS da coorte de tratamento profilático conforme mostrado no Quadro 14. Por outro lado, os 26,2% da coorte hipotética tratada de forma profilática com o fator IX de coagulação plasmático, que não aderem ao tratamento com o tal fator, seguem os regimes de tratamento sob demanda estabelecidos no estudo clínico BASIS (62), sendo que tais frequências estão mostradas no Quadro 15.

Dito isso, considerou-se que 26,2% da coorte em tratamento profilático com o fator IX de coagulação plasmático (proporção de pacientes sem adesão ao tratamento) terá a frequência de sangramentos do tratamento sob demanda do estudo BASIS (62), pois os padrões de sangramento de tal coorte parece ser mais próximo da realidade de pacientes que não possuem adesão. Como a utilização do marstacimabe favorece a adesão otimizada ao plano de tratamento, considerando tratar-se de um medicamento de administração subcutânea apenas uma vez por semana e sem relatos de EAs graves, teoricamente, a frequência de sangramentos deveria seguir o padrão do tratamento profilático como mostrado no Quadro 14, ou seja, sem necessidade de tratamento sob demanda. No entanto, conforme mencionado anteriormente no subitem 6.2.8.1.1, existem diferenças nos perfis de sangramento relacionadas à taxa de adesão, sendo menores com marstacimabe e maiores com o fator IX de coagulação plasmático. Assim, foram utilizados os valores da coorte sob demanda do BASIS como *proxy* para estimar, tanto a falta de adesão ao fator IX de coagulação plasmático, quanto a adesão ao marstacimabe. Consequentemente, foram usados os valores da coorte sob demanda do BASIS que captou de forma adequada essas diferenças nas frequências de sangramentos entre os dois tratamentos. As frequências dos sangramentos na coorte de tratamento sob demanda com a intervenção e comparador estão mostrados no Quadro 15.

Quadro 15. Frequência de sangramentos no tratamento sob demanda da hemofilia B grave com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.

Desfechos de efetividade (sangramentos)	Fator IX de coagulação plasmático			Marstacimabe		
	Valor de referência	Mínimo IC95%	Máximo IC95%	Valor de referência	Mínimo IC95%	Máximo IC95%
TAS tratados	39,86	33,05	48,07	3,20	2,10	4,88
Sangramento articular	34,52	27,84	42,76	2,85	1,82	4,46
Sangramento de articulação-alvo	24,38	18,27	32,53	1,84	1,07	3,18
Sangramentos de articulação não alvo	10,14	9,57	10,23	1,01	0,75	1,28
Sangramentos totais	5,34	5,21	5,31	0,35	0,28	0,42

Legenda: IC95%, intervalo de confiança de 95%; TAS, taxa anualizada de sangramento.

Com base nesses dados, no modelo, a frequência de sangramentos nos pacientes com hemofilia B grave é reduzida conforme os tratamentos profiláticos utilizados pelos indivíduos da coorte hipotética, considerando-se a diferença na efetividade de cada tratamento (marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático) e a falta de adesão de parte da coorte tratada de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático.

6.2.8.2 Frequência de artroplastia após sangramentos

Como explicado na subseção 6.2.8.1.1, 65,1% dos pacientes com hemofilia B grave tratados de forma profilática com marstacimabe e 60,2% daqueles tratados com fator IX de coagulação terão episódios de sangramento após um ano, sendo que esse percentual aumenta para 97,0% nos pacientes sem adesão ao tratamento profilático com o fator IX e é de 69,70% nos pacientes tratados com marstacimabe considerados com adesão. Assim, a presença de sangramentos implica, necessariamente, na realização de tratamento sob demanda, ou seja, quanto mais episódios de sangramento, maior a frequência anual de tratamento sob demanda. E, como uma das consequências da falta de controle dos sangramentos é a necessidade de artroplastia, seja de joelho, quadril ou tornozelo, a frequência da realização desse tipo de cirurgia é uma variável fundamental no modelo. Inicialmente, foi conduzida uma revisão rápida e estruturada da literatura para a obtenção da proporção de pacientes com hemofilias que necessitam de artroplastia, cujos métodos estão na revisão 3 do Anexo 5. Ocorre que os quatro estudos incluídos não avaliaram a taxa de sangramento por faixa etária (114–117) e, como o acúmulo de sangramento ao longo do tempo tem relação direta com a necessidade de artroplastia ao longo do curso da doença, a proporção média de 7,78% dos estudos incluídos não foi empregada

na ACU, pois não reflete história natural da doença, principalmente, na média de idade da coorte hipotética que é de 32 anos. Nesse contexto, como não havia dados disponíveis na literatura para realizar uma meta-análise de proporção ou calcular uma média simples por cada faixa etária, foram utilizadas as taxas sugeridas por dois especialistas consultados: o primeiro, um hematologista que atende pacientes em hemocentros, e o segundo, um ortopedista que trata pacientes com hemofilia B encaminhados pelos hematologistas de hemocentros.

Segundo os dois especialistas consultados (hematologista e ortopedista) que tratam pacientes com hemofilia B e com vasta experiência em realização de artroplastia nesses pacientes no SUS, respectivamente, a necessidade de cirurgias depende da idade do paciente. Assim, a frequência de cirurgia por faixa etária em cada ciclo anual do modelo foi estimada pela multiplicação do percentual (representatividade) de pacientes em cada faixa etária da coorte hipotética do modelo pelo percentual de artroplastia em cada faixa, segundo as frequências obtidas dos especialistas consultados. Assim, o Quadro 16 mostra o percentual de artroplastia por ciclo anual por faixa etária considerada no modelo no caso base, evidenciando, por exemplo, que 7,77% da coorte de pacientes entre 31 e 50 anos (maior representatividade dos pacientes) necessitará de artroplastia a cada ciclo anual.

Quadro 16. Percentual de artroplastia por ciclo anual utilizada no modelo de custo-utilidade do marstacimabe vs. fator IX de coagulação no tratamento profilático em pacientes com hemofilia B grave.

Faixa etária	Representatividade na coorte de pacientes	Frequência de artroplastia	Percentual de artroplastia por ciclo anual
12 a 19 anos	14%	0%	0,00%
20 a 30 anos	29%	2%	0,58%
31 a 50 anos	37%	21%	7,77%
> 50 anos	20%	36%	7,20%

Com base nesses dados, no modelo, a necessidade de realização de artroplastia em pacientes com hemofilia B grave é reduzida conforme os tratamentos profiláticos utilizados pelos indivíduos da coorte hipotética, considerando-se a diferença na efetividade de cada tratamento (marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático) e a falta de adesão de parte da coorte tratada de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático.

6.2.8.3 Probabilidade de óbito

Segundo os dados dos óbitos nos pacientes com hemofilia B no Brasil disseminados pelo Ministério da Saúde nos boletins anuais sobre as coagulopatias hereditárias, a hemofilia B é

uma condição cuja taxa de mortalidade se assemelha à da população geral (118,119). Por esse motivo, não foram atribuídas mortes diretamente relacionadas à doença. Sendo assim, de acordo com a faixa etária dos pacientes simulados na coorte hipotética do modelo, foram utilizados os dados de risco de óbito por todas as causas, fundamentados na tábua de mortalidade do IBGE para os estados de saúde “com sangramento” e “sem sangramento” (120). É importante salientar que a representatividade de cada faixa etária na coorte hipotética de pacientes foi definida com base no perfil de pacientes divulgado pelo Ministério da Saúde no boletim sobre as coagulopatias hereditárias em 2024 (38). Os dados referentes a todas as probabilidades de óbito podem ser analisados na aba “mortalidade IBGE” do arquivo Excel que acompanha o dossiê.

6.2.8.4 Qualidade de vida (medida de utilidade e desutilidade)

6.2.8.4.1 Utilidade

Os dados de utilidade são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALY, que representam um fator de QV em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde. Esses dados foram obtidos a partir de uma revisão rápida e estruturada da literatura, cujo método está descrito no Anexo 5 (revisão 4). Em resumo, foram incluídos 16 estudos que avaliaram a QV em pacientes com hemofilias e, por preencherem todos os critérios de elegibilidade definidos *a priori* na revisão rápida, serviram de base para as estimativas de utilidade empregadas no modelo (13,16,17,107,114,121–129).

Assim, as utilidades em pacientes com hemofilias encontradas nos 16 estudos incluídos variaram entre 0,67 e 0,87, sendo que tais achados foram empregados no cálculo da média combinada com base no Teorema do Limite Central (TLC) e seus respectivos IC95%. Assim, o modelo considerou que os pacientes com hemofilia B entram no modelo com uma utilidade média de 0,730 (IC95%: 0,708 a 0,752) (Quadro 17), sendo que tal utilidade é reduzida pelos eventos de sangramento e de artroplastia como explicado na sequência.

6.2.8.4.2 Perda de utilidade (desutilidade) por artroplastia

A artroplastia para substituição de uma articulação disfuncional, como as articulações de joelho e quadril, em função dos sangramentos provocados pela falta de controle da hemofilia B compromete sobremaneira a QV dos pacientes. Essa constatação foi confirmada por médicos especialistas que realizam essas cirurgias em pacientes com hemofilias no SUS e, por isso, o modelo considerou a perda de utilidade (desutilidade) em cada evento de artroplastia realizado pela coorte

hipotética de pacientes. Esse dado foi obtido da revisão rápida da literatura sobre utilidades em pacientes com hemofilias, cujos métodos estão apresentados no Anexo 5 (revisão 4). Foram incluídos dois estudos, sendo dois de custo-efetividade (um voltado apenas para pacientes com hemofilia B grave (123) com desutilidade de 0,250 e outro para hemofilias A e B (106) com desutilidade de 0,140. Um estudo apresentou dados exclusivamente de pacientes adultos com cirurgia de substituição total da articulação (106). Assim, o modelo considerou uma desutilidade de -0,195 (IC95%: -0,1172 a -0,2728) para cada evento de artroplastia, que representa a média das desutilidades nos dois estudos incluídos na revisão rápida da literatura (106,123).

Assim, o modelo considerou que, tanto para o estado de saúde “sem sangramento”, quanto para o estado de saúde “com sangramento”, os pacientes com hemofilia B entram no modelo com uma utilidade média de 0,730 (IC95%: 0,708 a 0,752) como explicado anteriormente na subseção 6.2.8.4.1, sendo que no caso base, perdem utilidade (desutilidade) de 0,195 por artroplastia realizada. Como o modelo considerou, de forma conservadora, que não haverá substituição da prótese articular e, portanto, os pacientes farão apenas uma artroplastia em todo o horizonte do modelo, essa desutilidade é aplicada apenas uma única vez no ciclo em que o procedimento foi realizado, mas se mantém até o final do horizonte temporal.

6.2.8.4.3 Perda de utilidade (desutilidade) por sangramento

Os valores de desutilidade para os estados de saúde "com sangramento" e "sem sangramento" foram obtidos por meio de uma revisão rápida e estruturada da literatura, seguindo a mesma estratégia usada para obter os valores de utilidade, cujos métodos e resultados estão descritos no Anexo 5 (revisão 4). Por meio de tal revisão foram incluídos dois estudos (106,107) que reportaram valores de desutilidades em pacientes com sangramentos em decorrência das hemofilias, variando entre 0,060 e 0,180. Tais achados foram empregados no cálculo da média combinada com base no TLC e seus respectivos IC95%. Assim, o modelo considerou que os pacientes com hemofilia B apresentam uma desutilidade de 0,137 (IC95%: 0,071 a 0,202) específica para os eventos de sangramento.

Como o sangramento é um episódio agudo, para fins de modelagem, considerou-se que cada evento de desutilidade por sangramento tem uma duração média de sete dias e; portanto, para cada episódio de sangramento registrado, os valores de desutilidade foram ajustados conforme o número de dias de sangramento, da seguinte maneira: caso base: $[(0,137/365)*7]$; mínimo (IC95%): $[(0,202/365)*7]$; máximo (IC95%): $[0,071/365*7]$.

Assim, o modelo considerou que, tanto para o estado de saúde “sem sangramento”, quanto para o estado de saúde “com sangramento”, os pacientes com hemofilia B entram no modelo com uma utilidade média de 0,730 (IC95%: 0,74 a 0,80) como explicado anteriormente na subseção 6.2.8.4.1, sendo que no caso base, perdem uma utilidade (desutilidade) de 0,003 por episódio de sangramento (Quadro 17).

6.2.8.4.4 Síntese das medidas de utilidade e desutilidade

O Quadro 17 mostra, de forma resumida, as medidas de utilidade adotadas no modelo econômico e explicado anteriormente.

Quadro 17. Valores de utilidade e desutilidade empregados no modelo de custo-utilidade do marstacimabe vs. fator IX de coagulação no tratamento profilático em pacientes com hemofilia B grave.

Faixa etária	Valor de referência	Valor mínimo (IC95%)	Valor máximo (IC95%)	Fonte
Utilidade média – com sangramento	0,730	0,708	0,752	Revisão rápida (Anexo 5, Revisão 4)
Utilidade média – sem sangramento	0,770	-	-	
Desutilidade - sangramento articulação alvo	- 0,003	- 0,001	- 0,004	
Desutilidade - sangramento articulação não alvo	-0,003	- 0,001	- 0,004	
Desutilidade - outros sangramentos	-0,003	- 0,001	- 0,004	
Desutilidade - artroplastia	-0,195	-0,117	-0,272	

6.2.9 Estimativa de custos e utilização de recursos

Foram contabilizados os recursos de saúde associados com a aquisição dos medicamentos e manejo das complicações da hemofilia B grave (sangramentos e artroplastia). As estimativas desses custos foram obtidas a partir de fontes oficiais, tais como: Banco de Preços em Saúde; lista de preços de medicamentos aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos e publicados em novembro de 2025; valores dos procedimentos no SUS obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP); contratos com fabricantes publicados no Diário Oficial da União; DATASUS (Autorização de Internação Hospitalar e Sistema de Produção Ambulatorial); e consultas a especialistas, incluindo

ortopedistas com experiência em artroplastia em pacientes com hemofilia e hematologistas atuantes em hemocentros vinculados à Hemorrede do SUS, especialmente, para a construção de macrocusteio, quando aplicáveis. As estimativas dos custos empregados no modelo estão detalhadas na sequência.

6.2.9.1 Custo do tratamento da hemofilia B

6.2.9.1.1 Preço para incorporação do marstacimabe

O preço proposto para a incorporação do marstacimabe 150mg/mL no SUS para o tratamento de pacientes adolescentes (≥ 12 anos de idade) e adultos com hemofilia B grave sem inibidores contra o fator IX de coagulação está apresentado no Quadro 18. O preço unitário (por caneta de 150mg ou por mg) proposto pela empresa corresponde a um desconto de, aproximadamente, 68,9% sobre o Preço Fábrica (PF) 18% e de 60,3% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%.

Quadro 18. Preços do marstacimabe, incluindo o preço proposto para incorporação do marstacimabe no SUS.

Medicamento	Apresentação	Preço (por apresentação) *		
		PF 18%	PMVG 18%	Preço para incorporação
Marstacimabe	150mg/mL, solução injetável, em embalagens contendo 1 caneta preenchida.	R\$ 60.113,92	R\$ 47.171,39	R\$ 18.706,50
		Preço (por mg) *		
		PF 18%	PMVG 18%	Preço para incorporação
		R\$ 400,76	R\$ 314,48	R\$ 124,71

Legenda: PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, considerando-se a aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço de 21,53% sobre o Preço Fábrica publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos em novembro de 2025. *Preço contém todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins)

6.2.9.1.2 Custo de tratamento, por ciclo, da hemofilia B grave com marstacimabe

Como a posologia do marstacimabe é uma dose inicial de 300mg (duas injeções subcutâneas de 150mg/mL) somente na primeira semana de tratamento, seguida de uma aplicação semanal de 150mg/mL por todo o tempo de tratamento, o modelo considerou os custos de tratamento de indução no primeiro ano (composto por 53 canetas do marstacimabe 150mg) e os custos de manutenção a partir do segundo ciclo por todo o horizonte temporal (composto por 52 canetas do marstacimabe 150mg). Assim, o Quadro 19 mostra os custos inicial (ano 1 do modelo) e de manutenção (ciclos 2 em diante), considerando-se os preços unitários propostos pela empresa para a incorporação do marstacimabe no SUS (Quadro 18).

Quadro 19. Proposta de preço para incorporação do marstacimabe no SUS e considerado na avaliação econômica.

Medicamento	Posologia	Custo de tratamento anual	
Marstacimabe	Dose inicial: 300mg (duas injeções subcutâneas de 150mg/mL na primeira semana)	Primeiro ano (ciclo 1) – uso de 53 canetas	R\$ 991,444,50
	Dose de manutenção: 150mg (uma injeção subcutânea de 150mg/mL semanalmente por via subcutânea durante o tratamento da hemofilia)	Demais anos (ciclos 2 em diante) – uso de 52 canetas	R\$ 972.738,00

6.2.9.1.3 Preço do fator IX de coagulação plasmático

O preço por UI do fator IX de coagulação plasmático está mostrado no Quadro 20 e corresponde ao último contrato firmado entre o Ministério da Saúde e a indústria fabricante, ou seja, o contrato nº 1/2025 no âmbito do Processo nº 25000.011380/2024-14.

Quadro 20. Preços do fator IX de coagulação plasmático considerado na avaliação econômica.

Medicamento	Apresentação	Quantidade total (em UI)	Valor total do contrato (em R\$)	Valor unitário (por UI, em R\$)
Concentrado de Fator IX de coagulação	Pó liofilizado para administração endovenosa	132.000.000	R\$ 64.482.000,00	R\$ 0,4885

6.2.9.1.4 Custo de tratamento da hemofilia B grave com o fator IX de coagulação plasmático, por paciente em cada ciclo do modelo

Como o custo de tratamento da hemofilia B com o fator IX de coagulação plasmático depende da quantidade de fator IX usado por paciente em cada ciclo anual e como o atual consumo per capita não representa a quantidade ideal a ser consumida pelos pacientes para o controle adequado da doença ao longo do horizonte temporal do modelo, o custo de tratamento, por paciente em cada ciclo, com o fator de coagulação foi calculado pela multiplicação do valor unitário (por UI) do fator (R\$ 0,4885) pela quantidade média de fator a ser consumido por um paciente em cada ciclo do modelo. Essa quantidade foi estimada pelo método ARIMA, cujo resultado da projeção está mostrado na subseção 6.2.4 e os métodos no Anexo 4. Assim, o Quadro 21 mostra o custo de tratamento da hemofilia B com o fator IX de coagulação plasmático por paciente em cada ciclo do modelo, sendo que esse valor é crescente até 2043 (ciclo 19), mantendo-se fixo o valor do ciclo 19 até o final do horizonte temporal do modelo (ciclo 60).

Quadro 21. Custo de tratamento, por ciclo, por paciente com hemofilia B grave sem inibidores com o fator IX de coagulação.

Ano (ciclo)	Consumo per capita de fator IX de coagulação plasmático (UI)	Custo tratamento anual da hemofilia B grave por paciente com o fator IX de coagulação plasmático
2025 (1)	115.246	NA
2026 (2)	120.322	R\$ 58.777,22
2027 (3)	125.322	R\$ 61.220,02
2028 (4)	130.249	R\$ 63.626,86
2029 (5)	135.104	R\$ 65.998,52
2030 (6)	139.025	R\$ 67.913,52
2031 (7)	142.696	R\$ 69.707,08
2032 (8)	146.411	R\$ 71.521,96
2033 (9)	149.883	R\$ 73.217,74
2034 (10)	153.259	R\$ 74.867,25
2035 (11)	156.696	R\$ 76.545,95
2036 (12)	159.895	R\$ 78.108,91
2037 (13)	163.011	R\$ 79.630,86
2038 (14)	166.046	R\$ 81.113,39
2039 (15)	169.003	R\$ 82.558,01
2040 (16)	171.886	R\$ 83.966,15
2041 (17)	174.696	R\$ 85.339,18
2042 (18)	177.438	R\$ 86.678,41
2043 (19)	180.113	R\$ 87.985,05
...
2085 (60)	180.113	R\$ 87.985,05

Legenda: NA: não se aplica

6.2.9.2 Custo do manejo dos sangramentos em pacientes com hemofilia B grave

O principal objetivo do tratamento profilático das hemofilias é o controle dos sangramentos e, conseqüentemente, a minimização das suas conseqüências clínicas, como a prevenção de lesão articular, redução da necessidade de artroplastia e melhora da QV dos pacientes. O modelo considerou os custos do manejo ambulatorial e hospitalar dos sangramentos por meio do tratamento sob demanda com o fator IX plasmático de coagulação, sendo que a proporção de cada tipo de sangramento (ambulatorial e hospitalar) foi obtida por meio de revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados na revisão 5 do Anexo 5. Foram incluídos dois estudos que avaliaram exclusivamente pacientes adultos com hemofilia grave sem inibidores e (13,130), sendo um realizado nos Estados Unidos, envolvendo indivíduos em uso profilático de fator

IX (13), e outro conduzido em Taiwan, sem restrições quanto ao tipo de tratamento (130). Assim, a partir da escolha da melhor evidência disponível dos estudos selecionados, dos pacientes com hemofilia B que apresentaram sangramentos, 20,8% (IC95%: 4,31 a 60,47) necessitaram de tratamento hospitalar e, conseqüentemente, 79,2% tiveram o controle do sangramento em ambulatório, sendo essas as proporções empregadas no modelo.

6.2.9.2.1 Custo de manejo do sangramento ambulatorial em pacientes com hemofilia B grave

O cálculo do custo de tratamento de um paciente com sangramento em decorrência da hemofilia B depende do tipo de tratamento profilático (marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático) e o tipo de sangramento (articular alvo e não alvo e outros sangramentos), entendendo que o controle dos sangramentos em pacientes sob tratamento profilático com marstacimabe ocorre de forma mais rápida do que naqueles tratados com fator de coagulação, conforme mostrado no tratamento sob demanda do estudo clínico BASIS (62). Assim, como explicado anteriormente, o modelo considerou que 79,2% da coorte hipotética de pacientes terão o tratamento ambulatorial dos sangramentos, sendo que o custo de tal tratamento ambulatorial foi estimado pela multiplicação das seguintes variáveis: *i*) quantidade de fator IX de coagulação plasmático necessário para o tratamento sob demanda (obtida pela multiplicação de 40UI de fator pelo número de dias de tratamento sob demanda para cada tratamento); *ii*) pelo peso dos pacientes da coorte hipotética; e *iii*) pelo preço unitário (em UI) do fator IX de coagulação plasmático (R\$ 0,4885). O Quadro 22 mostra a quantidade de fator por quilo de peso necessário para o tratamento do sangramento ambulatorial.

Quadro 22. Quantidade de fator IX de coagulação plasmático necessária para o tratamento do sangramento ambulatorial em pacientes com hemofilia B grave sem inibidor contra o fator IX.

Tipo de sangramento	Tratamento profilático	Nível desejado de reposição de fator IX (em UI/kg)	Duração da reposição do fator (em dias)	Quantidade de fator IX (em UI/Kg)
Articular alvo e não-alvo	Marstacimabe	40	1	40
Não articular	Marstacimabe	40	2	80
Articular alvo e não-alvo	Fator IX de coagulação plasmático	40	2	80
Não articular	Fator IX de coagulação plasmático	40	4	160

Em cada ciclo anual do modelo de Markov, o custo de tratamento do sangramento ambulatorial é calculado pela multiplicação das seguintes variáveis: *i*) proporção de pacientes com sangramento articular (79,2%); *ii*) número absoluto de sangramentos de articulação-alvo, não-alvo

e não articular ao ano; *iii*) quantidade de fator IX de coagulação plasmático (Quadro 22); *iv*) peso de um paciente no ciclo correspondente, sendo que o ciclo 1 considera um paciente com 32 anos (idade de entrada no modelo e peso de 83,1 kg) e; *v*) preço unitário do fator IX de coagulação plasmático (R\$ 0,4885). O peso por idade foi obtido do relatório de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) para o período de 2006 a 2023 publicado pelo Ministério da Saúde (131). Nesse sentido, o custo do manejo do sangramento ambulatorial em cada ciclo anual do modelo para o marstacimabe e fator IX de coagulação plasmático e pelo tipo de sangramento estão mostrados no Quadro 23, Quadro 24, Quadro 25 e Quadro 26.

Quadro 23. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial articular alvo e não-alvo em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com marstacimabe

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
32 (1)	83,12	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.624,22
33 (2)	83,4	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.629,34
34 (3)	83,8	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.636,79
35 (4)	84,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.640,49
36 (5)	84,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.643,85
37 (6)	85,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.671,08
38 (7)	82,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.611,59
39 (8)	83,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.627,17
40 (9)	83,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.624,67
41 (10)	84,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.647,14
42 (11)	84,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.643,90
43 (12)	85,4	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.668,06
44 (13)	85,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.663,17
45 (14)	83,7	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.635,72
46 (15)	82,9	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.619,16
47 (16)	84,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.646,75
48 (17)	86,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.679,54
49 (18)	83,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.621,82
50 (19)	82,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.602,28
51 (20)	84,2	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.645,87
52 (21)	83,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.621,68
53(22)	82,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.607,37
54 (23)	82,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.612,12
55 (24)	81,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.589,10
56 (25)	81,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.582,32
57 (26)	81,8	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.597,81

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
58 (27)	82,9	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.620,10
59 (28)	79,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.546,36
60 (29)	80,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.562,32
61 (30)	80,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.569,77
62 (31)	80,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.569,32
63 (32)	77,2	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.508,34
64 (33)	77,9	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.523,13
65 (34)	78,2	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.528,97
66 (35)	78,7	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.538,71
67 (36)	79,9	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.562,18
68 (37)	77,6	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.516,47
69 (38)	77,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.515,19
70 (39)	76,8	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.500,37
71 (40)	77,6	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.516,56
72 (41)	78,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.529,35
73 (42)	74,9	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.462,88
74 (43)	74,8	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.460,68
75 (44)	76,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.493,97
76 (45)	76,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.487,40
77 (46)	70,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.378,49
78 (47)	76,2	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.488,13
79 (48)	73,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.436,00
80 (49)	71,6	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.398,81
81 (50)	75,4	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.473,44
82 (51)	71,8	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.403,37
83 (52)	71,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.386,62
84 (53)	72,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.409,25
85 (54)	66,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.291,09
86 (55)	72,0	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.405,99
87 (56)	71,8	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.402,00
88 (57)	70,1	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.370,59
89 (58)	76,3	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.490,90
90 (59)	64,9	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.267,31
91 (60)	74,5	40	R\$ 0,4885	R\$ 1.455,73

Quadro 24. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial não articular em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com marstacimabe.

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
32 (1)	83,12	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.248,4305
33 (2)	83,4	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.258,6708
34 (3)	83,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.273,5803
35 (4)	84,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.280,9886
36 (5)	84,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.287,7089
37 (6)	85,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.342,1542
38 (7)	82,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.223,1820
39 (8)	83,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.254,3434
40 (9)	83,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.249,3392
41 (10)	84,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.294,2789
42 (11)	84,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.287,8004
43 (12)	85,4	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.336,1293
44 (13)	85,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.326,3310
45 (14)	83,7	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.271,4392
46 (15)	82,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.238,3230
47 (16)	84,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.293,5007
48 (17)	86,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.359,0763
49 (18)	83,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.243,6400
50 (19)	82,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.204,5600
51 (20)	84,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.291,7385
52 (21)	83,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.243,3609
53(22)	82,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.214,7428
54 (23)	82,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.224,2311
55 (24)	81,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.178,2037
56 (25)	81,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.164,6485
57 (26)	81,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.195,6104
58 (27)	82,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.240,1918
59 (28)	79,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.092,7213
60 (29)	80,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.124,6351
61 (30)	80,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.139,5334
62 (31)	80,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.138,6490
63 (32)	77,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.016,6754
64 (33)	77,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.046,2529
65 (34)	78,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.057,9318
66 (35)	78,7	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.077,4263
67 (36)	79,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.124,3610
68 (37)	77,6	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.032,9303
69 (38)	77,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.030,3886
70 (39)	76,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.000,7310

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
71 (40)	77,6	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.033,1123
72 (41)	78,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.058,6916
73 (42)	74,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.925,7576
74 (43)	74,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.921,3638
75 (44)	76,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.987,9451
76 (45)	76,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.974,7966
77 (46)	70,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.756,9834
78 (47)	76,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.976,2505
79 (48)	73,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.871,9969
80 (49)	71,6	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.797,6183
81 (50)	75,4	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.946,8763
82 (51)	71,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.806,7456
83 (52)	71,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.773,2326
84 (53)	72,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.818,4970
85 (54)	66,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.582,1748
86 (55)	72,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.811,9836
87 (56)	71,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.803,9900
88 (57)	70,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.741,1829
89 (58)	76,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.981,8040
90 (59)	64,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.534,6171
91 (60)	74,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.911,4600

Quadro 25. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial articular alvo e não-alvo em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com o fator IX de coagulação plasmático.

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
32 (1)	83,12	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.248,4305
33 (2)	83,4	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.258,6708
34 (3)	83,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.273,5803
35 (4)	84,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.280,9886
36 (5)	84,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.287,7089
37 (6)	85,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.342,1542
38 (7)	82,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.223,1820
39 (8)	83,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.254,3434
40 (9)	83,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.249,3392
41 (10)	84,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.294,2789
42 (11)	84,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.287,8004
43 (12)	85,4	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.336,1293
44 (13)	85,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.326,3310
45 (14)	83,7	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.271,4392
46 (15)	82,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.238,3230

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
47 (16)	84,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.293,5007
48 (17)	86,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.359,0763
49 (18)	83,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.243,6400
50 (19)	82,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.204,5600
51 (20)	84,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.291,7385
52 (21)	83,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.243,3609
53(22)	82,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.214,7428
54 (23)	82,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.224,2311
55 (24)	81,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.178,2037
56 (25)	81,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.164,6485
57 (26)	81,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.195,6104
58 (27)	82,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.240,1918
59 (28)	79,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.092,7213
60 (29)	80,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.124,6351
61 (30)	80,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.139,5334
62 (31)	80,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.138,6490
63 (32)	77,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.016,6754
64 (33)	77,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.046,2529
65 (34)	78,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.057,9318
66 (35)	78,7	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.077,4263
67 (36)	79,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.124,3610
68 (37)	77,6	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.032,9303
69 (38)	77,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.030,3886
70 (39)	76,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.000,7310
71 (40)	77,6	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.033,1123
72 (41)	78,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 3.058,6916
73 (42)	74,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.925,7576
74 (43)	74,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.921,3638
75 (44)	76,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.987,9451
76 (45)	76,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.974,7966
77 (46)	70,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.756,9834
78 (47)	76,2	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.976,2505
79 (48)	73,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.871,9969
80 (49)	71,6	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.797,6183
81 (50)	75,4	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.946,8763
82 (51)	71,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.806,7456
83 (52)	71,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.773,2326
84 (53)	72,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.818,4970
85 (54)	66,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.582,1748
86 (55)	72,0	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.811,9836
87 (56)	71,8	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.803,9900

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
88 (57)	70,1	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.741,1829
89 (58)	76,3	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.981,8040
90 (59)	64,9	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.534,6171
91 (60)	74,5	80	R\$ 0,4885	R\$ 2.911,4600

Quadro 26. Estimativa do custo de tratamento do sangramento ambulatorial não articular em pacientes com hemofilia B grave e tratados de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático.

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
32 (1)	83,12	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.496,8609
33 (2)	83,4	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.517,3415
34 (3)	83,8	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.547,1606
35 (4)	84,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.561,9772
36 (5)	84,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.575,4179
37 (6)	85,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.684,3083
38 (7)	82,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.446,3640
39 (8)	83,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.508,6869
40 (9)	83,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.498,6783
41 (10)	84,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.588,5577
42 (11)	84,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.575,6008
43 (12)	85,4	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.672,2587
44 (13)	85,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.652,6620
45 (14)	83,7	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.542,8784
46 (15)	82,9	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.476,6460
47 (16)	84,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.587,0014
48 (17)	86,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.718,1526
49 (18)	83,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.487,2800
50 (19)	82,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.409,1200
51 (20)	84,2	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.583,4769
52 (21)	83,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.486,7217
53(22)	82,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.429,4856
54 (23)	82,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.448,4623
55 (24)	81,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.356,4074
56 (25)	81,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.329,2970
57 (26)	81,8	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.391,2208
58 (27)	82,9	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.480,3835
59 (28)	79,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.185,4426
60 (29)	80,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.249,2702
61 (30)	80,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.279,0669
62 (31)	80,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.277,2979
63 (32)	77,2	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.033,3508

Idade (ciclo)	Peso (em kg)	Concentração Fator (em UI)	Preço unitário	Custo sangramento
64 (33)	77,9	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.092,5058
65 (34)	78,2	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.115,8637
66 (35)	78,7	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.154,8527
67 (36)	79,9	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.248,7221
68 (37)	77,6	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.065,8606
69 (38)	77,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.060,7773
70 (39)	76,8	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.001,4620
71 (40)	77,6	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.066,2245
72 (41)	78,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 6.117,3833
73 (42)	74,9	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.851,5151
74 (43)	74,8	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.842,7277
75 (44)	76,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.975,8903
76 (45)	76,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.949,5931
77 (46)	70,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.513,9668
78 (47)	76,2	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.952,5011
79 (48)	73,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.743,9937
80 (49)	71,6	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.595,2365
81 (50)	75,4	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.893,7525
82 (51)	71,8	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.613,4913
83 (52)	71,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.546,4652
84 (53)	72,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.636,9939
85 (54)	66,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.164,3496
86 (55)	72,0	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.623,9673
87 (56)	71,8	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.607,9800
88 (57)	70,1	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.482,3657
89 (58)	76,3	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.963,6080
90 (59)	64,9	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.069,2343
91 (60)	74,5	160	R\$ 0,4885	R\$ 5.822,9200

6.2.9.2.2 Custo de manejo do sangramento hospitalar em pacientes com hemofilia B grave

Como explicado anteriormente, o modelo considera que 12% dos pacientes da coorte hipotética serão atendidos em ambiente hospitalar para o controle adequado do sangramento. Nesse sentido, os custos hospitalares para atendimento de tais pacientes com hemofilia B grave estão mostrados no Quadro 27 e foram obtidos dos dados disseminados pelo DATASUS, cujos métodos estão mostrados no Anexo 6. Os valores obtidos foram ajustados pelo fator de correção (2,8) porque os valores dos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Órtese, Próteses e Medicamentos do SUS (SIGTAP) apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais,

conforme informado e empregado em diversos relatórios de vacinas desenvolvidos por NATS que contribuem com o Comitê de Medicamentos da Conitec (132,133).

Quadro 27. Custo anual para o manejo dos sangramentos hospitalares considerados na avaliação econômica

Tipo de sangramento	Valor médio	Valor médio x fator de correção (2,8) (caso base)	Referência
Articular alvo	R\$ 2.913,91	R\$ 8.158,95	DATASUS - SIH (janeiro de 2015 a dezembro de 2024 - (ver Anexo 6)
Articular não alvo	R\$ 2.913,91	R\$ 8.158,95	DATASUS - SIH (janeiro de 2015 a dezembro de 2024 - (ver Anexo 6)
Não articular	R\$ 6.730,65	R\$ 18.845,82	DATASUS - SIH (janeiro de 2015 a dezembro de 2024 - (ver Anexo 6)

6.2.9.3 Custo da artroplastia

Como explicado anteriormente, a ocorrência de sangramentos tem, como uma das consequências clínicas, necessidade de realização de artroplastia em parte da coorte hipotética de pacientes, sendo que a frequência da cirurgia aumenta com o aumento da idade, em função dos sangramentos recorrentes ao longo do curso da doença, conforme informações dos especialistas em realização de cirurgias em pacientes com hemofilias no SUS e consultados pela empresa. Na seção 6.2.8.2 estão mostradas as frequências de artroplastia por faixa etária da coorte hipotética do modelo. Inicialmente, os custos foram buscados no DATASUS; porém, tais custos em 10 anos de coorte retrospectiva (2015 até 2024) demonstraram um valor subestimado na casa de R\$ 2.019,58 (Anexo 6). Nesse sentido, os custos hospitalares da artroplastia em pacientes com hemofilia B grave foram definidos por meio de macrocusteio (*top-down*), sendo demonstrados em detalhes no Anexo 6. Com base neste método, considerou-se que o custo de uma artroplastia no SUS é de R\$ 54.468,31 (Quadro 28).

Os componentes dos custos do macrocusteio e as respectivas frequências de uso nos pacientes elegíveis foram definidos a partir de consultas a dois especialistas que tratam e realizam artroplastias em pacientes com hemofilias no SUS. Além disso, o valor médio da artroplastia foi ajustado um fator de correção (2,8x) porque os valores dos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Órtese, Próteses e Medicamentos do SUS (SIGTAP) apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais, conforme informado e empregado em diversos relatórios de vacinas desenvolvidos por NATS que contribuem com o Comitê de Medicamentos da Conitec (132,133).

Quadro 28. Custo do procedimento de artroplastia considerado na avaliação econômica.

Componente do custo	Valor médio	Valor médio x fator de correção (2,8) (caso base)
Pré-operatório	R\$ 818,90	R\$ 2.292,91
Intraoperatório	R\$ 12.346,01	R\$ 34.568,83
Pós-operatório	R\$ 6.288,06	R\$ 17.606,57
Custo da artroplastia	R\$ 19.452,97	R\$ 54.468,31

6.2.10 Limiar de custo-efetividade adotado

A hemofilia B é considerada uma doença ultrarrara, pois em média, tem uma prevalência menor que 1 caso a cada 50.000 pessoas (6,7), conforme explicado e discutido na subseção 1.3.2. Nesse sentido, em consonância com o relatório “O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS” publicado em 2022 (134), o presente modelo não considerou limiar de custo-efetividade (LCE).

6.2.11 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos, que serão explorados na sequência:

- A proporção de pacientes "com sangramento" ou "sem sangramento", assim como as taxas anualizadas de sangramento, são consideradas constantes ao longo de todo o horizonte do modelo devido à ausência de informações sobre as transições entre os estados "com sangramento" e "sem sangramento", bem como à falta de parâmetros para a transição entre os tipos de sangramentos dentro do estado "com sangramento".
- O modelo considerou a proporção de pacientes que aderem e não aderem ao tratamento profilático com fator IX de coagulação plasmático. Na coorte hipotética com adesão terapêutica, os resultados dos pacientes seguem o padrão estabelecido pelo estudo clínico BASIS (62) para tratamento profilático. Já na coorte hipotética sem adesão, os pacientes acompanham os resultados do BASIS referentes ao tratamento sob demanda. Essa lógica foi adotada, também, para o braço marstacimabe, ou seja, parte da coorte tratada com marstacimabe (na

frequência dos pacientes sem adesão no braço fator IX de coagulação) será acompanhada com os dados do tratamento sob demanda do estudo BASIS.

- O consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático foi estimado com base nos dados sobre as coagulopatias hereditárias disseminados pelo Ministério da Saúde em 2024 (38) e projetado até o ciclo 19 do modelo, quando se mantém estável até o final do horizonte temporal. Essa projeção foi necessária, porque, segundo os especialistas consultados, o consumo de fator IX de coagulação plasmático per capita atual, está abaixo da necessidade ótima dos pacientes com hemofilia B grave no país.
- Os tempos de tratamentos sob demanda com fator IX de coagulação plasmático do sangramento articular alvo, sangramento articular não alvo e demais tipos de sangramento foi definido com base nos dados da coorte de tratamento sob demanda do estudo BASIS (62). Ou seja, os tempos de tratamento dependem do tratamento profilático utilizado e são maiores no grupo tratado com o fator IX de coagulação plasmático.
- Como a posologia do fator IX de coagulação plasmático depende do peso dos pacientes, em cada ciclo do modelo, foi considerado o peso médio da população brasileira obtido do Vigitel para o período de 2006 a 2023 (131), ao invés da utilização de um peso fixo, independentemente da idade, como é geralmente realizado em modelos econômicos apresentados à Conitec.
- Como a necessidade de artroplastia em pacientes com hemofilia B grave tem relação direta com o acúmulo de sangramentos ao longo do tempo, o modelo considerou a frequência estimada da necessidade de cirurgia com o aumento da idade, sendo que essa frequência foi obtida por meio de consultas a médicos que realizam esse tipo de cirurgia em pacientes com hemofilias no SUS.
- O modelo não considerou a distribuição das cirurgias entre as principais articulações que necessitam de artroplastia, como joelhos, quadris e cotovelos. Assim, optou-se por utilizar a artroplastia de joelho, por ser a mais comum, concentrando todos os custos do macrocusteio nesse procedimento.

6.2.12 Análises de sensibilidade

Considerando-se a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade descritas no Quadro 29, foram realizadas análises de

sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU. Todas as análises foram conduzidas com uso do *software* Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

6.2.12.1 DSA

As mesmas variáveis incluídas na PSA (descrita abaixo) foram, também, consideradas na DSA utilizando-se os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou variação arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise (Quadro 29). Esses resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado acompanhados de análise descritiva.

6.2.12.2 PSA

Para a PSA, foram executadas 1.000 iterações de Método de Monte Carlo (MMC) em que todos os parâmetros variaram, obedecendo as seguintes funções de distribuição: distribuição beta para probabilidades relacionadas à eficácia e utilidade e distribuição gama para custos. Os resultados da PSA foram apresentados em gráfico de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais (Quadro 29).

Quadro 29. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade do marstacimabe vs. fator IX de coagulação em pacientes com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.

Variável	Determinístico	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Probabilidade de sangramento no baseline	100,0%	-	-	-	Pressuposto do modelo
Proporção de pacientes com sangramento e hospitalizados	20,80%	4,31%	60,47%	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 5)
Artroplastia - % por ciclo (12 a 19 anos)	0%	0%	5%	Beta	Especialistas em artroplastia no SUS
Artroplastia - % por ciclo (20 a 30 anos)	2%	0%	13%	Beta	Especialistas em artroplastia no SUS
Artroplastia - % por ciclo (31 a 50 anos)	21%	4%	35%	Beta	Especialistas em artroplastia no SUS
Artroplastia - % por ciclo (>50 anos)	36%	16%	65%	Beta	Especialistas em artroplastia no SUS
Pacientes SEM sangramento - marstacimabe (profilaxia)	34,9%	28%	42%	Beta	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes COM sangramento – marstacimabe (profilaxia)	65,1%	-	-	-	-
TAS (todos) – marstacimabe (profilaxia)	5,09	3,4	6,8	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articular (todos) – marstacimabe (profilaxia)	4,13	2,6	5,7	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação alvo – marstacimabe (profilaxia)	2,51	1,3	3,8	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação não alvo – marstacimabe (profilaxia)	1,62	1,3	1,9	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS outros (todos) – marstacimabe (profilaxia)	0,96	0,8	1,1	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes SEM sangramento - marstacimabe (demanda)	30,3%	24%	36%	Beta	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes COM sangramento – marstacimabe (demanda)	69,7%	-	-	-	-
TAS (todos) – marstacimabe (demanda)	3,20	2,10	4,88	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articular (todos) – marstacimabe (demanda)	2,85	1,82	4,46	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação alvo – marstacimabe (demanda)	1,84	1,07	3,18	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação não alvo – marstacimabe (demanda)	1,01	0,75	1,28	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS outros (todos) – marstacimabe (demanda)	0,35	0,28	0,42	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes SEM sangramento – fator IX (profilaxia)	39,8%	32%	48%	Beta	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes COM sangramento – fator IX (profilaxia)	60,2%	-	-	-	-
Pacientes SEM sangramento articular – fator IX (profilaxia)	48,2%	39%	58%	Beta	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes COM sangramento articular – fator IX (profilaxia)	0,52	-	-	-	-
TAS (todos) – fator IX (profilaxia)	7,90	5,14	10,66	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articular (todos) – fator IX (profilaxia)	5,69	3,36	8,02	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação alvo – fator IX (profilaxia)	3,37	1,6	5,15	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação não alvo – fator IX (profilaxia)	2,32	1,76	2,87	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS outros (todos) – fator IX (profilaxia)	2,21	1,78	2,64	Gama	Estudo clínico BASIS (62)

Pacientes SEM sangramento - fator IX (demanda, sem adesão)	3,0%	2%	4%	Beta	Estudo clínico BASIS (62)
Pacientes COM sangramento – fator IX (demanda, sem adesão)	97,0%	-	-	-	-
TAS (todos) – fator IX (demanda, sem adesão)	39,86	33,05	48,07	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articular (todos) – fator IX (demanda, sem adesão)	34,52	27,84	42,76	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação alvo – fator IX (demanda, sem adesão)	24,38	18,27	32,53	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS articulação não alvo – fator IX (demanda, sem adesão)	10,14	9,57	10,23	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
TAS outros (todos) – fator IX (demanda, sem adesão)	5,34	5,21	5,31	Gama	Estudo clínico BASIS (62)
Taxa de adesão - fator IX	74,0%	62%	86%	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 2)
Taxa sem adesão - fator IX	26,0%	-	-	-	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 2)
Risco aumentado mortalidade hemofilia B	1,0	-	-	-	-
Taxa de desconto	5%	0%	10%	Gama	Premissa do modelo
Utilidade - hemofilia B grave com sangramento	0,730	0,708	0,752	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 4)
Utilidade - hemofilia B grave sem sangramento	0,730	-	-	-	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 4)
Desutilidade - sangramento articulação alvo	-0,003	0,001	0,004	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 4)
Desutilidade - sangramento Articulação não alvo	-0,003	0,001	0,004	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 4)
Desutilidade outros sangramentos	-0,003	0,001	0,004	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 4)
Desutilidade - artroplastia	-0,195	0,117	0,273	Beta	Revisão rápida (Anexo 5, revisão 4)
Custo tratamento profiláticos com fator IX - por UI	R\$ 0,489	R\$ 0,39	R\$ 0,59	Gama	Contrato nº 1/2025 - Ministério da Saúde
Custo - sangramento articulação alvo e não alvo (ambulatorial) - marstacimabe	R\$ 19,54	R\$ 14,66	R\$ 24,43	Gama	Calculado
Custo outros sangramentos (ambulatorial) - marstacimabe	R\$ 39,08	R\$ 29,31	R\$ 48,85	Gama	Calculado
Custo - sangramento articulação alvo e não alvo (ambulatorial) – fator IX	R\$ 39,08	R\$ 29,31	R\$ 48,85	Gama	Calculado
Custo outros sangramentos (ambulatorial) - fator IX	R\$ 78,16	R\$ 58,62	R\$ 97,70	Gama	Calculado
Custo - sangramento articulação alvo (hospitalar)	R\$ 8.158,95	R\$ 7.591,94	R\$ 8.725,97	Gama	DATASUS (ver Anexo 5)
Custo - sangramento Articulação não alvo (hospitalar)	R\$ 8.158,95	R\$ 7.591,94	R\$ 8.725,97	Gama	DATASUS (ver Anexo 5)
Custo - outros sangramentos (hospitalar)	R\$ 18.845,82	R\$ 18.441,98	R\$ 19.249,66	Gama	DATASUS (ver Anexo 5)
Custo - artroplastia	R\$ 54.468,31	R\$ 15.015,05	R\$ 56.815,73	Gama	DATASUS (ver Anexo 5)

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Os resultados da ACU produziram estimativas de custo e efetividade para a coorte hipotética de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX, tratados profilaticamente com marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático, sendo que os resultados para o caso-base e das análises de sensibilidade estão apresentados na sequência.

7.1 Caso-base

Os resultados no caso-base da ACU para a comparação entre marstacimabe e fator de coagulação IX em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX estão apresentados no Quadro 30. No caso-base, o marstacimabe proporcionou um ganho de QALY (9,33) e incremento de custos (R\$ 12.685.050,49), o que resultou em uma razão de custo-utilidade incremental por QALY (RCUI/QALY de R\$ 1.359.282,97).

Quadro 30. Resultados da razão de custo-efetividade incremental da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.

Comparadores	Custos	QALY	RCUI (R\$/QALY)
Fator IX de coagulação plasmático	R\$ 6.382.458,39	0,26	
Marstacimabe	R\$ 19.067.508,88	9,59	R\$ 1.359.282,97
Incremental	R\$ 12.685.050,49	9,33	

Legenda: QALY: *Quality-adjusted life years*; RCEI: Razão de custo-utilidade incremental.

7.2 DSA

Os resultados da DSA para a comparação entre marstacimabe e fator IX de coagulação plasmático estão apresentados na Figura 11. Na análise, os parâmetros de maior incerteza foram a proporção de pacientes com necessidade de artroplastia, taxa de adesão ao fator IX e coagulação plasmático e desutilidade relacionada ao procedimento de artroplastia, sendo que a RCUI/QALY variou de R\$ 876,5 mil a R\$ 2,6 milhões.

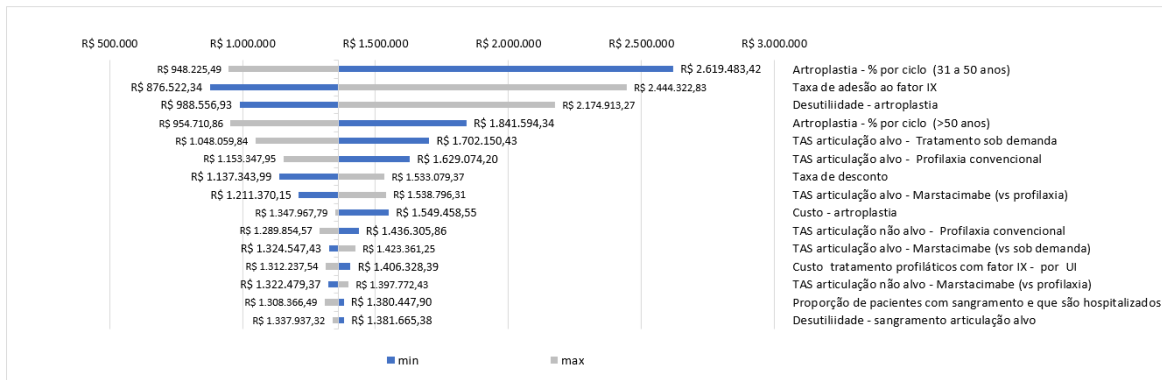


Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.

7.3 PSA

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para a comparação entre marstacimabe e concentrado de fator de coagulação IX estão apresentados na Figura 12, que indica o respectivo plano de custo-utilidade incremental. Em 100% das iterações, marstacimabe foi associado a um maior custo e maior efetividade para esta comparação, em linha com o caso base discutido anteriormente.

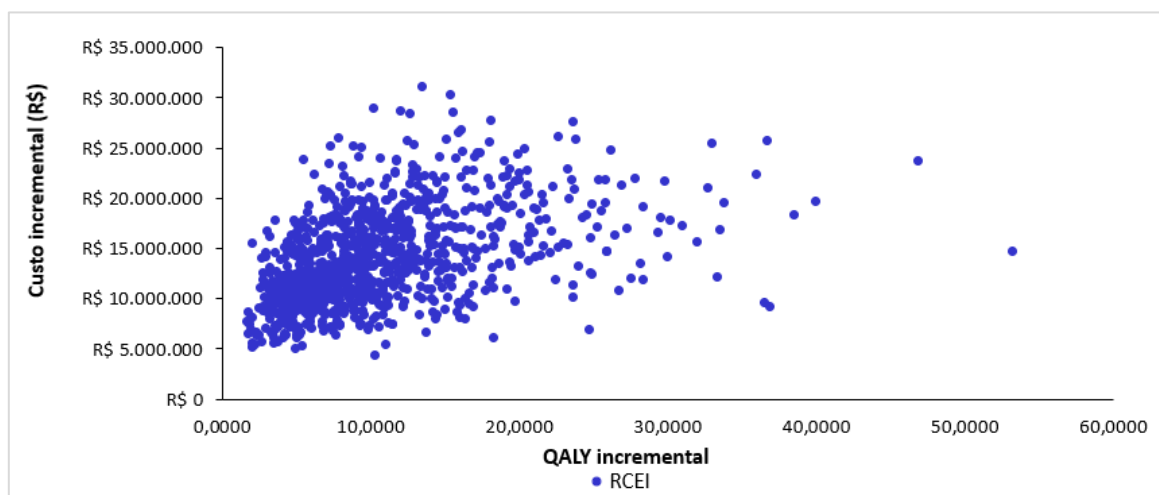


Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística pelo gráfico de dispersão da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.

7.4 Discussão

Conforme explicado no capítulo 1, a hemofilia B é uma doença ultrarrara caracterizada por deficiência do fator IX de coagulação plasmático, culminando em sangramentos (3). Em

pacientes com hemofilia B, principalmente nos casos graves, a artropatia hemofílica causada por episódios frequentes de hemartrose resulta na degeneração progressiva das articulações, como joelhos, quadris e cotovelos, o que muitas vezes requer intervenções cirúrgicas reconstrutivas (33–36). Tais episódios comprometem de forma significativa a QV dos pacientes (10), impondo elevados custos ao SUS, sobretudo em decorrência das complicações com artroplastia (1,12,13). Atualmente, o principal tratamento oferecido pelo SUS é o fator IX de coagulação plasmático, que pode ser administrado sob demanda, em resposta aos episódios hemorrágicos, ou de forma profilática, sendo essa a abordagem mais comum (1,14). No entanto, o tratamento com fator IX de coagulação plasmático exige infusões, que podem levar de 15 a 30 minutos e ser realizadas até duas vezes por semana, com ajustes de dose feitos conforme o peso (135). Além do tempo necessário para a aplicação, esse fator pode causar uma complicação relevante: o desenvolvimento de inibidores, ou seja, anticorpos neutralizantes contra o fator administrado, o que ocorre em cerca de 1% a 5% dos pacientes com hemofilia B. Mesmo com o uso profilático do fator IX plasmático no SUS, os pacientes ainda podem apresentar episódios de sangramento, que podem resultar em hemartrose e levar à degeneração progressiva das articulações, sendo a causa da artroplastia (136,137). Como discutido anteriormente, apesar do SUS disponibilizar o tratamento profilático com fator IX de coagulação plasmático para pessoas com hemofilia B, esses pacientes, especialmente os casos graves, ainda enfrentam vários desafios. Nesse contexto, o marstacimabe surge como uma alternativa de tratamento, sendo uma terapia de rebalço para o tratamento profilático da hemofilia B, oferecendo uma abordagem que simplifica o tratamento, pois não requer ajuste de dose por peso, ao contrário do fator IX de coagulação plasmático, e não há desenvolvimento de inibidores contra os fatores de coagulação. Ademais, conforme amplamente discutido na subseção 4.7, os resultados do ECNR BASIS demonstraram a significância clínica e estatística do marstacimabe na redução dos sangramentos (62).

Dito isso, foi conduzida uma ACU utilizando um modelo de Markov para analisar os custos e os efetividade em termos de QALY do marstacimabe no tratamento profilático de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX, em comparação ao tratamento profilático atual do SUS com fator IX de coagulação plasmático. Este tipo de modelagem é amplamente reconhecido na literatura, sendo que a revisão rápida de modelos econômicos confirmou que as simulações em cadeias de Markov é o padrão para avaliação de tratamentos para hemofilia B. Além disso, essa revisão contribuiu para a definição dos estados de saúde considerados no modelo, sendo de “sangramento”, “não sangramento” e “óbito” e do horizonte temporal (*lifetime* – 60 ciclos anuais). De forma complementar, a coorte

hipotética simulada seguiu rigorosamente os padrões de idade da coorte real de pacientes tratados no SUS em 2024 e a média de idade do estudo BASIS, ou seja, com uma média de 32 anos (38,62).

Os resultados da ACU mostraram que o marstacimabe gerou um ganho incremental de QALY de 9,33 e um custo adicional de R\$ 12,7 milhões em comparação ao fator IX de coagulação plasmático, resultando em um RCEI/QALY de R\$ 1,36 milhão no caso-base. Em termos clínicos, os resultados de incremento de QALY eram esperados na presente ACU, pois nos achados do estudo BASIS (62), pacientes tratados com fatores VIII e IX apresentaram mais episódios de sangramento do que aqueles tratados com marstacimabe, incluindo sangramentos articulares e em articulações-alvo. Em outras palavras, os dados sugerem que o grupo tratado com os fatores podem necessitar de cirurgia de artroplastia mais cedo do que os pacientes tratados com marstacimabe. Em relação à segurança, o regime profilático com marstacimabe demonstrou um perfil favorável. Além disso, destaca-se a posologia simplificada do marstacimabe (administração semanal), em contraste com o regime de reposição do fator IX (realizado duas vezes por semana) (15,66). Nesse sentido, uma menor frequência de administração pode favorecer a adesão ao tratamento, que pode chegar a apenas 30% em cenários de mundo real avaliando a taxa de adesão ao tratamento profilático com fatores de coagulação (18,93,94).

Pela análise da DSA, observa-se que as variáveis com maior impacto nos resultados do caso-base são a proporção de pacientes com sangramento submetidos à artroplastia na faixa etária de 31 a 50 anos, a taxa de adesão ao fator IX de coagulação plasmático e a desutilidade da artroplastia. Essas variáveis foram obtidas por meio de uma revisão rigorosa da literatura, portanto, não foram utilizados dados isolados de um único estudo para parametrizar o modelo. Sempre que possível, utilizou-se o TLC para determinar os valores médios (DP e IC95%). No entanto, é importante destacar que a hemofilia B é uma doença ultrarrara, o que torna difícil a obtenção de dados mais sólidos para as variáveis que mais impactaram o modelo, sendo que poucos estudos foram encontrados para a maioria dos parâmetros revisados no anexo 5. Vale ressaltar também que as revisões rápidas incluíram estudos de países com diferentes níveis de renda, o que indica que as estimativas utilizadas nas análises provavelmente refletem os dados esperados para a população brasileira, especialmente ao considerar os limites inferior e superior do IC. Na PSA, foi observado que o marstacimabe apresentou maior custo e efetividade incremental em comparação ao fator de coagulação IX em todas as iterações realizadas. Esses resultados reforçam a consistência dos achados do caso-base, uma vez que a RCEI se mantém alinhada ao cenário do caso-base, mesmo diante das incertezas associadas a alguns parâmetros do modelo.

Por fim, é importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que tais limitações devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Para dar transparência ao modelo desenvolvido, todos os pressupostos foram apresentados e discutidos, sendo que algumas limitações e incertezas merecem destaque. Modelos de Markov são excludentes, ou seja, o indivíduo da coorte hipotética não pode permanecer em mais de um estado de saúde simultaneamente. Além disso, foram considerados ciclos anuais, mas na prática real, certamente os indivíduos apresentam tempos heterogêneos para as mudanças entre estados de saúde. Outra limitação do modelo é que, apesar de terem sido realizadas revisões da literatura para as principais variáveis clínicas do modelo (taxas de sangramento, utilidade média, desutilidade para sangramentos e artroplastia para os estados de saúde, dentre outros), elas foram oriundas de estudos internacionais, podendo não refletir a realidade brasileira. Nesse sentido, é importante reiterar que a hemofilia B é uma doença ultrarrara, o que dificulta a obtenção de evidências exclusivas para esta população. No entanto, análises de sensibilidade foram conduzidas para a avaliação das suas influências nos resultados do caso-base.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação e objetivos

De acordo com os resultados e a discussão das evidências clínicas apresentados nos capítulos 3 e 4, o ECNR denominado BASIS (62) desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do marstacimabe vs. fatores plasmáticos VIII e IX de coagulação em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilias A e B graves sem inibidores contra os fatores VIII e IX de coagulação mostrou que, na coorte de pacientes com hemofilias A e B e no tratamento sob demanda, o marstacimabe reduziu em 92% a TAS tratados. No tratamento profilático nesta coorte de pacientes, a redução na TAS tratados foi de 35,5% em favor do marstacimabe quando comparado ao período observacional com os fatores de coagulação VIII e IX. Esses resultados de eficácia contra os sangramentos nas hemofilias foram acompanhados de um perfil adequado de segurança e preocupações relevantes em termos de EAs graves ou EAS graus 3 e 4.

Com base em tais evidências apresentadas e discutidas no PTC, foi desenvolvida uma ACU (descrita nos capítulos 6 e 7), para a compreensão das consequências clínicas e econômicas da substituição da profilaxia com fator IX de coagulação plasmático pelo marstacimabe, especificamente, para a população de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX, na perspectiva do SUS e em horizonte temporal *lifetime*. Os resultados demonstraram que o marstacimabe proporciona ganhos expressivos de efetividade em termos de QALY (+ 9,33) com incremento nos custos diretos (R\$ 12.685.050,49), ou seja, 100% das iterações permanecerem no quadrante I do plano de custo-efetividade incremental (maior efetividade e maior custo). A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas públicas na área da saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACU não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (marstacimabe), foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS e no horizonte temporal de cinco anos, para estimar as consequências orçamentárias da substituição do fator de coagulação IX pelo marstacimabe e o seu impacto no orçamento da Política de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde.

Assim, foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem VBA (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (138); porém, com a finalidade de aumentar ainda mais a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à

estrutura do CHEERS de 2022 da *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* para avaliações econômicas (99), conforme mostrado no Quadro 31.

Quadro 31. Características da análise de impacto orçamentário da incorporação do marstacimabe no tratamento profilático da hemofilia B grave em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) sem inibidores contra o fator IX de coagulação.

População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Marstacimabe
Comparadores	Fator IX de coagulação plasmático
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Custos diretos decorrentes dos cinco primeiros anos da avaliação econômica
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo dinâmico em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística
Pressupostos do modelo	Ver seção 8.5

8.2 Método

8.2.1 Estimativa dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em dados disseminados pelo Ministério da Saúde sobre o perfil dos pacientes com coagulopatias hereditárias no período de 2015 a 2024 (38–47) e os custos de tratamento e manejo da doença oriundos da ACU. Na sequência, os métodos e resultados empregados para o desenvolvimento da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados.

8.2.2 População elegível

Em linha com a pergunta de pesquisa definida previamente pelo acrônimo PICOS (apresentada e discutida no PTC) e, conseqüentemente, com a ACU, a AIO considerou pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX de coagulação e com uma média de idade de 32 anos, em linha com a idade média dos participantes do ECRN BASIS (62). Além disso, de acordo com o Ministério da Saúde, dos 2.339 pacientes com

hemofilia B registrados em 2024, 31,9% tinham entre 31 e 50 anos, 24,9% entre 19 e 30 anos, 17,1% mais de 51 anos e 10,3% tinham entre 13 e 18 anos (38).

Dito isso, a estimativa do número de pessoas elegíveis a serem tratadas anualmente no âmbito do SUS foi realizada por meio da extrapolação linear da série histórica dos pacientes com hemofilia B no Brasil, a partir dos dados disseminados pelo Ministério da Saúde nos boletins sobre as coagulopatias hereditárias no período de 2015 a 2024 (38–47). Para tanto, aplicou-se extrapolação linear utilizando a equação da reta ajustada aos dados observados no período de 2015 a 2024, estimando valores fora do intervalo original sob a suposição de tendência linear. Assim, o Quadro 32 mostra todas as variáveis utilizadas para a definição da população elegível empregada na AIO e extraídas dos boletins publicados pelo Ministério da Saúde entre 2015 e 2024, sendo elas: *i)* número de pacientes com hemofilia B; *ii)* proporção de pacientes com idade igual ou superior a 12 anos; *iii)* proporção de pacientes com hemofilia B sem inibidores e *iv)* proporção de pacientes com hemofilia B grave.

Quadro 32. Número de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação no período de 2015 a 2024, segundo os boletins de coagulopatias hereditárias publicados pelo Ministério da Saúde no período de 2015 a 2024 (38–47).

Ano	Número de pacientes com hemofilia B	Proporção de pacientes com hemofilia B ≥ 12 anos	Proporção de pacientes sem inibidores	Proporção de pacientes graves	Número de pacientes ≥ 12 anos com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX
2015	1.948	80%	98%	37%	564
2016	1.996	81%	98%	37%	591
2017	2.037	81%	98%	36%	589
2018	2.095	82%	98%	37%	633
2019	2.139	82%	95%	39%	650
2020	2.165	83%	95%	38%	651
2021	2.196	83%	95%	39%	674
2022	2.234	84%	95%	39%	691
2023	2.277	84%	94%	39%	704
2024	2.339	84%	98%	39%	746

Nota: Para estimativa de "sem inibidores" e "graves", foram desconsiderados os casos "não informados" e as proporções foram recalculadas.

Com base nessa série histórica (Quadro 32), estimou-se a população elegível considerada na AIO por meio de extrapolação linear, usando-se a função “tendência” no Microsoft

Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), cujos resultados estão mostrados na Figura 13 e Quadro 33.

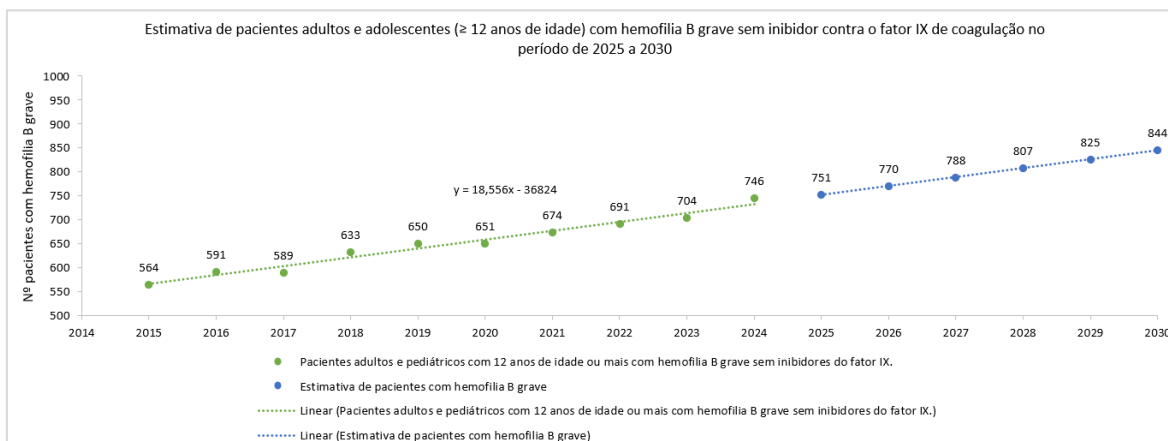


Figura 13. Representação gráfica da estimativa de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação no período de 2026 a 2030 (horizonte da análise de impacto orçamentário) a partir da série histórica das coagulopatias hereditárias publicados pelo Ministério da Saúde no período de 2015 a 2024 (38–47).

Quadro 33. Estimativa de pacientes elegíveis consideradas na análise de impacto orçamentário no período de cinco anos (2026 a 2030).

Ano	Número de pacientes adultos e pediátricos (≥ 12 anos) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX
2026	770
2027	788
2028	807
2029	825
2030	844

8.2.3 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, uma vez que, considerando-se a estrutura do Programa de Sangue e Hemoderivados sob gestão do DAET da SAES/MS, a organização da rede assistencial e o tratamento dos pacientes com hemofilias, incluindo a hemofilia B, é de responsabilidade do governo federal por meio do SUS.

8.2.4 Intervenção

A intervenção avaliada foi o marstacimabe para tratamento profilático da hemofilia B grave, na posologia prevista na bula aprovada pela ANVISA para a população elegível, ou seja, uma única dose de ataque inicial de 300mg (duas doses de 150mg/mL por injeção subcutânea) na

primeira semana de tratamento, seguida de 150mg/mL por injeção subcutânea uma vez por semana até o último ano do ciclo do modelo (66).

8.2.5 Comparador

Para o tratamento profilático da hemofilia B em pacientes sem inibidores contra o fator IX de coagulação, independentemente da idade e gravidade da doença, o SUS disponibiliza apenas o fator IX de coagulação plasmático. Como a população elegível é composta por pacientes adultos e adolescentes acima de 12 anos com hemofilia B grave sem inibidores, ou seja, população abarcada no critério de elegibilidade para tratamento profilático no SUS, o fator IX de coagulação plasmático foi escolhido como comparador na AIO, assim como na ACU. Como a quantidade de fator IX de coagulação depende do peso corporal, a AIO considerou os mesmos critérios de peso usados na ACU, explicados na subseção 6.2.4

8.2.6 Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de 2026 a 2030, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (138).

8.2.7 Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicadas pelo Ministério da Saúde (138), não foram aplicadas taxas de desconto nesta avaliação. É importante salientar que, conforme explicado na subseção 8.2.10 a seguir, a AIO considerou os custos oriundos dos cinco primeiros anos da ACU sem qualquer desconto. Ou seja, para cada ano, a AIO considerou os custos estimados para a intervenção e comparador obtidos diretamente da ACU.

8.2.8 Participação de mercado (*market share*)

O cenário atual da AIO considera a situação em que o SUS disponibiliza apenas o fator IX de coagulação plasmático para 100% da população elegível. Para o cenário proposto, foi considerado um *market share* inicial de 25% no primeiro ano com a incorporação do marstacimabe, com crescimentos anuais, chegando a 80% no quinto ano da incorporação como mostrado nos Quadro 34 e Quadro 35.

Quadro 34. Participação do mercado SUS no cenário atual (sem marstacimabe) para tratamento da população elegível.

Cenário Atual	2026	2027	2028	2029	2030
Profilaxia com fator de coagulação IX	100%	100%	100%	100%	100%
Marstacimabe	0%	0%	0%	0%	0%

Quadro 35. Participação do mercado SUS no cenário proposto (com marstacimabe) para tratamento da população elegível.

Cenário Proposto	2026	2027	2028	2029	2030
Profilaxia com fator de coagulação IX	75,0%	60,0%	45,0%	30,0%	20,0%
Marstacimabe	25,0%	40,0%	55,0%	70,0%	80,0%

8.2.9 Número de pacientes por tratamento (caso-base)

Assim, quando aplicado o *market share* definido anteriormente, tem-se o número de pacientes considerados para cada tratamento no cenário atual sem a incorporação do marstacimabe (Quadro 36) e no cenário proposto (com a incorporação do marstacimabe (Quadro 37)).

Quadro 36. Número de pacientes elegíveis por tratamento (cenário atual) da análise de impacto orçamentário.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Profilaxia com fator de coagulação IX	770	788	807	825	844
Marstacimabe	0	0	0	0	0
Total	770	788	807	825	844

Quadro 37. Número pacientes elegíveis por tratamento (cenário proposto) da análise de impacto orçamentário.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Profilaxia com fator de coagulação IX	577	473	363	248	169
Marstacimabe	192	315	444	578	675
Total	770	788	807	825	844

8.2.10 Estimativa de custos

Foram considerados exatamente (sem descontos) os custos dos cinco primeiros anos (que corresponde ao horizonte temporal desta AIO) da ACU desenvolvida e discutida nos capítulos 6 e 7. A utilização de tais custos é relevante porque inclui não apenas os custos diretos relativos à aquisição dos medicamentos anualmente, mas também todos os custos relacionados ao tratamento e manejo da doença, especialmente os custos de tratamento dos sangramentos pelo uso de fator IX de coagulação plasmático e os custos da artroplastia. A composição dos custos foi

explicada em detalhes na ACU, sendo sugerida a sua leitura para a compreensão dos componentes e fontes empregados. Nesse sentido, o Quadro 38 apresenta os custos dos primeiros 5 anos com fator IX de coagulação plasmático obtidos da ACU e que foram considerados na AIO.

Quadro 38. Custos dos primeiros cinco anos com fator IX de coagulação plasmático e marstacimabe obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.

Ano	Fator IX de coagulação plasmático	Marstacimabe
Ano 1	R\$ 297.368,01	R\$ 1.052.251,11
Ano 2	R\$ 299.711,37	R\$ 1.032.684,44
Ano 3	R\$ 301.822,59	R\$ 1.030.935,60
Ano 4	R\$ 303.763,50	R\$ 1.029.129,99
Ano 5	R\$ 305.214,41	R\$ 1.027.265,94

8.2.11 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis da AIO, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- A população elegível foi estimada a partir da série histórica das características dos pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil disseminadas pelo Ministério da Saúde no período de 2015 a 2024 (38–47). Como o modelo considerou a população de pessoas com hemofilia B grave, desconsiderou-se aqueles relatados, nos boletins, como fenótipo “não testado/não informado”.
- As coortes de pacientes são compostas em função do *market share* da intervenção e comparador e considera que os pacientes que entram no ano 1 da AIO permanecerão no mesmo tratamento até o final do horizonte temporal.
- A AIO considerou os custos simulados por braço de tratamento conforme os dados do modelo econômico, e por isso engloba, além dos custos com a aquisição dos medicamentos, aqueles relacionados ao tratamento dos sangramentos e com a realização da artroplastia.
- As DSA e PSA consideraram os mesmos limites inferiores e superiores de todos os parâmetros da ACU, visto que a AIO foi desenvolvida em uma modelagem dinâmica, além da variação, em relação ao caso base, do *market share* dos medicamentos em avaliação.

8.2.12 Análise de sensibilidade

Considerando as múltiplas variáveis da AIO, foram realizadas DSA e PSA com intuito de verificar a elasticidade das variáveis utilizadas no cálculo da população elegível total e entender o impacto de cada uma dessas variáveis no resultado da análise no cenário base. O delineamento de cada uma das análises e as variáveis utilizadas estão descritos na sequência.

8.2.12.1 Determinística

As mesmas variáveis incluídas na PSA (descrita abaixo) foram, também, consideradas na DSA utilizando-se os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou variação arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. A DSA da AIO considerou todos os parâmetros da ACU (Quadro 29) além da variação do *market share* do marstacimabe (valor de referência: 50%, mínimo: 30%; máximo: 60%). Esses resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado acompanhados de análise descritiva.

8.2.12.2 Probabilística

Realizou-se uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações), considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade. A DSA da AIO considerou todos os parâmetros da ACU (Quadro 29), além da variação do *market share* do marstacimabe (valor de referência: 25%, mínimo: 30%; máximo: 60%) com distribuição beta. Os resultados da PSA foram apresentados em gráfico de dispersão acompanhados da análise descritiva.

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Caso base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se que, no caso base, o impacto orçamentário incremental da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento da hemofilia B grave em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) sem inibidores contra o fator IX de coagulação será de R\$ 1,6 bilhão, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 39. Esse incremento é de R\$ 145,3 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 487,5 milhões no quinto ano de análise, conforme mostrado Quadro 39.

Considerando-se que o orçamento anual do Programa de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde para a “atenção aos pacientes portadores de doenças Hematológicas” em 2025 é de R\$ 1.707.000.000,00 (139), esse impacto orçamentário representa 8,5% dessa dotação orçamentária no primeiro ano da incorporação, com uma média de 18,8% no período de cinco anos, na hipótese de manutenção do orçamento de 2025 para cada um dos cinco anos do horizonte da AIO.

Quadro 39. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento profilático da hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação, em cinco anos

Ano	Caso-base		Incremental	Representatividade da AIO sobre o orçamento anual do Ministério da Saúde*
	Referência	Proposto		
2026	R\$ 228.913.630,28	R\$ 374.190.715,77	R\$ 145.277.085,50	8,5%
2027	R\$ 236.278.882,46	R\$ 467.415.998,07	R\$ 231.137.115,61	13,5%
2028	R\$ 243.543.776,60	R\$ 567.124.641,21	R\$ 323.580.864,61	19,0%
2029	R\$ 250.746.440,62	R\$ 669.882.198,00	R\$ 419.135.757,39	24,6%
2030	R\$ 257.607.557,65	R\$ 745.149.238,41	R\$ 487.541.680,77	28,6%
Total	R\$ 1.217.090.287,60	R\$ 2.823.762.791,47	R\$ 1.606.672.503,87	18,8%

* Considerando-se a manutenção do mesmo orçamento do Programa de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde previsto na lei de diretrizes orçamentárias de 2025 (R\$ 1.707.000.000,00) para o ano de 2025 (139), em todo o período da análise.

9.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que a variável que mais influenciou no resultado do caso base foi a taxa de difusão (*market share*) do marstacimabe, com uma AIO que variou de R\$ 1,8 bilhão a R\$ 2,6 bilhões no acumulado de cinco anos. As demais variáveis não apresentaram diferença expressiva em relação ao caso base, conforme mostrado na Figura 14.

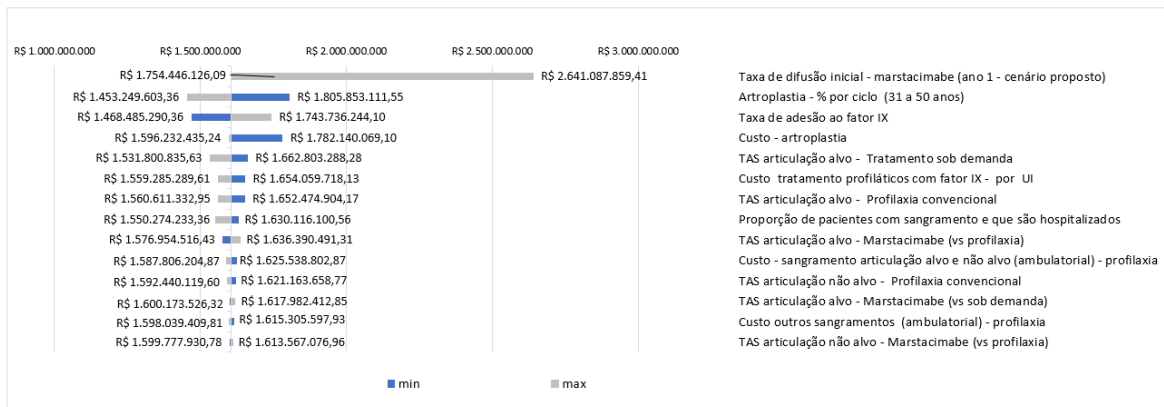


Figura 14. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do marstacimabe para o tratamento da hemofilia B grave e sem inibidor do fator IX de coagulação na perspectiva do SUS.

9.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 1.603.715.348,76 (DP: R\$ 257.296.637,26; IC95%: R\$ 1.603.714.354,56 a R\$ 1.603.716.342,96), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 1.601.177.358,40 (Q1: R\$ 1.419.049.844,29; Q3: R\$ 1.772.098.696,52; IIR: R\$ 353.048.852,23), em cinco anos. Do total das iterações, 50,7% (507/1.000) dos resultados da AIO ficaram abaixo da média (R\$ 1.603.715.348,76) e 25% (250/1.000) entre a média e o 3º quartil da AIO (R\$ 1.772.098.696,52). O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 15.

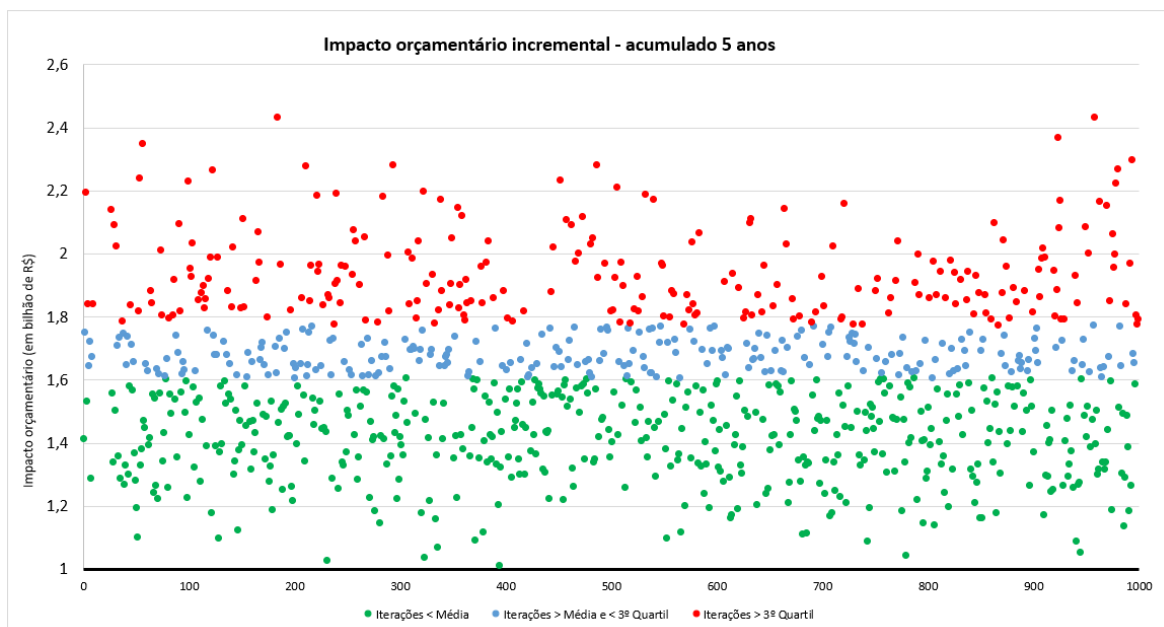


Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística pelo gráfico de dispersão do impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do marstacimabe para o tratamento da hemofilia B grave e sem inibidor do fator IX de coagulação na perspectiva do SUS.

9.4 Discussão

A AIO avaliou a incorporação do marstacimabe para o tratamento profilático dos pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação. Diferentemente da hemofilia A, em que há a oferta de fatores de coagulação VIII plasmático e recombinante para os pacientes sem inibidores e os agentes *bypass* e emicizumabe para aqueles com inibidores contra o fator VIII de coagulação, no caso da hemofilia B, o SUS disponibiliza apenas a profilaxia com o fator IX de coagulação plasmático. Como amplamente discutido neste documento, o fator IX plasmático apresenta limitações importantes que estão intrinsecamente relacionadas à necessidade de múltiplas administrações endovenosas semanais, com potencial comprometimento da adesão ao tratamento, além da maior probabilidade de desenvolvimento de inibidores (anticorpos neutralizantes contra o fator administrado) em relação ao marstacimabe. Adicionalmente, a falta de adesão medicamentosa está relacionada com maior susceptibilidade a sangramentos espontâneos em articulações e nos sistemas central e digestivo com a necessidade de atendimento em nível hospitalar e de artroplastia em função, por exemplo, dos sucessivos sangramentos ao longo do curso da doença. Nesse sentido, foi elaborada uma AIO para a implementação do marstacimabe no SUS, visto que a ACU mostrou que a incorporação do marstacimabe proporciona ganhos expressivos de QALY (+9,33) em função da redução dos casos de sangramentos e artroplastia.

A definição da população elegível é uma etapa primordial em modelos de impacto orçamentário. Nesse sentido, a população a ser tratada no horizonte temporal da AIO foi estimada com base na demanda aferida dos pacientes com hemofilia B no país a partir dos dados disseminados pelos boletins anuais sobre as coagulopatias hereditárias no período de 2015 a 2024. A partir do cálculo do número anual de pacientes adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais com hemofilia B grave (deficiência congênita de fator IX) sem inibidores do fator IX, estimou-se o número de pacientes no período de 2026 a 2030, ou seja, horizonte temporal da AIO. As coortes anuais de pacientes são construídas pela soma dos casos prevalentes do ano anterior mais os incidentes do ano, visto que a mortalidade da hemofilia B é semelhante à mortalidade da população geral estimada pelo IBGE. O fluxo de pacientes em cada coorte anual no cenário proposto com a incorporação do marstacimabe é definido pelo *market share* proposto, ou seja, 25% no ano 1 chegando a 80% no ano 5. O impacto orçamentário foi calculado pela multiplicação do número estimado de pacientes em tratamento em cada coorte anual pelos respectivos custos oriundos dos cinco primeiros anos do modelo de Markov. A AIO estimada em, aproximadamente, R\$ 1,6 bilhão em cinco anos. Na DSA, a única variável que alterou o resultado do caso base foi o *market share*, com a AIO variando entre R\$ 1,8 bilhão a R\$ 2,6 bilhões. A PSA se mostrou coerente

com o caso base com uma AIO média de R\$ 1.603.715.348,76 (IC95%: R\$ 1.603.714.354,56 a R\$ 1.603.716.342,96). No entendimento da empresa, esse recurso é factível frente ao incremento incontestado de benefícios clínicos do marstacimabe vs. o fator IX de coagulação plasmática.

Merecem destaque o alinhamento da AIO às Diretrizes do Ministério da Saúde (modelo dinâmico, horizonte de cinco anos e perspectiva do SUS), a coerência com o modelo de custo-utilidade (que embasa estruturas de custo e desfechos clínicos relevantes para a hemofilia), e a transparência na obtenção da população elegível via demanda aferida de dados disseminados pelo próprio Ministério da Saúde. O uso de custos diferenciados para desfechos de sangramento e artroplastia, que são influenciados pela adesão ou não ao tratamento, aproxima o modelo do uso real de recursos e evita superestimacões simples associadas apenas ao preço dos medicamentos. Contudo, além do *market share* para o marstacimabe estimado a partir da opinião de especialistas, a exclusão dos casos de hemofilia B sem a identificação da gravidade (leve, moderado ou grave) nos boletins das coagulopatias hereditárias do Ministério da Saúde, também pode ser considerada uma limitação da AIO.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelas evidências clínicas e econômicas sistematizadas e discutidas neste documento, pode-se concluir, em resumo, que a incorporação do marstacimabe no SUS configura uma alternativa inovadora para o tratamento profilático da hemofilia B grave em adultos e adolescentes que não apresentam inibidores contra o fator IX de coagulação. Apesar das limitações das evidências clínicas disponíveis, os dados indicam uma redução significativa nas taxas de sangramento e uma possível melhora na QV dos pacientes. A análise econômica demonstrou aumento expressivo na efetividade do marstacimabe em termos de QALY em comparação ao tratamento padrão atualmente ofertado pelo SUS, embora acompanhada de acréscimo nos custos. Esse aumento, entretanto, deve ser avaliado considerando-se os benefícios clínicos, como maior adesão ao tratamento, menor frequência de infusões e potencial redução dos custos relacionados às complicações do uso do fator IX de coagulação plasmático, especialmente, pela diminuição do número de artroplastias, uma vez que os pacientes apresentam menos episódios de sangramento articulares. Da mesma forma, o impacto orçamentário incremental estimado para cinco anos deve ser ponderado frente ao benefício clínico da redução das artroplastias, principal fator de custo associado às complicações da hemofilia B.

11 REFERÊNCIAS

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug 3;26(S6):1–158.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10040):187–97.
3. Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jan;26(1):41–8.
4. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014 Nov;12(11):1935–9.
5. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):560.
6. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. 2017 [cited 2025 Sep 27]. Resolução no 563, de 10 de novembro de 2017. Regulamenta o direito ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados a pacientes com doenças ultrarraras. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2017/res0563_12_12_2017.html
7. Smith CIE, Bergman P, Hagey DW. Estimating the number of diseases – the concept of rare, ultra-rare, and hyper-rare. *iScience*. 2022 Aug;25(8):104698.
8. ORPHANET.
<https://www.orpha.net/en/disease/detail/98879?name=Hemophilia%20B&mode=name>. 2022 [cited 2025 Jul 26]. Hemophilia B (ORPHA:98879). Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/98879?name=Hemophilia%20B&mode=name>
9. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 27]. Available from: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>
10. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456059>
11. Amin C, Sharathkumar A, Griest A. Bleeding diathesis and hemophilias. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014. p. 1045–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978070204087000070X>
12. El-Sayed AA, Bolous NS. Economic Burden of Haemophilia from a Societal Perspective: A Scoping Review. *Pharmacoecon Open*. 2025 Mar 15;9(2):179–205.
13. Burke T, Asghar S, O’Hara J, Chuang M, Sawyer EK, Li N. Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHES II real-world burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 20;16(1):521.
14. Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. *The Lancet*. 2025 Mar;405(10480):736–50.

15. Brasil. Ministério da Saúde. 2022 [cited 2025 Jul 26]. 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. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220408_portal-portaria-conjunta-no-6-2022_profilaxia-primaria_hemofilia-grave.pdf
16. Booth J, Oladapo A, Walsh S, O'Hara J, Carroll L, Garcia Diego D, et al. Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*. 2018 Sep 9;24(5).
17. Burke T, Shaikh A, Ali TM, Li N, Curtis R, Garcia Diego DA, et al. Association of factor expression levels with health-related quality of life and direct medical costs for people with haemophilia B. *J Med Econ*. 2022 Dec 31;25(1):386–92.
18. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18–30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015 Dec 30;90(S2).
19. 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.
20. SECTICS. Ministério da Saúde. Protocolo de uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 27]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/20210831_pu_emicizumabe_hemofilia.pdf
21. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de hemofilia. 2015 [cited 2025 Sep 27];1–79. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf
22. Mahlangu J. Marstacimab for the Treatment of Hemophilia A or B. *Biologics*. 2025 Jun;Volume 19:379–86.
23. Parnig C, Singh P, Pittman DD, Wright K, Leary B, Patel-Hett S, et al. Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characterization and Target-Mediated Drug Disposition Modeling of an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Antibody, PF-06741086. *J Pharm Sci*. 2018 Jul;107(7):1995–2004.
24. United States Food & Drug Administration. FDA. 2024 [cited 2025 Oct 29]. FDA approves new treatment for Hemophilia A or B: product is first non-factor and once-weekly treatment for Hemophilia B. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hemophilia-or-b>
25. European Medicines Agency(EMA). Hymravzi (marstacimab) [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/hympavzi-epar-medicine-overview_en.pdf
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa B. ANVISA. 2025 [cited 2025 Oct 29]. Hymravzi (marstacimabe): novo registro. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3693110?nomeProduto=Hymravzi>
27. Mann KG. Prothrombinase: the paradigm for membrane bound enzyme complexes; a memoir. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug 10;52(2):379–82.

28. Baugh RJ, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of Extrinsic Pathway Factor Xa Formation by Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*. 1998 Feb;273(8):4378–86.
29. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In Review. *Pediatr Rev*. 2013 Jul 1;34(7):289–95.
30. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019 Sep;104(9):1702–9.
31. van Bergen EDP, Monnikhof M, Lafeber FPJG, Schutgens REG, Mastbergen SC, van Vulpen LFD. The fear for adverse bleeding and cardiovascular events in hemophilia patients using (non-)selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review reporting on safety. *Blood Rev*. 2022 Nov;56:100987.
32. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan 6;19(1).
33. Bae JK, Kim KI, Lee SH, Yoo MC. Mid-to Long-Term Survival of Total Knee Arthroplasty in Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med*. 2020 Oct 11;9(10):3247.
34. Beckers G, Massé V, Barry J, St-Louis J, Isler M, Vendittoli PA, et al. Clinical Outcomes of Total Knee Arthroplasty in Patients Who Have Hemophilic Arthropathy: A Prospective Study. *J Arthroplasty*. 2025 Jan;40(1):102–10.
35. Chen L, Lin S, Zhou W, Ling Y, Shi Z, Ge Q, et al. Prosthesis survival situation and complications following total hip arthroplasty in hemophilic patients: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025 Jul 9;26(1):672.
36. Fenelon C, Murphy EP, Fahey EJ, Murphy RP, O’Connell NM, Queally JM. Total Knee Arthroplasty in Hemophilia: Survivorship and Outcomes—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2022 Mar;37(3):581-592.e1.
37. Rezende SM, Rodrigues SHL, Brito KNP, da Silva DLQ, Santo ML, Simões B de J, et al. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDAweb Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Dec 10;12(1):27.
38. Brasil. Ministério da Saúde. 2025 [cited 2025 Sep 27]. p. 1–25 Dados coagulopatias hereditárias 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2024.pdf>
39. Brasil. Ministério da Saúde. 2023 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2023.pdf/view>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde; 2022 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-perfil-coagulopatias-hereditarias-brasil-2022/view>
41. Brasil. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2021.pdf>
42. Brasil. Ministério da Saúde. 2020 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2020.pdf>

43. Brasil. Ministério da Saúde. 2019 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2019. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2019.pdf>
44. Brasil. Ministério da Saúde. 2018 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2018. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2018.pdf/view>
45. Brasil. Ministério da Saúde. 2017 [cited 2025 Jul 26]. Dados coagulopatias hereditárias 2017. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/publicacoes/coagulopatias/dados-coagulopatias-2017.pdf>
46. Brasil. Ministério da Saúde. 2018 [cited 2025 Jul 26]. Perfil das coagulopatias hereditárias 2016. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_2016.pdf
47. Brasil. Ministério da Saúde. 2017 [cited 2025 Jul 26]. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2015. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf
48. Brasil. Ministério da Saúde. 2015 [cited 2025 Jul 26]. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2014. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2014.pdf
49. Brasil. Ministério da Saúde. 2015 [cited 2025 Jul 26]. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2013. Available from: https://abraphem.org.br/wp-content/uploads/2023/11/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2013.pdf
50. Brasil. Ministério da Saúde. 2014 [cited 2025 Jul 26]. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2011-2012. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2012.pdf
51. Brasil. Ministério da Saúde. 2010 [cited 2025 Jul 26]. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2009-2010. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2009_2010.pdf
52. Pfizer. Estimativa da prevalência de hemofilia B no Brasil. 2025.
53. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativa da população residente no Brasil e unidades da federação [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 27]. p. 1–120. Available from: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2025/estimativa_dou_2025.pdf
54. Hatzwell AJ, Baio G, Berlin JA, Irs A, Freemantle N. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014. *BMJ Open*. 2016 Jun 30;6(6):e011666.

55. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Medical Decision Making*. 2018 Feb 19;38(2):200–11.
56. Franklin JM, Schneeweiss S. When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Dec 25;102(6):924–33.
57. Brasil. Vol. 1, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. 2016 [cited 2025 Jul 26]. Manual de diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaquetopatias.pdf
58. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. [Internet]. 2022 [cited 2025 Sep 27]. p. 1–183. Available from: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>
59. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*. 2021 Dec 14;28(1):64.
60. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2333–6.
61. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE, et al. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Sep;16(9):1722–31.
62. Matino D, Palladino A, Taylor CT, Hwang E, Raje S, Nayak S, et al. Marstacimab Prophylaxis in Hemophilia A/B Without Inhibitors: Results from the Phase 3 BASIS Trial. *Blood Journal*. 2025 Jul 3;
63. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015 Jul 4;50(4):326–36.
64. Maroney SA, Mast AE. New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Jun;13:S200–7.
65. Matino D, Acharya S, Palladino A, Hwang E, McDonald R, Taylor CT, et al. Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):285–285.
66. Pfizer Brasil Ltda. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2025 [cited 2025 Sep 28]. p. 1–31 Hymvapzi® (marstacimabe) [Bula do profissional]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
67. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Ministério da Saúde. 2021;124.
68. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. 2021;98.
69. Brasil Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Revisão Sistemática com Meta-análise em Rede 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 27]. p. 1–177. Available from:

https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2023/Consulta/Diretriz_Revisao_Sistematica_com_Meta-analise_em_rede.pdf

70. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chinchester (UK): John Wiley and Sons; 2019.
71. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
72. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
73. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, Briel M, Mustafa R, Izcovich A, et al. GRADE guidance 36: updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2023 Jun;158:70–83.
74. COMET INITIATIVE. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
75. PCORI. Disponível em: <https://www.pcori.org/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
76. Srivastava A, Mahlangu J, Pipe SW. Guidelines for management of hemophilia—why, what, and how? *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 May;9(4):102879.
77. Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, Awodu O, Boban A, Cuker A, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024 Sep;22(9):2629–52.
78. Benemei S, Boni L, Castaman G. Outcome measures in hemophilia: current and future perspectives. *Expert Rev Hematol*. 2024 Jul;17(7):329–40.
79. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*. 2011 Dec 9;20(10):1727–36.
80. Krabbe P, Weijnen T. Guidelines for analysing and reporting EQ-5D outcomes. In: *The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2003. p. 7–19.
81. Mackensen S v., Gringeri A. Development and Pilot testing of a Disease-Specific Quality of Life Questionnaire for Adult Patients with Haemophilia (Haem-A-QoL). *Blood*. 2004 Nov 16;104(11):2214–2214.
82. Pollak E, Muhlan H, Von Mackensen S, Bullinger M. The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia*. 2006 Jul 23;12(4):384–92.
83. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom B -M., Bradley CS, Mclimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006 Sep 15;12(5):518–25.
84. Skinner MW, Chai-Adisaksotha C, Curtis R, Frick N, Nichol M, Noone D, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018 Dec 27;4(1):58.

85. U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute(NCI). 2024 [cited 2025 Oct 29]. CTCAE and Adverse Event Reporting. Available from: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events#ctcae>
86. 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.
87. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
88. Murad MH, Verbeek J, Schwingshackl L, Filippini T, Vinceti M, Akl EA, et al. GRADE GUIDANCE 38: Updated guidance for rating up certainty of evidence due to a dose-response gradient. *J Clin Epidemiol*. 2023 Dec;164:45–53.
89. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher’s exact test. *Restor Dent Endod* [Internet]. 20170330th ed. 2017;42(2):152–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503482>
90. Pfizer Inc. Pfizer data on file. Interim full clinical study report: protocol B7841005. Pfizer Inc. 2024.
91. Pfizer Inc. ClinicalTrials.gov. 2024 [cited 2024 Sep 10]. p. 1 Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants With Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>
92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Institute for Health and Care Excellence. 2025 [cited 2025 Jul 26]. Marstacimab for treating severe haemophilia A or B in people 12 years and over without anti-factor antibodies: technology appraisal guidance. Reference number: TA1073. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA1073/chapter/1-Recommendations>
93. Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, Wessler MJ. Adherence to clotting factors among persons with hemophilia A or B. *Hematology*. 2015 Apr 7;20(3):148–53.
94. Guedes VG, Corrente JE, Farrugia A, Thomas S, Wachholz PA, de Oliveira Vidal EI. Comparing objective and self-reported measures of adherence in haemophilia. *Haemophilia*. 2019 Sep 19;25(5):821–30.
95. Scottish Medicines Consortium (SMC). Scottish Medicines Consortium. 2025 [cited 2025 Jul 26]. Marstacimab (Hypavzi): SMC2759. Pfizer Ltd. Nutrition and blood. . Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/marstacimab-hypavzi-full-smc2759/>
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2025 [cited 2025 Jul 26]. [A25-17] Marstacimab (haemophilia B) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Cologne: IQWiG, 2025. Available from: Disponível em: <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-17.html>
97. Haute Autorité de Santé (HAS). Haute Autorité de Santé (HAS). 2025 [cited 2025 Jul 26]. Décision n°2025.0072/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d’accès précoce de la spécialité HYMPAVZI (marstacimab). HAS – Avis et décisions. Publié le 14 mars 2025. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3597506/en/decision-n2025-0072/dc/sem-du-6-mars-2025-du-college-de-

la-haute-autorite-de-sante-portant-refus-d-acces-precoce-de-la-specialite-hympavzi-marstacimab

98. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2a ed. Brasília; 2014 [cited 2025 Sep 30]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf/view
99. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health*. 2022 Jan;25(1):3–9.
100. Schaffer AL, Dobbins TA, Pearson SA. Interrupted time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models: a guide for evaluating large-scale health interventions. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2021 Dec 22;21(1):58. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01235-8>
101. Pereira da Veiga C, Pereira da Veiga CR, Giroto FM, Marconatto DAB, Su Z. Implementation of the ARIMA model for prediction of economic variables: evidence from the health sector in Brazil. *Humanit Soc Sci Commun* [Internet]. 2024 Aug 22;11(1):1068. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01235-8>
102. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IMMUNINE® - FATOR IX DE COAGULAÇÃO (bula).
103. Pochopien M, Tytuła A, Toumi M, Falk A, Martone N, Hakimi Z, et al. Cost-Effectiveness of Recombinant Factor IX Fc Prophylaxis and Recombinant Factor IX On-Demand Treatment in Patients with Haemophilia B Without Inhibitors. *Adv Ther*. 2024 Jun 23;41(6):2307–23.
104. Liu G, Xin Q, Chen Z, Li L, Chen T, Wu R. Cost-effectiveness Analysis of Prophylaxis Versus On-demand Treatment for Children With Hemophilia B Without Inhibitors in China. *Clin Ther*. 2021 Sep;43(9):1536–46.
105. Tice JA, Walton S, Herce-Hagiwara B, Fahim SM, Moradi A, Sarker J, et al. Gene therapy for hemophilia B and an update on gene therapy for hemophilia A: effectiveness and value. Evidence Report: Institute for Clinical and Economic Review. 2022;18553.
106. Bolous NS, Chen Y, Wang H, Davidoff AM, Devidas M, Jacobs TW, et al. The cost-effectiveness of gene therapy for severe hemophilia B: a microsimulation study from the United States perspective. *Blood*. 2021 Nov 4;138(18):1677–90.
107. Zhou Y, Li Z, Liu G, Chen Z, Yao W, Li G, et al. Cost-effectiveness Analysis of Prophylaxis Versus On-demand Treatment for Children With Moderate or Severe Hemophilia A in China. *Clin Ther*. 2024 Dec;46(12):1010–5.
108. Meier N, Fuchs H, Galactionova K, Hermans C, Pletscher M, Schwenkglens M. Cost-Effectiveness Analysis of Etranacogene Dezaparavec Versus Extended Half-Life Prophylaxis for Moderate-to-Severe Haemophilia B in Germany. *Pharmacocon Open* [Internet]. 2024 May 23;8(3):373–87. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s41669-024-00480-z>
109. Park YS, Hwang TJ, Park SK, Choi EJ, Park JA, Baek HJ, et al. Characteristics and Treatment Patterns of Patients with Haemophilia B Receiving Recombinant Coagulation Factor IX. *J Clin Med*. 2025 Jun 26;14(13):4555.

110. Chhabra A, Spurden D, Fogarty PF, Tortella BJ, Rubinstein E, Harris S, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2020 Apr;31(3):186–92.
111. Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia*. 2020 May 3;26(3):529–35.
112. Coppola A, Rivolta GF, Quintavalle G, Matichecchia A, Riccardi F, Rossi R, et al. Six-Year, Real-World Use of Prophylaxis with Recombinant Factor IX–Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Persons with Hemophilia B: A Single-Center Retrospective–Prospective Study. *J Clin Med*. 2024 Mar 6;13(5):1518.
113. Shapiro AD, Kulkarni R, Ragni M V., Chambost H, Mahlangu J, Oldenburg J, et al. Post hoc longitudinal assessment of the efficacy and safety of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *Blood Adv*. 2023 Jul 11;7(13):3049–57.
114. 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*. 2018 Dec 2;16(1):84.
115. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009 Jul 23;114(4):779–84.
116. Chen CF, Yu YB, Tsai SW, Chiu JW, Hsiao LT, Gau JP, et al. Total knee replacement for patients with severe hemophilic arthropathy in Taiwan: A nationwide population-based retrospective study. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2022 Feb 7;85(2):228–32.
117. Lin WY, Wang JD, Tsan YT, Chan WC, Tong KM, Chang ST, et al. Comparison of Total Joint Replacement Rate Between Patients With Hemophilia A and Patients With Hemophilia B: A Population-Based and Retrospective Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018 Dec 13;24(9_suppl):163S-170S.
118. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpén LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, Hooimeijer L, Ypma PF, Nieuwenhuizen L, Coppens M, Schols SEM, Leebeek FWG, Smit C, Driessens MH, le Cessie S, van Balen EC, Rosendaal FR, van der Bom JG, Gouw SC. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost*. 2021 Mar;19(3):645-653.
119. Alam AU, Karkhaneh M, Attia T, Wu C, Sun HL. All-cause mortality and causes of death in persons with haemophilia: A systematic review and meta-analysis. *Haemophilia*. 2021 Nov;27(6):897-910. .
120. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
121. Batt K, Boggio L, Neff A, Buckner TW, Wang M, Quon D, et al. Patient-reported outcomes and joint status across subgroups of <sc>US</sc> adults with hemophilia with varying characteristics: Results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study. *Eur J Haematol*. 2018 Apr 2;100(S1):14–24.

122. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler CM, Clark DB, et al. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers—Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *Eur J Haematol*. 2018 Jun 11;100(6):592–602.
123. 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 Jun;Volume 13:941–57.
124. Curtis R, Manco-Johnson M, Konkle BA, Kulkarni R, Wu J, Baker JR, et al. Comorbidities, Health-Related Quality of Life, Health-care Utilization in Older Persons with Hemophilia—Hematology Utilization Group Study Part VII (HUGS VII). *J Blood Med*. 2022 May;Volume 13:229–41.
125. O’Donovan M, Quinn E, Johnston K, Singleton E, Benson J, O’Mahony B, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein in severe hemophilia B: Patient-reported outcomes and health-related quality of life. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Oct;5(7):e12602.
126. Kihlberg K, Baghaei F, Bruzelius M, Funding E, Andre Holme P, Lassila R, et al. No difference in quality of life between persons with severe haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2023 Jul 15;29(4):987–96.
127. Wan C, Li H, Zhang Y, Wang Q, Huang Y, Guan T, et al. Assessing the health-state utility values of rare disease-hemophilia B using EQ-5D-5L: a study based on the Chinese population. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Aug 7;20(1):407.
128. Noone D, O’Mahony B, van Dijk JP, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18–35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia*. 2013 Jan 23;19(1):44–50.
129. Pattanaprteep O, Chuansumrit A, Kongsakon R. Cost-Utility Analysis of Home-Based Care for Treatment of Thai Hemophilia A and B. *Value Health Reg Issues*. 2014 May;3:73–8.
130. Shih MY, Wang JD, Yin JD, Tsan YT, Chan WC. Differences in Major Bleeding Events Between Patients With Severe Hemophilia A and Hemophilia B: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019 Jan 1;25.
131. Brasil/Ministério da Saúde. VIGITEL BRASIL 2006-2023: morbidade referida e autoavaliação de saúde: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de morbidade referida e autoavali [Internet]. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis; 2025. 1–57 p. Available from: vigitel-2006-2023-morbidade-referida.pdf
132. Ministerio da Saúde-Brasil/Conitec. Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19 [Internet]. Brasília; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210630_relatorio_634_vacinas_covid-19_final.pdf
133. Ministério da Saúde/Conitec. Vacina vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante) em gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os 6 meses de idade. [Internet]. Brasília; 2025. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-975-vacina-vsr>

134. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022.
135. Mahlangu J, Luis Lamas J, Cristobal Morales J, Malan DR, Teeter J, Charnigo RJ, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol*. 2023 Jan 11;200(2):240–8.
136. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct 9;72(4):553–62.
137. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020 Jan 9;106(1):123–9.
138. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [cited 2025 Sep 30]. p. 1–71. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view
139. Secretaria de Orçamento Federal/Brasil. Orçamentos da União Exercício Financeiro [2025]: Lei Orçamentária [15121]. VOLUME II: CONSOLIDAÇÃO DOS PROGRAMAS DE GOVERNO [Internet]. Brasília; 2025. p. 189. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2025/lei/Anexo/LEI15121-VOLUME II.pdf
140. Wagner B, Cleland K. Using autoregressive integrated moving average models for time series analysis of observational data. *BMJ* [Internet]. 2023 Dec 20;p2739. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.p2739>
141. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-Utility Analysis of Primary Prophylaxis versus Treatment On-Demand for Individuals with Severe Haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759–74.
142. O’Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Econ Rev* [Internet]. 2018 Dec 16;8(1):1. Available from: <https://healthconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-018-0185-7>
143. Peral C, De Lossada Juste A, Lwoff N, Espinoza-Cámac N, Casado MÁ, Burke T, et al. Economic and Humanistic Burden of Moderate and Severe Hemophilia A and B in Spain: Real-World Evidence Insights from the CHES II Study. *J Health Econ Outcomes Res*. 2024 May 6;11(1).
144. 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 Jan 21;25(1):92–100.

ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E MOTIVOS DE EXCLUSÃO

Quadro 40. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Acharya et al., (2023) (1)	Marstacimab, an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor, in Participants with Hemophilia A or B, with and without Inhibitors: An Integrated Analysis of Safety	<u>Tipo de publicação</u> Abstract/pôster
Mahlangu et al., (2023) (2)	Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results	<u>População</u> Não diferencia resultados de hemofilia A vs. B
Mahlangu et al., (2022) (3)	A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia	<u>População</u> Não diferencia resultados de hemofilia A vs. B
Matino et al., (2023) (4)	Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial	<u>Tipo de publicação</u> Abstract/pôster

Referências dos estudos excluídos

1. Acharya, S. et al. Marstacimab, an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor, in Participants with Hemophilia A or B, with and without Inhibitors: An Integrated Analysis of Safety. *Blood* 2023;142 (Supplement 1): 3980. doi: 10.1182/blood-2023-174682
2. Mahlangu, J. N. et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol* 2023 Jan;200(2):229-239. doi: 10.1111/bjh.18420
3. Mahlangu, J. N. et al. Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe haemophilia: Phase II study results. *Br J Haematol* 2023 Jan;200(2):240-248. doi: 10.1111/bjh.18495
4. Matino, D. et al. Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 285. doi: 10.1182/blood-2023-181263

ANEXO 2. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA, POR MEIO DO INSTRUMENTO ROBINS-I

Quadro 41. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando o desfecho de TAS avaliados pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	TAS sob demanda	Comentário	TAS profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de <i>wash-out</i> entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	TAS sob demanda	Comentário	TAS profilaxia	Comentário
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico	Crítico		
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo		
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à	Não	

Domínios	Questões de sinalização	TAS sob demanda	Comentário	TAS profilaxia	Comentário
	baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?		seleção dos participantes		Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	TAS sob demanda	Comentário	TAS profilaxia	Comentário
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Resultados apresentados apenas para 7 dos 8 pacientes, sem explicação para exclusão do paciente da análise	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Não		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	

Domínios	Questões de sinalização	TAS sob demanda	Comentário	TAS profilaxia	Comentário
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Provavelmente sim		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5.5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não, mas não levando a um viés substancial		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Provavelmente sim		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Moderado		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses

Domínios	Questões de sinalização	TAS sob demanda	Comentário	TAS profilaxia	Comentário
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	e o comparador por apenas 6 meses
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Não	Análise de subgrupo por tipo de hemofilia não está descrita no protocolo	Não	Análise de subgrupo por tipo de hemofilia não está descrita no protocolo
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco viés	Sério		Sério	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1; 5; 6 e 7	Crítico	Domínio 1; 6 e 7

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial

Quadro 42. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos incidência de sangramentos articulares pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento articulares sob demanda	Comentário	Sangramento articulares profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento articulares sob demanda	Comentário	Sangramento articulares profilaxia	Comentário
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo		
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento articulares sob demanda	Comentário	Sangramento articulares profilaxia	Comentário
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento articulares sob demanda	Comentário	Sangramento articulares profilaxia	Comentário
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicavel		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento articulares sob demanda	Comentário	Sangramento articulares profilaxia	Comentário
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim		Sim	
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento articulares sob demanda	Comentário	Sangramento articulares profilaxia	Comentário
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo	Baixo		
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 43. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos incidência de sangramentos espontâneos pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento espontâneo sob demanda	Comentário	Sangramento espontâneo profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento espontâneo sob demanda	Comentário	Sangramento espontâneo profilaxia	Comentário
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	ter afetado a intervenção
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento espontâneo sob demanda	Comentário	Sangramento espontâneo profilaxia	Comentário
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à	Sim	Sem potenciais vieses detectados

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento espontâneo sob demanda	Comentário	Sangramento espontâneo profilaxia	Comentário
	efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)		desvios das intervenções pretendidas		quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento espontâneo sob demanda	Comentário	Sangramento espontâneo profilaxia	Comentário
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5.5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento espontâneo sob demanda	Comentário	Sangramento espontâneo profilaxia	Comentário
	para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?				
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim		Sim	
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 44. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos incidência de sangramentos em articulações alvos pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento em articulações alvos sob demanda	Comentário	Sangramento articulações alvos profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento em articulações alvos sob demanda	Comentário	Sangramento articulações alvos profilaxia	Comentário
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo		
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento em articulações alvos sob demanda	Comentário	Sangramento articulações alvos profilaxia	Comentário
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento em articulações alvos sob demanda	Comentário	Sangramento articulações alvos profilaxia	Comentário
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicavel		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento em articulações alvos sob demanda	Comentário	Sangramento articulações alvos profilaxia	Comentário
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim		Sim	
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Sangramento em articulações alvos sob demanda	Comentário	Sangramento articulações alvos profilaxia	Comentário
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	dos resultados reportados
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 45. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos score de HJHS pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Score de HJHS sob demanda	Comentário	Score de HJHS totais profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de HJHS sob demanda	Comentário	Escore de HJHS totais profilaxia	Comentário
	1.4. O uso de controlos negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controlos negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de HJHS sob demanda	Comentário	Escore de HJHS totais profilaxia	Comentário
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de HJHS sob demanda	Comentário	Escore de HJHS totais profilaxia	Comentário
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de HJHS sob demanda	Comentário	Escore de HJHS totais profilaxia	Comentário
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo

Domínios	Questões de sinalização	Escore de HJHS sob demanda	Comentário	Escore de HJHS totais profilaxia	Comentário
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 46. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos escore de Haem-A-QoL pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o	Não	Não tem um período de Wash-out entre o

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável	período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não aplicável	período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
	1.8 O uso de controlos negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicavel		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim		Sim	
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haem-A-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haem-A-QoL profilaxia	Comentário
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 47. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos escore de Haemo-QoL pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haemo-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haemo-QoL profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haemo-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haemo-QoL profilaxia	Comentário
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haemo-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haemo-QoL profilaxia	Comentário
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4. A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)		Sim	
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim	Sim		
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não	Não		

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haemo-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haemo-QoL profilaxia	Comentário
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haemo-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haemo-QoL profilaxia	Comentário
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período

Domínios	Questões de sinalização	Escore de Haemo-QoL sob demanda	Comentário	Escore de Haemo-QoL profilaxia	Comentário
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 48. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos score de EQ-5D-5L pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Escore de EQ-5D-5L sob demanda	Comentário	Escore de EQ-5D-5L totais profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de EQ-5D-5L sob demanda	Comentário	Escore de EQ-5D-5L totais profilaxia	Comentário
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo		
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de EQ-5D-5L sob demanda	Comentário	Escore de EQ-5D-5L totais profilaxia	Comentário
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de EQ-5D-5L sob demanda	Comentário	Escore de EQ-5D-5L totais profilaxia	Comentário
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de EQ-5D-5L sob demanda	Comentário	Escore de EQ-5D-5L totais profilaxia	Comentário
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim		Sim	
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Escore de EQ-5D-5L sob demanda	Comentário	Escore de EQ-5D-5L totais profilaxia	Comentário
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 49. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos eventos adversos pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos sob demanda	Comentário	Eventos adversos profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de <i>wash-out</i> entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos sob demanda	Comentário	Eventos adversos profilaxia	Comentário
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo		

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos sob demanda	Comentário	Eventos adversos profilaxia	Comentário
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das intervenções pretendidas
	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim		Sim	
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos sob demanda	Comentário	Eventos adversos profilaxia	Comentário
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos sob demanda	Comentário	Eventos adversos profilaxia	Comentário
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim		Sim	
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos sob demanda	Comentário	Eventos adversos profilaxia	Comentário
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 50. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos de eventos adversos emergentes do tratamento pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos emergentes do tratamento sob demanda	Comentário	Eventos adversos emergentes do tratamento profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	

	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável	experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não aplicável	experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	

Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo			
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das

	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim	das intervenções pretendidas	Sim	intervenções pretendidas
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	

	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5.5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo

	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 51. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos de eventos adversos emergentes do tratamento pelo estudo BASIS (62). *Clique ou toque aqui para inserir o texto.*

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos que levaram a descontinuação sob demanda	Comentário	Evento adversos que levaram a descontinuação profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o	Não	Não tem um período de Wash-

	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável	período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não aplicável	out entre o período observacional e o período experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.9 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	

	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	
Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim	
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável	
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não	
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não	
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios

	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim	intervenção pretendidas	Sim	das intervenções pretendidas
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	

	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5,5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo

	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial.

Quadro 52. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos de eventos adversos emergentes do tratamento pelo estudo BASIS (62).

Domínios	Questões de sinalização	Eventos adversos graves sob demanda	Comentário	Efeitos adversos graves profilaxia	Comentário
Viés devido ao confundimento	Questões relacionadas ao confundimento apenas no baseline	não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período	Não	Não tem um período de Wash-out entre o período observacional e o período
	1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário?	Não aplicável		Não aplicável	

	1.2 Se S/OS/WN para 1.1: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável	experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção	Não aplicável	experimental, desta forma o efeito do comparador pode ter afetado a intervenção
	1.3 Se Y/PY/WN para 1.1: Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ter sido afetadas pela intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.4. O uso de controles negativos, viés quantitativo análise ou outras considerações sugerem confusão grave não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo?	sim		sim	
	1.5 Os autores usaram um método de análise que foi apropriado para controlar a variação no tempo, bem como a confusão na linha de base?	Não		Não	
	1.6 Se Y/PY for 1,1: Os autores controlaram todos os importantes fatores de confusão de linha de base e variáveis no tempo para os quais isso foi necessário?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.7 Se Y/PY/WN para 1.2: Os fatores de confusão que foram controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 Se N/PN/NI para 1.1: Os autores controlaram os fatores variáveis de tempo ou outras variáveis medidas após o início da intervenção?	Não aplicável		Não aplicável	
	1.8 O uso de controles negativos ou outras considerações do site sugerem uma confusão séria e não mensurada?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Crítico		Crítico	

Viés na classificação das intervenções	2.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à classificação das intervenções		
	2.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	Sim		Sim			
	2.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	Não		Não			
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo			
Viés na seleção dos participantes	3.1. A seleção dos participantes para o grupo de intervenção ou para o grupo de comparação se baseou em eventos ou medições que ocorreram após o início do acompanhamento?	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes	Não	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos participantes		
	3.2. Se S/PS para 2.1: Os participantes foram incluídos no grupo de comparação até que preenchessem a definição da intervenção (ou vice-versa)?	Não aplicável		Não aplicável			
	3.3. Se N/PN para 2.1: Todas as informações usadas para classificar os grupos de intervenção e de comparação foram registradas no momento ou antes do início das intervenções?	Não		Não			
	3.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do resultado ou do risco do resultado?	Não		Não			
	3.5. Se N/PN para 2.1 e S/N/PN/NI 2.4: O status da intervenção foi classificado corretamente para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim			
	Julgamento do risco de viés	Baixo				Baixo	
	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.5)		Sim		Sem potenciais vieses detectados quanto à desvios das	Sim

	4.1 O estudo foi realizado em um contexto experimental?	Sim	intervenções pretendidas	Sim	das intervenções pretendidas
	4.2 Se Y/PY para 4.1: Os participantes se desviaram da intervenção pretendida como resultado dos processos de recrutamento e envolvimento deles no estudo?	Não		Não	
	4.3. Se S/PS para 4.1: A equipe do estudo prejudicou, consciente ou inconscientemente, a implementação das intervenções pretendidas?	Não		Não	
	4.4. Se S/PS/NI para 4.2 ou 4.3: É provável que esses desvios da intervenção pretendida tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.5. Foi usada uma análise adequada para estimar o efeito da designação para a intervenção?	Não		Não	
	O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção? (Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.6 a 4.8)	Não		Não	
	4.6 Todos ou quase todos os participantes aderiram à estratégia de intervenção designada?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.7 Se N/PN/NI, vá para 4.1: É provável que os desvios do protocolo tenham afetado o resultado?	Não aplicável		Não aplicável	
	4.8 Se S/PS para 4.2: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito por protocolo especificado, levando em conta os desvios de protocolo especificados?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés devido a dados faltantes	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à dados faltantes
	5.2 Havia dados completos sobre o resultado disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	

	5.3 Havia dados completos sobre variáveis de confusão importantes disponíveis para todos ou quase todos os participantes?	Sim		Sim	
	5.4 Se N/PN/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3: O resultado é baseado em uma análise completa do caso?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.5 Se S/PS/NI para 5.4: A exclusão da análise devido à falta de dados (na intervenção, nos fatores de confusão ou no resultado) provavelmente estava relacionada ao valor real do resultado?	Não informado		Não aplicável	
	5.6 Se S/PS/NI for 5.5: é provável que a relação entre o resultado e a ausência de dados seja explicada pelas variáveis do modelo de análise?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.7 Se N/PN, vá para 5.4: A análise foi baseada na imputação de valores ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.8 Se S/PS para 5.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “ausentes completamente ao acaso” (MCAR)?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.9 Se S/PS para 5.8: A imputação foi realizada adequadamente?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.10 Se N/PN/NI para 5.7: Foi usado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	5.11 Se PN/N/NI para 5.1, 5.2 ou 5.3 E (Y/PY/NI para 5.5 OU (Y/PY para 5.8 E WN/SN/NI para 5.9) OU WN/SN/NI para 5.10): Há evidências de que o resultado não foi influenciado por dados ausentes?	Não aplicável		Não aplicável	
	Julgamento do risco de viés	Baixo		Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	6.1 A medição ou determinação do resultado poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo	Sim	Intervenção foi administrada e analisada pelo

	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses	Sim	período de 12 meses e o comparador por apenas 6 meses
	6.3 Se S/PS/NI para 6.2: A avaliação do resultado poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não		Não	
	Julgamento do risco de viés	Sério		Sério	
Viés na seleção dos resultados reportados	7.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção dos resultados reportados
	7.2 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	Não		Não	
	7.3 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	Não		Não	
	7.4 Subgrupos diferentes?	Não		Não	
	Julgamento do risco viés	Baixo		Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Crítico	Domínio 1 e 6	Crítico	Domínio 1 e 6

Legenda: N: Não; NI: Não informado; S: sim; PN: Provavelmente não; PS: possivelmente sim; WN: Não, mas não levando a um viés substancial

ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE

Quadro 53. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação entre marstacimabe e fator de coagulação IX na população-alvo com hemofilia B grave

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)#	Efeitos absolutos potenciais	
							Intervenção	Controle		risco com fator de coagulação IX	Diferença de risco com marstacimabe
TAS- grupo profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença de TAS de -2,81 (IC95% -5,42 a -0,20)				
TAS- grupo sob-demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Não grave	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe foi superior ao tratamento com fator de coagulação IX com uma razão de 0,080 (IC95% 0,057–0,113), representando uma redução relativa estimada de 92% na incidência de sangramentos articulares				
Incidência de sangramentos articulares coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença de sangramentos de -1,55 (IC95% -3,73 a 0,62)				
Incidência de sangramentos articulares coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Não grave	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe foi superior ao tratamento com fator de coagulação IX com uma razão de 0,083 (IC95% 0,057 a 0,119), p<0,0001, representando uma redução relativa estimada de 91,7% na incidência de sangramentos articulares				
Incidência de sangramentos espontâneos coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença de sangramentos de -2,11 (IC95% -4,26 a 0,03)				
Incidência de sangramentos espontâneos coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Não grave	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe foi superior ao tratamento com fator de coagulação IX com uma razão de 0,075 (IC95% 0,053 a 0,107), p<0,0001, representando uma redução relativa estimada de 92,5% na incidência de sangramentos articulares				

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)#	Efeitos absolutos potenciais	
							Intervenção	Controle		risco com fator de coagulação IX	Diferença de risco com marstacimabe
Incidência de sangramentos em articulações alvos coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe não atingiu as margens de não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença de -0,87 (IC95% -2,42 a 0,69)				
Incidência de sangramentos em articulações alvos coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Não grave	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe foi superior ao tratamento com fator de coagulação IX com uma razão de 0,076 (IC95% 0,048 a 0,119), p<0,0001, representando uma redução relativa estimada de 92,4% na incidência de sangramentos articulares				
Incidência de sangramentos totais (tratados e não tratados) alvos coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma superioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença de sangramentos de -2,91 (IC95% -5,66 a -0,17) P = 0,0374				
Incidência de sangramentos totais (tratados e não tratados) coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Não grave	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe foi superior ao tratamento com fator de coagulação IX com uma razão de 0,148 (IC95% 0,111 a 0,198), p<0,0001, representando uma redução relativa estimada de 85,2% na incidência de sangramentos articulares				
Mudança no escore de HJHS coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de -2,0 (IC95% -4,3 a 0,3), com um tamanho de efeito de 0,11				
Mudança no escore de HJHS coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe não apresentou diferença estatística em relação ao tratamento com fator IX, com uma diferença média de -2,8 (IC95% -7,6 a 2,1) e um tamanho de efeito de 0,17				
Mudança no escore total de Haem-A-QoL coorte profilaxia											
63 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de -2,8 (IC95% -6,6 a 1,0), com um tamanho de efeito de 0,17				
Mudança no escore total de Haem-A-QoL coorte sob demanda											

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)#	Efeitos absolutos potenciais	
							Intervenção	Controle		risco com fator de coagulação IX	Diferença de risco com marstacimabe
31 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe não apresentou diferença estatística em relação ao tratamento com fator IX, com uma diferença média de -2,2 (IC95% -6,7 a 2,3), com tamanho de efeito de 0,14				
Mudança no escore do domínio de saúde física do Haem-A-QoL coorte profilaxia											
63 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de -2.2 (IC95% -9.1 a 4.6), com um tamanho de efeito de 0,08				
Mudança no escore do domínio saúde física do Haem-A-QoL coorte sob demanda											
31 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe não apresentou diferença estatística em relação ao tratamento com fator IX, com uma diferença média de -10,7 (IC95% -24,0 a 2,6), com um tamanho de efeito de 0.53				
Mudança no escore total de Haemo-QoL coorte profilaxia											
20 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe não atingiu as margens de não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de -6,5 (IC95% -15,12 a 2,2), com um tamanho de efeito de 0.58				
Mudança no escore do domínio saúde física do Haemo-QoL coorte profilaxia											
20 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe não atingiu as margens de não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de 18,7 (IC95% -35,7 a 5,4), com um tamanho de efeito de 0,78				
Mudança no escore de EQ-5D-5L coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de 0,0223 (IC95% -0,0432 a 0,0877), com um tamanho de efeito de 0,12				
Mudança no escore de EQ-5D-5L coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe não apresentou diferença estatística em relação ao tratamento com fator IX, com uma diferença média de 0,0139 (IC95% -0,0645 a 0,0923), com um tamanho de efeito de 0,08				
Mudança no escore de EQ-EVA L coorte profilaxia											
83 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	Marstacimabe apresentou uma não-inferioridade vs. o tratamento com fator IX com uma diferença média de 0,6 (IC95% -4,0 a 5,1), com um tamanho de efeito de 0,03				

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)#	Efeitos absolutos potenciais	
							Intervenção	Controle		risco com fator de coagulação IX	Diferença de risco com marstacimabe
Mudança no escore de EQ-EVA coorte sob demanda											
33 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	Marstacimabe não apresentou diferença estatística em relação ao tratamento com fator IX, com uma diferença média de 3.4 (IC95% -5,0 a 11,8), com um tamanho de efeito de 0,08				
EAs gerais coorte profilaxia											
91 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	62/83 (74,7%)	20/91 (22%)	RR: 0,29; IC95%: 0,19 a 0,44; p < 0,001	742 por 1000	527 mais por 1000
EAs coorte gerais sob demanda											
37 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	12/33 (36,4)	9/37 (24,3)	RR: 0,66; IC95%: 0,32 a 1,38; p = 0,4032	243 por 1000	119 mais por 1.000
EAET coorte profilaxia											
91 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕○○ Baixa	36/83 (43,4%)	4/91 (4,4%)	RR: 0,10; IC95%: 0,03 a 0,27; p < 0,0001	44 por 1.000	105 mais por 1.000
EAET coorte sob demanda											
37 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	9/33 (27,3%)	3/37 (8,1%)	RR: 0,29; IC95%: 0,08 a 1,00; p = 0,070	81 por 1.000	195 mais por 1000
EAs de graus 3 e 4 coorte profilaxia											
91 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Não grave	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	7/83 (8,4%)	2/91 (2,2%)	RR: 0,26; IC95%: 0,05 a	22 por 1.000	62 mais por 1.000

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)#	Efeitos absolutos potenciais	
							Intervenção	Controle		risco com fator de coagulação IX	Diferença de risco com marstacimabe
									1,21; p = 0,1304		
EAs de graus 3 e 4 coorte sob demanda											
37 (1 estudo)	Muito grave ^a	Não aplicável ^b	Grave ^d	Grave ^c	Não grave	⊕○○○ Muito baixa	0/33 (0%)	1/37 (2,7%)	-	-	-

Legenda: * expresso em diferença; **expresso em razão de TAS; EAETs: eventos adversos emergentes do tratamento; EAG: eventos adversos gerais; EAS: eventos adversos severo; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haemo-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Children; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; IC: intervalo de confiança; PGIC-H: Patient Global Impression of Change–Hemophilia; RR: risco relativo; TAS: Taxa anualizada de sangramentos.

a. O estudo de Matino et al. (2025) (62) apresentou crítico risco de viés, reduzindo assim a qualidade da evidência.

b. O domínio de inconsistência não foi aplicado devido a inclusão de apenas um estudo na análise

c. O intervalo de confiança teve uma grande amplitude.

d. Subgrupo sob demanda representava pacientes não severos, os quais não atendem totalmente a população do estudo.

ANEXO 4. PROJEÇÃO DOS DADOS

Conceito

O modelo ARIMA (100,101,140) é uma técnica de modelagem de séries temporais que combina três componentes: *AutoRegressive*, ou autorregressivo (AR), *Integrated*, ou Integrado (I) e média móvel (MA), sendo representado pela notação ARIMA(p, d, q). O componente AR utiliza dependências lineares entre valores passados, o componente I representa a diferenciação da série para torná-la estacionária, e o componente MA modela o erro como uma combinação linear de erros passados. Na notação ARIMA(p, d, q), o parâmetro (**p**) corresponde à quantidade de termos autorregressivos, indicando o número de observações anteriores empregadas na previsão dos valores atuais da série. O parâmetro (**d**) refere-se ao número de diferenciações aplicadas à série original com o objetivo de torná-la estacionária, eliminando tendências ou variações sazonais. Estacionariedade em séries temporais significa que média, variância e autocorrelação permanecem constantes ao longo do tempo, resultando em um comportamento estável sem tendências ou sazonalidades persistentes. Por fim, (**q**) designa o número de termos de média móvel, que representam a relação entre o valor atual e os erros de previsão verificados em períodos anteriores. Por exemplo, um modelo ARIMA(0,1,0) representa uma série diferenciada uma vez, sem componentes autorregressivos nem de média móvel, enquanto um ARIMA(1,1,0) inclui um termo autorregressivo e um ARIMA(0,0,1) inclui apenas um termo de média móvel. A escolha dos parâmetros é feita com base na análise dos dados e em critérios estatísticos, buscando o melhor ajuste para a série temporal (100,101,140).

Com base nos dados de 2013 a 2024, o método ARIMA foi utilizado para projetar o número de pacientes com hemofilia B grave e o consumo total do fator IX de coagulação plasmático nos pacientes graves para os 60 ciclos do modelo de Markov, abrangendo o período entre 2025 e 2085. A partir dos dados de consumo total e do número de pacientes, foi possível calcular o consumo per capita projetado.

Método

A análise das séries temporais referentes ao número anual de pacientes com hemofilia B grave e ao consumo anual do fenótipo grave de fator IX de coagulação plasmático (UI) foi conduzida utilizando *software* R na versão 4.5.1 (2025-05-18), juntamente com o R Studio na versão 2025.09.1+401 (2025.09.1+401 "Cucumberleaf Sunflower"), com o auxílio dos pacotes estatísticos "forecast" e "tseries". Inicialmente, os dados anuais de 2013 a 2024 foram organizados em séries

temporais univariadas com frequência anual. Para identificar o modelo mais adequado à estrutura dos dados, foi empregada a função de seleção automática de modelos do pacote “forecast”, que avalia diferentes combinações de parâmetros autorregressivos, de diferenciação e de média móvel, com base em critérios de informação como AIC e BIC, além do diagnóstico dos resíduos. Após a sugestão automática, também foram considerados modelos alternativos, ajustando manualmente diferentes configurações para comparar desempenho e estabilidade dos parâmetros estimados. Para cada modelo ajustado, foi realizado o teste de Ljung-Box, a fim de verificar a presença de autocorrelação nos resíduos, além da análise gráfica dos resíduos para avaliar a adequação do ajuste e a ausência de padrões sistemáticos. A escolha do modelo final considerou a combinação de menor valor dos critérios de informação (AIC e BIC), ausência de autocorrelação significativa nos resíduos (um valor de p do teste de Ljung-Box superior a 0,05), estabilidade dos parâmetros e ausência de mensagens de aviso sobre problemas de convergência. Todo o processo foi realizado de forma transparente e reproduzível, garantindo a robustez das inferências estatísticas.

Resultados sem ajustes

Para o número de pacientes com hemofilia B grave, o modelo selecionado foi o ARIMA(1,1,0) com “drift”, que apresentou os menores valores de AIC (32,86) e BIC (34,05), além de parâmetros estáveis ($ar1 = 0,8974$; “drift” = 15,787; $\sigma^2 = 0,7804$) e resíduos sem autocorrelação significativa (estatística de Ljung-Box = 9,62; $p = 0,47$). O coeficiente autorregressivo ($ar1$) indica forte dependência do valor observado no ano anterior, refletindo persistência e tendência na série temporal, enquanto o termo de “drift” representa o crescimento médio anual do número de pacientes, estimando-se um acréscimo de aproximadamente 15,8 pacientes por ano.

Para o consumo total do fenótipo grave de fator IX plasmático, o modelo selecionado foi o ARIMA(0,1,0) com “drift”, com valores de AIC = 378,66 e BIC = 379,45, parâmetros estáveis (“drift” = 5.562.832; erro padrão do “drift” = 1.816.072; $\sigma^2 = 3,989 \times 10^{13}$) e resíduos sem autocorrelação significativa (estatística de Ljung-Box = 9,84; $p = 0,45$). O termo de drift indica um crescimento médio anual do consumo de aproximadamente 5,56 milhões de UI por ano. Ambos os modelos foram considerados robustos para projeções futuras e análises epidemiológicas, garantindo confiabilidade aos resultados obtidos. Os resultados estão disponíveis no Quadro 54 e nas Figura 16 e Figura 17.

Quadro 54. Número observado (2013-2024) e projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) do padrão do consumo total do fator IX de coagulação plasmático, de pacientes com hemofilia B grave sem e com inibidores e do consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático.

Ano	Consumo total observado do fator IX pela população com hemofilia B grave	Pacientes com hemofilia B grave observados sem inibidores	Consumo per capita observado do fator IX pela população com hemofilia B grave
2013	40.424.750	581	69.578
2014	47.494.050	591	80.362
2015	55.169.500	625	88.271
2016	62.324.250	644	96.777
2017	55.760.000	560	99.571
2018	62.005.000	604	102.657
2019	69.706.750	649	107.406
2020	70.493.750	674	104.590
2021	75.288.800	749	100.519
2022	76.259.500	792	96.287
2023	82.162.600	813	101.061
2024	101.615.900	843	120.541
Ano	Consumo total estimado do fator IX pela população com hemofilia B grave	Pacientes com hemofilia B grave projetados com inibidores	Consumo per capita observado do fator IX pela população com hemofilia B grave
2025	107.178.732	1.003	106.839
2026	112.741.564	1.017	110.799
2027	118.304.395	1.031	114.633
2028	123.867.227	1.045	118.346
2029	129.430.059	1.059	121.943
2030	134.992.891	1.073	125.428
2031	140.555.723	1.087	128.808
2032	146.118.555	1.100	132.086
2033	151.681.386	1.114	135.266
2034	157.244.218	1.128	138.354
2035	162.807.050	1.142	141.353
2036	168.369.882	1.156	144.266
2037	173.932.714	1.169	147.098
2038	179.495.545	1.183	149.852
2039	185.058.377	1.197	152.530
2040	190.621.209	1.211	155.137
2041	196.184.041	1.224	157.675

2042	201.746.873	1.238	160.147
2043	207.309.705	1.252	162.555
2044	212.872.536	1.266	164.902
2045	218.435.368	1.279	167.190
2046	223.998.200	1.293	169.422
2047	229.561.032	1.307	171.600
2048	235.123.864	1.320	173.726
2049	240.686.695	1.334	175.801
2050	246.249.527	1.347	177.827
2051	251.812.359	1.361	179.807
2052	257.375.191	1.374	181.742
2053	262.938.023	1.388	183.633
2054	268.500.855	1.401	185.482
2055	274.063.686	1.415	187.290
2056	279.626.518	1.428	189.059
2057	285.189.350	1.442	190.790
2058	290.752.182	1.455	192.485
2059	296.315.014	1.469	194.143
2060	301.877.845	1.482	195.768
2061	307.440.677	1.496	197.359
2062	313.003.509	1.509	198.918
2063	318.566.341	1.522	200.445
2064	324.129.173	1.536	201.943
2065	329.692.005	1.549	203.410
2066	335.254.836	1.563	204.850
2067	340.817.668	1.576	206.261
2068	346.380.500	1.589	207.646
2069	351.943.332	1.602	209.004
2070	357.506.164	1.616	210.337
2071	363.068.995	1.629	211.646
2072	368.631.827	1.642	212.930
2073	374.194.659	1.655	214.191
2074	379.757.491	1.669	215.430
2075	385.320.323	1.682	216.646
2076	390.883.155	1.695	217.841
2077	396.445.986	1.708	219.015
2078	402.008.818	1.721	220.169
2079	407.571.650	1.735	221.302

2080	413.134.482	1.748	222.417
2081	418.697.314	1.761	223.512
2082	424.260.145	1.774	224.590
2083	429.822.977	1.787	225.649
2084	435.385.809	1.800	226.691
2085	440.948.641	1.813	227.716

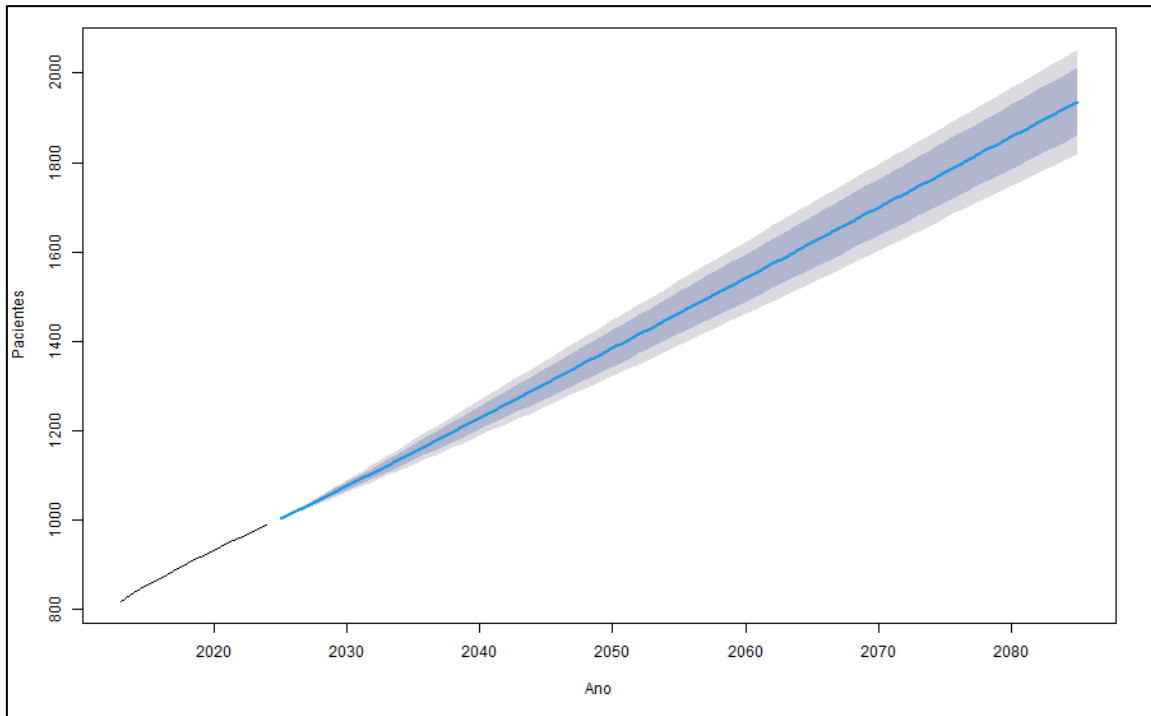


Figura 16. Número observado (2013-2024) e projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) de pacientes com hemofilia B grave com e inibidores.

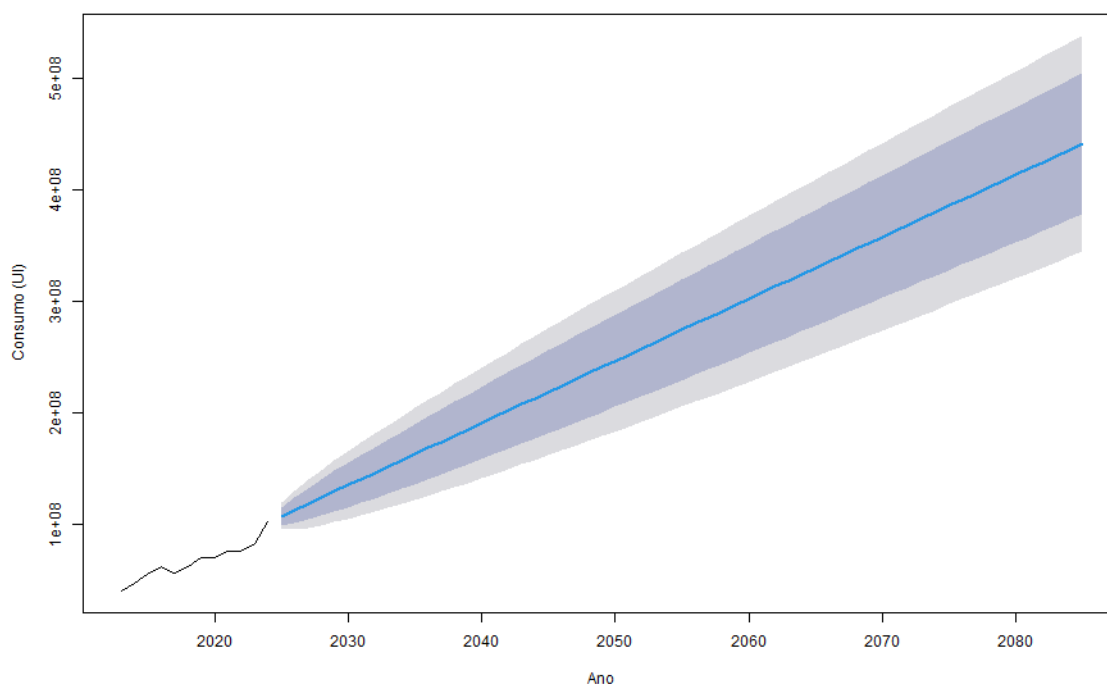


Figura 17. Número observado (2013-2024) e projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) do padrão do consumo total do fator IX de coagulação plasmático.

Resultados com ajustes

Para estimar a população ajustada ao longo dos anos (2025-2085), aplicou-se sucessivamente descontos percentuais de pacientes com inibidores e óbitos. A taxa reduz os pacientes com inibidores: começa em 2,4% em 2025, sobe para 4,32% em 2028 e, a partir de 2029, fixa-se em 5%. Esse desconto é realizado diretamente sobre o total de pacientes projetados para o ano, resultando em uma população ajustada sem os pacientes com inibidores. Em seguida, sobre essa população ajustada sem inibidores, aplica-se o desconto da mortalidade anual de 5% do IBGE, refletindo a expectativa de morte por qualquer causa. Por fim, o resultado é arredondado para o número inteiro mais próximo, já que se trata de contagem de indivíduos. Dessa forma, a Equação 2 utilizada para cada ano é:

$$\text{População Final} = \text{ARRED}((\text{Pacientes Projetados} \times (-\% \text{ com inibidores}/100)) \times 0,95; 0)$$

Equação 2. Desconto para ajustes do consumo per capita na população projetada.

Nesse processo, calcula-se a taxa de redução de pacientes com inibidores em relação ao percentual correspondente definido para cada ano. Esse método assegura que a projeção considere tanto os efeitos dos inibidores quanto a mortalidade na população estimada. No Quadro

55 é possível verificar os resultados da projetados e ajustados anualmente, sem os pacientes com inibidores e considerando o desconto da mortalidade por qualquer causa.

Quadro 55. Número projetado pelo modelo de ARIMA (2025-2085) do padrão do consumo total do fator IX de coagulação plasmático, de pacientes com hemofilia B grave sem inibidores e do consumo per capita do fator IX de coagulação plasmático.

Ano	Consumo total estimado do fator IX pela população com hemofilia B grave	Pacientes com hemofilia B grave estimados sem inibidores	Consumo per capita observado do fator IX pela população com hemofilia B grave
2025	107.178.732	930	115.246
2026	112.741.564	937	120.322
2027	118.304.395	944	125.322
2028	123.867.227	951	130.249
2029	129.430.059	958	135.104
2030	134.992.891	971	139.025
2031	140.555.723	985	142.696
2032	146.118.555	998	146.411
2033	151.681.386	1.012	149.883
2034	157.244.218	1.026	153.259
2035	162.807.050	1.039	156.696
2036	168.369.882	1.053	159.895
2037	173.932.714	1.067	163.011
2038	179.495.545	1.081	166.046
2039	185.058.377	1.095	169.003
2040	190.621.209	1.109	171.886
2041	196.184.041	1.123	174.696
2042	201.746.873	1.137	177.438
2043	207.309.705	1.151	180.113
2044	212.872.536	1.165	182.723
2045	218.435.368	1.179	185.272
2046	223.998.200	1.193	187.760
2047	229.561.032	1.207	190.191
2048	235.123.864	1.221	192.567
2049	240.686.695	1.236	194.730
2050	246.249.527	1.250	197.000
2051	251.812.359	1.264	199.219
2052	257.375.191	1.278	201.389
2053	262.938.023	1.292	203.512
2054	268.500.855	1.306	205.590
2055	274.063.686	1.321	207.467
2056	279.626.518	1.335	209.458
2057	285.189.350	1.349	211.408

2058	290.752.182	1.363	213.318
2059	296.315.014	1.377	215.189
2060	301.877.845	1.392	216.866
2061	307.440.677	1.406	218.663
2062	313.003.509	1.420	220.425
2063	318.566.341	1.434	222.152
2064	324.129.173	1.449	223.692
2065	329.692.005	1.463	225.353
2066	335.254.836	1.477	226.984
2067	340.817.668	1.491	228.583
2068	346.380.500	1.505	230.153
2069	351.943.332	1.520	231.542
2070	357.506.164	1.534	233.055
2071	363.068.995	1.548	234.541
2072	368.631.827	1.562	236.000
2073	374.194.659	1.577	237.283
2074	379.757.491	1.591	238.691
2075	385.320.323	1.605	240.075
2076	390.883.155	1.619	241.435
2077	396.445.986	1.634	242.623
2078	402.008.818	1.648	243.937
2079	407.571.650	1.662	245.230
2080	413.134.482	1.676	246.500
2081	418.697.314	1.691	247.603
2082	424.260.145	1.705	248.833
2083	429.822.977	1.719	250.042
2084	435.385.809	1.733	251.232
2085	440.948.641	1.748	252.259

Limitações

Apesar da robustez do método, ambos os modelos apresentam limitações importantes. A série temporal utilizada é relativamente curta (apenas 12 anos), o que pode restringir a capacidade dos modelos de capturar padrões mais complexos ou mudanças estruturais de longo prazo. Além disso, os modelos ARIMA assumem que os padrões observados no passado se manterão no futuro, não incorporando fatores externos, como uma menor adesão ao tratamento ou uso acima de 40UI por Kg por parte dos pacientes com hemofilia B grave. Por fim, projeções realizadas com base em séries curtas e modelos univariados devem ser interpretadas com cautela, especialmente para horizontes de tempo muito longos, devido à crescente incerteza associada às estimativas.

ANEXO 5. REVISÕES RÁPIDAS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise dos dados

As revisões rápidas, realizadas de maneira sistemática por um único revisor, têm por objetivo responder de maneira mais assertiva aos aspectos epidemiológicos da hemofilia B grave sem inibidores do fator IX e fundamentar a construção dos modelos econômicos, reduzindo assim, o nível de incerteza dos dados. Para essas revisões, foram realizadas buscas por evidências primárias ou secundárias na base de dados PubMed e busca manual (lista de referências dos estudos incluídos na fase 2 de leitura completa). Além disso, quando necessário para a revisão rápida e de acordo com a pergunta de pesquisa, outras bases foram utilizadas para ampliar o número de artigos identificados, sendo Embase (Via Elsevier) ou LILACAS (BVS) para estudos brasileiros. Sempre que possível, foram priorizados os dados de origem nacional. Na ausência de dados nacionais, foi realizada uma síntese dos dados primários incluídos em cada tópico da revisão rápida.

Foram realizadas revisões rápidas visando identificar: modelos econômicos aplicados à avaliação de pacientes com hemofilia B; níveis de adesão ao tratamento com fator IX de coagulação plasmático; custos associados à hemofilia no Brasil; utilidades e desutilidades relativas aos estados de saúde considerados nos modelos; proporção de pacientes com hemofilia que necessitam de artroplastia; e a parcela de pacientes que requerem hospitalização após episódios de sangramento.

Sempre que possível, foram conduzidas meta-análises de proporção ponderada (braço único). Essas análises consideraram os dados de estudos primários (p.e., coortes, caso-controle) e foram conduzidas utilizando-se, tanto métodos de efeito fixo quanto randômico (modelo final adotado foi aquele com menor heterogeneidade entre estudos). Os resultados foram relatados como taxas (%) com um IC95%. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com o índice de inconsistência relativa - I^2 (valores de $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$ indicam heterogeneidade alta e significativa). As análises foram realizadas no R na versão 4.1.0 (2021-05-18), R Studio (versão 2025.5.1.513, Mariposa Orchid, RStudio, PBC) com o pacote “meta: General Package for Meta-Analysis” na versão 8.2.0. Além disso, quando os dados estavam disponíveis, foram estimadas médias combinadas. As médias combinadas foram estimadas com base no TLC. Inicialmente, foi calculada a média aritmética das médias individuais dos estudos. Em seguida, foi estimado o DP dessas médias, e o erro padrão foi obtido pela divisão do DP pela raiz quadrada do número de estudos. Por fim, o IC95% foi calculado como: média $\pm 1,96 \times$ erro padrão. Todavia, nem sempre os dados estavam disponíveis para a realização de uma meta-análise ou médias combinadas. Assim, nestes casos, os dados foram sintetizados de forma descritiva ou narrativa com quadros e figuras.

Revisão 1. Modelos econômicos de hemofilia B

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida sobre modelos de custo-efetividade para hemofilia A e B, estabeleceu-se a pergunta de pesquisa estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 56. Quais modelos de custo-efetividade e custo-utilidade são utilizados para avaliar intervenções para tratamento de hemofilia A e B?

Quadro 56. POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]) para revisão de modelos econômicos para hemofilia A e B.

P – População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A e B
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfecho Primário: <ul style="list-style-type: none">Estrutura dos modelos
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos econômicos análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 16 de abril de 2025 na base Medline (Via Pubmed). A estratégia de busca detalhada pode ser consultada no Quadro 57. Também foi realizada busca manual nas referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura completa) da revisão rápida. Foi priorizado a inclusão de estudos econômicos com análises de custo-efetividade e custo-utilidade que avaliavam apenas pacientes com hemofilia B; contudo, por se tratar de uma condição ultrarrara e dada a escassez de evidências, foram incluídos estudos com pacientes com hemofilia A e B e com hemofilia B. Os estudos incluídos deviam reportar os detalhes do modelo utilizado para a análise realizada.

Quadro 57. Estratégias de busca para responder à pergunta de pesquisa sobre modelos econômicos para hemofilia A e B.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 16 de abril de 2025	Resultados
MEDLINE (via pubmed)	#1 Cost-Effectiveness Analysis [MeSH] OR Cost-Effectiveness [TIAB]	181
	#2 "Hemophilia B"[MeSH] OR "Hemophilia A"[MeSH terms] OR "haemophilia A"[TIAB] OR "hemophilia A"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB] OR "Factor 8 Deficiency"[TIAB]	
	#1 AND #2	
Total		181

Seleção dos estudos

Os registros obtidos na base de dados MEDLINE (Via Pubmed) foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71) cujos detalhes estão mostrados na sequência. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (86). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 181 registros, os quais foram avaliados pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 177 registros foram excluídos. Dos quatro textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, todos foram incluídos (Quadro 58). Ao final, seis estudos foram incluídos na revisão rápida, quatro por meio das bases de dados e dois por meio de buscas manuais nas referências dos estudos incluídos na fase 2 (Figura 18). Os estudos incluídos foram conduzidos entre 2002 e 2024, sendo dois realizados na China (104,107), um no Reino Unido (105), um na Itália (103), um na Alemanha (108) e um nos EUA. A maioria dos modelos econômicos utilizou modelagem do tipo cadeia de Markov (n = 4) (103–105,107), aplicados à população com hemofilia B sem inibidores (n = 3) (103–105,108), comparando o tratamento com fator de coagulação IX sob demanda vs. o tratamento profilático (n = 3) (103,104,141). Dentre os estados de saúde incluídos nos modelos, os mais frequentes foram “sangramentos”, “cirurgias articulares” e “óbitos” (103–108).

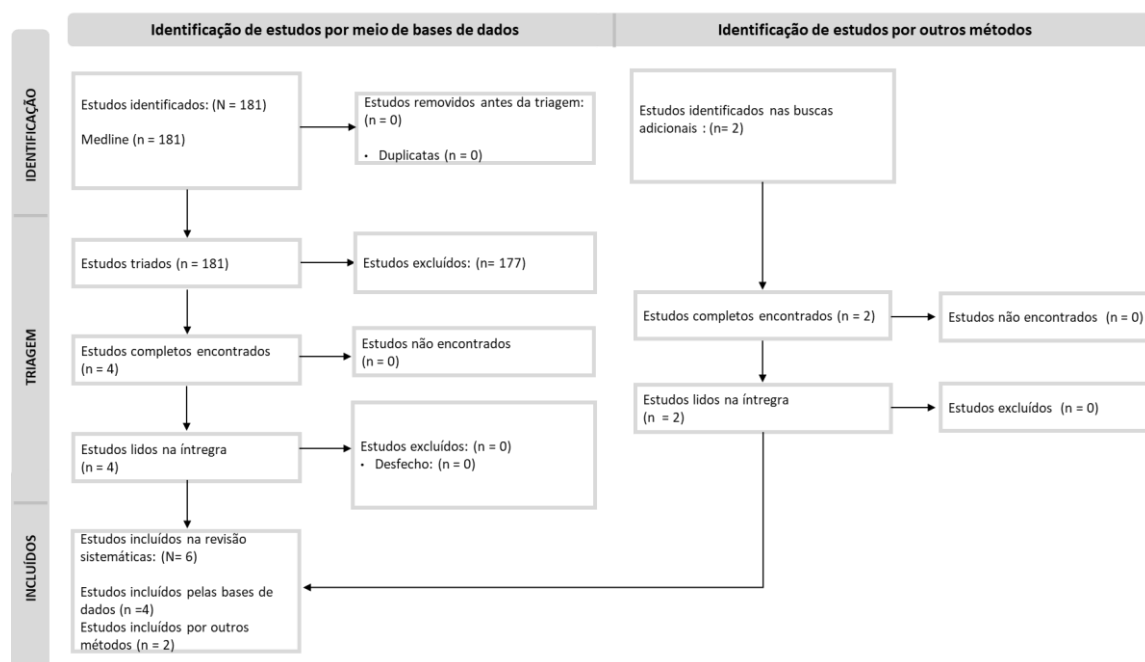


Figura 18. Fluxograma da seleção dos estudos sobre modelos econômicos para hemofilia A e B.

Quadro 58. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre modelos econômicos para hemofilia A e B.

Autor, ano	País	População Alvo	Tipo de modelo	Intervenções e comparadores	Estados de saúde
Pochopien <i>et al.</i> (2024) (103)	Itália	Pacientes com hemofilia B sem inibidores	Markov	Profilaxia com proteína de fusão do fator IX Fc vs. sob demanda com proteína de fusão do fator IX Fc	Sangramento, qualquer sangramento, óbito
Liu <i>et al.</i> , (2021) (104)	China	Crianças com hemofilia B sem inibidores	Markov	Fator de coagulação IX em profilaxia vs. Fator de coagulação IX sob demanda	Sangramento não articular, sangramento articular, lesão articular, deformidade articular
Tice <i>et al.</i> , (2024) (105)	Reino Unido	Adultos com hemofilia B sem inibidores	Markov	Etranacogene dezaparvovec vs. profilaxia com fator IX	Artropatia, cirurgia articular, óbito
Bolous <i>et al.</i> , (2021)(106)	Estados Unidos	Pacientes com hemofilia B grave	Microsimulação	Terapia genética de fator IX vs. substituição de fator IX sob demanda e profilaxia primária de fator IX, usando produtos fator IX padrão ou de meia-vida estendida	Vivo, terapia genética, sangramento maior sangramento menor, cirurgia de substituição total da articulação, lesão articular e óbito
Zhou <i>et al.</i> , (2023) (107)	China	Pacientes com hemofilia B moderada a grave	Markov	Proteína de fusão do fator IX Fc vs. fator IX recombinante	Vivo, cirurgia, óbito
Meier <i>et al.</i> (2024) (108)	Alemanha	Pacientes com hemofilia B moderada a grave	Microsimulação	Etranacogene dezaparvovec vs. profilaxia com fator IX	Sangramento, hospitalização, artropatia e óbito

Revisão 2. Adesão ao tratamento com fator IX em pacientes com hemofilia B

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de proporção hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B durante episódios de sangramentos, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 59. Qual a proporção de pacientes com hemofilia A e B que apresentam adesão ao tratamento aos fatores de coagulação plasmático XIII e IX?

Quadro 59. POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]) sobre proporção de adesão ao tratamento com fator IX em indivíduos com hemofilia A e B.

P – População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A e B
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfecho Primário:</u> <ul style="list-style-type: none">• Taxa/proporção de adesão ao tratamento com fatores de coagulação plasmático
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; estudo transversal)

Fontes de informações, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 21 de setembro de 2025 nas bases Medline (Via Pubmed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 60. Também foi realizada busca manual nas referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura completa) da revisão rápida.

Os estudos primários foram priorizados na busca e na triagem. Por se tratar de uma condição ultrarrara, foram incluídos estudos primários que reportassem dados de adesão aos fatores de coagulação plasmático VIII e IX para pacientes com hemofilia A e B, respectivamente, ou hemofilia B, independente do fenótipo ou se tinha inibidores ou não. Contudo, mesmo sendo uma doença ultrarrara, sempre que viável e mediante a disponibilidade de evidências, foram priorizados os estudos que avaliaram a adesão ao fator plasmático IX de pacientes exclusivamente com hemofilia B grave sem inibidores.

Quadro 60. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a proporção de pacientes com hemofilia A e B que apresentam adesão ao tratamento com fatores de coagulação plasmático.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 21 de setembro de 2025	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	#1 "adherence"[TIA] OR "treatment adherence and compliance"[MeSH Terms]	
	#2 "factor ix"[TIAB] OR "factor 9"[TIAB] OR "FIX"[TIAB] OR "factor viii"[TIAB] OR "factor 8"[TIAB] OR "FVIII"[TIAB]	
	#3 "Hemophilia B"[MeSH terms] OR "haemophilia B"[TIAB] OR "hemophilia B"[TIAB] OR "factor IX deficiency"[TIAB] OR "F9 deficiency"[TIAB] OR "Hemophilia A"[MeSH terms] OR "haemophilia A"[TIAB] OR "hemophilia A"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB] OR "Factor 8 Deficiency"[TIAB]	197
	#1 AND #2 AND #3	
Total		197

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71) cujos detalhes estão mostrados na sequência. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (86). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 197 registros, os quais foram avaliados na triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante essa triagem inicial, 188 registros foram excluídos. Dos 9 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), avaliados quanto à elegibilidade, 4 foram excluídos. Ao final, cinco estudos foram incluídos na revisão rápida (Figura 19). Quatro desses estudos avaliaram apenas adultos com hemofilia B grave, e um avaliou crianças e adultos com hemofilia B (Quadro 61). Os estudos, conduzidos em diferentes países [Coreia do Sul (109), Inglaterra (110), Austrália (111), Itália (112) e Estados Unidos (113)], variaram quanto ao delineamento (transversal ou coorte) e quanto ao tipo de regime terapêutico avaliado (profilaxia exclusiva ou combinação entre profilaxia e tratamento sob demanda).

No que se refere às doses profiláticas de fator IX, observaram-se valores médios ou medianos que oscilaram entre 47,0 UI/kg por semana e 90,8 UI/kg por semana grave (109–113). Todos os estudos incluíram, predominantemente, pacientes com hemofilia B grave (109–113). As comorbidades foram pouco reportadas, com exceção do estudo de Young-Shil Park *et al.*, (2025) (109), que identificou a presença de artropatia e infecções virais (HIV e HBV). A idade média dos participantes também variou entre os estudos, situando-se entre 28 e 40 anos, o que indica amostras compostas principalmente por adultos jovens (109–113).

Os estudos apresentaram proporções de adesão ao tratamento profilático com fator IX variando de 62,0% a 96,2% (109–113). Para fins de modelagem, calculou-se a média simples dessas proporções, resultando em uma adesão média de 73,67% (IC95%: 61,5 a 86,0), com desvio padrão de 14,71. Esse valor representa a estimativa média da adesão dos pacientes com hemofilia B ao tratamento com fator IX de coagulação.

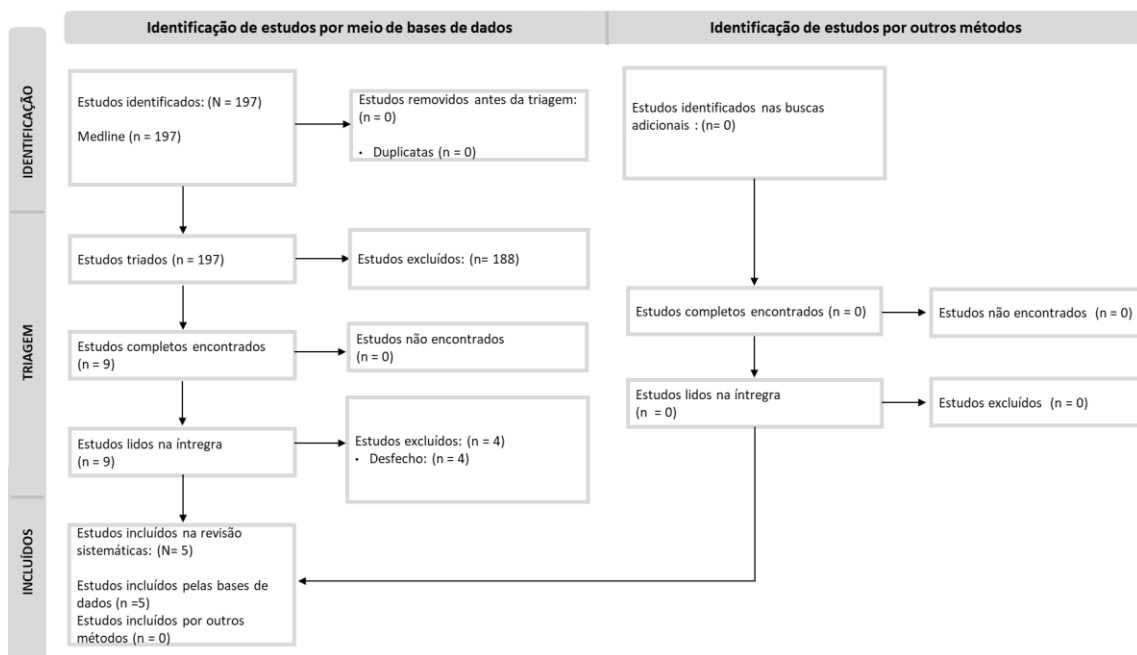


Figura 19. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a adesão aos fatores de coagulação em pacientes diagnosticados com hemofilias

Quadro 61. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre proporção de pacientes com hemofilia B que apresentam adesão ao tratamento com fator IX.

Estudo	Desenho de estudo	País	Regime de tratamento, n (%)	Dose Profilática (UI/Kg/Semana), DP ou IIQ	Comorbidades	Tipo de hemofilia	Idade	Adesão ao tratamento com fator IX % (n; N)
Young-Shil Park <i>et al.</i> , (2025)(109)	Transversal multicêntrico	República da Coreia	Profilaxia, 47(36,15)/ Sob demanda 83(63,85)	86,26 (DP:26,84)	Artropatia, HIV, HBV	Hemofilia B grave	31,56 (DP: 16,99)	74,7 (97; 130)
Chhabra <i>et al.</i> , (2020) (110)	Transversal multicêntrico	Inglaterra	Profilaxia	90,8 (DP:40,76)	NR	Hemofilia B grave	28.1 (DP: 14.0)	68,00 (26;38)
Brennan <i>et al.</i> , (2020) (111)	Coorte multicêntrico	Austrália	Profilaxia	55,1 (IIQ: 42.0- 87.5)	NR	Hemofilia B grave	31 (IIQ: 26 - 44); 9 (IIQ: 5 - 14)	62,00 (16;26)
Coppola <i>et al.</i> , (2024) (112)	Coorte	Itália	Profilaxia	47,0(DP: 7)	Artropatia	Hemofilia B grave	40 (DP: 12,6)	91,00 (14;15)
Shapiro <i>et al.</i> , (2022) (113)	Coorte, multicêntrico	EUA	Profilaxia/Sob demanda	50,0 (IIQ: 46.0- 51.0)	NR	Hemofilia B grave	30 (IIQ: 12-71)	96,20 (61;63)

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HBV: Vírus da Hepatite B; NR: não reportado.

Estudos excluídos

Quadro 62. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia B grave com sangramentos.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Mason <i>et al.</i> , (2017) (1)	Australian multicentre study of current real-world prophylaxis practice in severe and moderate haemophilia A and B	Desfecho
Parke <i>et al.</i> , (2025) (2)	Characteristics and Treatment Patterns of Patients with Haemophilia B Receiving Recombinant Coagulation Factor IX.	Desfecho
Lambert <i>et al.</i> , (2021) (3)	Feasibility and outcomes of low-dose and low-frequency prophylaxis with recombinant extended half-life products (Fc-rFVIII and Fc-rFIX) in Ivorian children with hemophilia: Two-year experience in the setting of World Federation of Haemophilia humanitarian aid programme.	Desfecho
Morfini <i>et al.</i> , (2016) (4)	Pharmacokinetic drug evaluation of albutrepenonacog alfa (CSL654) for the treatment of hemophilia	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Mason, J. A., Parikh, S., Tran, H., Rowell, J., & McRae, S. Australian multicentre study of current real-world prophylaxis practice in severe and moderate haemophilia A and B. *Haemophilia*, 2018; 24(2), 253-260. Published 2018 Jan 3. doi: 10.1111/hae.13375
2. Park, Y. S., Hwang, T. J., Park, S. K., Choi, E. J., Park, J. A., Baek, H. J. Characteristics and Treatment Patterns of Patients with Haemophilia B Receiving Recombinant Coagulation Factor IX. *Journal of Clinical Medicine*, 2025; 14(13), 4555. Published 2025 Jun 26. doi: 10.3390/jcm14134555.
3. Lambert, C., Meité, N. D., Sanogo, I., Lobet, S., & Hermans, C. Feasibility and outcomes of low-dose and low-frequency prophylaxis with recombinant extended half-life products (Fc-rFVIII and Fc-rFIX) in Ivorian children with hemophilia: two-year experience in the setting of World Federation of Haemophilia humanitarian aid programme. *Haemophilia*, 2021; 27(1), 33-40. doi: 10.1111/hae.14216
4. Morfini, M. Pharmacokinetic drug evaluation of albutrepenonacog alfa (CSL654) for the treatment of hemophilia. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2016; 12(11), 1359-1365. Published 2026 Oct 02. doi: 10.1080/17425255.2016.1240168.

Revisão 3. Prevalência e incidência de artroplastia em pacientes com hemofilia B

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de proporção de pacientes com hemofilia A e B que realizam artroplastia, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 63. Qual a incidência ou prevalência de pacientes com hemofilia A e B que necessitam de artroplastias (joelho, quadril ou tornozelo)?

Quadro 63. POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]) sobre proporção de artroplastias em pacientes com hemofilia A e B.

P – População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia A e B
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfecho Primário:</u> <ul style="list-style-type: none">• Prevalência de artroplastia total do joelho• Prevalência de artroplastia total do quadril• Prevalência de artroplastia total do tornozelo• Incidência de artroplastia total do joelho• Incidência de artroplastia total do quadril• Incidência de artroplastia total do tornozelo
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos secundário</u> <ul style="list-style-type: none">• Revisões sistemáticas de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) com ou sem meta-análise de proporção

Fontes de informações, estratégia de busca e critério de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 5 de agosto de 2025 nas bases MEDLINE (Via Pubmed), EMBASE (Via Elsevier) e LILACS (via BVS). A estratégia de busca detalhada efetuada nas plataformas eletrônicas pode ser consultada no Quadro 64. Também foi realizada busca manual nas referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura completa) da revisão rápida. Dada a raridade dessa condição, optou-se por incluir prioritariamente estudos primários que abordassem a prevalência ou incidência de artroplastias totais em diferentes articulações (como joelho, quadril, tornozelo, entre outras), com avaliação inicial da população geral. Estudos que envolvessem simultaneamente hemofilia A e B seriam considerados em segundo na hierarquia, excluindo-se a população geral; na presença de

evidências suficientes para hemofilia B, estudos com população geral ou envolvendo ambos os tipos de hemofilia seriam excluídos, sendo os terceiros na hierarquia.

Quadro 64. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre proporção de artroplastias em pacientes com hemofilia A e B.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 05 de agosto de 2025	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	<p>#1 Arthroplasty"[MH] OR "Arthroplast*"[TIAB] OR "Bone Tunnel Enlargement*"[TIAB] OR "Bone Tunnel Widening*"[TIAB] OR "hip replacement*"[TIAB] OR "knee replacement*"[TIAB] OR "joint replacement*"[TIAB] OR (("surger*"[TIAB] OR "Operative Procedure*"[TIAB] OR "Surgical Procedures, Operative"[MH]) AND ("Orthopedic*"[TIAB] OR "Orthopedics"[MH]))</p> <p>#2 "Hemophilia B"[MeSH Terms] OR "haemophilia B"[TIAB] OR "hemophilia B"[TIAB] OR "factor IX deficiency"[TIAB] OR "F9 deficiency"[TIAB] OR "Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "haemophilia A"[TIAB] OR "hemophilia A"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB] OR "Factor 8 Deficiency"[TIAB]</p> <p>#1 AND #2</p>	623
EMBASE (Via Elsevier)	<p>#1 ('arthroplast*':ti,ab,kw OR 'bone tunnel enlargement*':ti,ab,kw OR 'bone tunnel widening*':ti,ab,kw OR 'hip replacement*':ti,ab,kw OR 'knee replacement*':ti,ab,kw OR 'joint replacement*':ti,ab,kw OR (('surger*':ti,ab,kw OR 'operative procedure*':ti,ab,kw) AND 'orthopedic':ti,ab,kw))</p> <p>#2 ('haemophilia b':ti,ab,kw OR 'hemophilia b':ti,ab,kw OR 'factor ix deficiency':ti,ab,kw OR 'f9 deficiency':ti,ab,kw OR 'hemofilia b':ti,ab,kw OR 'deficiência do fator ix':ti,ab,kw OR 'deficiência do f9':ti,ab,kw OR 'haemophilia a':ti,ab,kw OR 'hemophilia a':ti,ab,kw OR 'factor viii deficiency':ti,ab,kw OR 'factor 8 deficiency':ti,ab,kw)</p> <p>#1 AND #2</p>	636
LILACS (Via BVS)	<p>#1 "Arthroplast*" OR "Bone Tunnel Enlargement*" OR "Bone Tunnel Widening*" OR "hip replacement*" OR "knee replacement*" OR "joint replacement*" OR (("surger*" OR "Operative Procedure*") AND "Orthopedic") OR "Artroplastia*" OR "Alargamento do túnel ósseo*" OR "substituição da anca*" OR "substituição do joelho*" OR "substituição da articulação*" OR (("Cirurgia*" OR "Procedimento Operativo" OR "Procedimentos Operativos") AND ("ortopédico*"))</p> <p>#2 "haemophilia B" OR "hemophilia B" OR "factor IX deficiency" OR "F9 deficiency" OR "hemofilia B" OR "deficiência do fator IX" OR "deficiência do F9" OR "haemophilia A" OR "hemophilia A" OR "Factor VIII Deficiency" OR "Factor 8 Deficiency" OR "hemofilia A" OR "deficiência do fator VII" OR "deficiência do fator 8"</p> <p>#1 AND #2</p>	7
Total		1.268

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71) cujos detalhes estão mostrados na sequência Figura 20. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (86). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 1.268 registros nas bases de dados. Após a remoção de 242 duplicadas, permaneceram 1.026 para a avaliação de triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 1.021 registros foram excluídos. Dos 5 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 1 registro foi excluído (Quadro 66). Ao final, quatro estudos foram incluídos na revisão rápida (114–117) (Figura 20).

Todos os estudos avaliaram pacientes com hemofilia A ou B sem inibidores e eram coortes retrospectivas, (114–117), a idade mínima dos pacientes foi de 28 anos (115) e a máxima foi de 37,7 nos estudos (114). Dos estudos que avaliaram as duas hemofilias, a proporção de pacientes com hemofilia A foi 80% e a de hemofilia B foi 20%. Dos quatro estudos incluídos, apenas um foi conduzido exclusivamente em pacientes com hemofilia B grave sem inibidores (115) (Quadro 65). Conforme descrito anteriormente na análise de dados, as médias combinadas da proporção média de artroplastia foram estimadas com base no TLC dos estudos incluídos, sendo a proporção média de 7,780%, com desvio padrão de 2,167. Contudo, essa proporção não foi utilizada no modelo pelas justificativas apresentadas e discutidas na subseção 6.2.8.2.

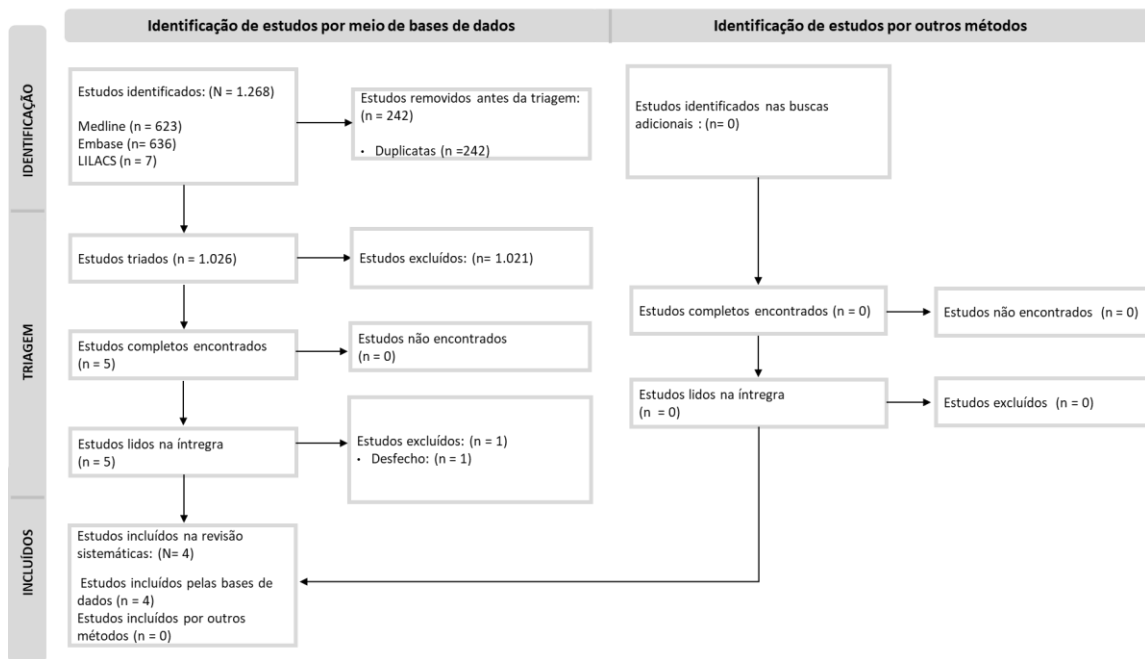


Figura 20. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a incidência e prevalência da artroplastia em pacientes com hemofilia A e B.

Quadro 65. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre proporção de artroplastias em pacientes com hemofilia A e B.

Autor, Ano	Desenho de estudo	País	Tipo de hemofilia	Idade	Tratamentos	Tipo de cirurgia	Proporção % (n; N)
Tagariello <i>et al.</i> , (2009) (115)	Coorte retrospectiva	Itália	Hemofilia B grave sem inibidores	28,0(DP: 17,3)	NA	Artroplastia	4,7 (15; 319)
Lin <i>et al.</i> , (2018) (117)	Coorte retrospectivo	Taiwan	Hemofilia B sem inibidores	31,7; (DP16,4)	Concentrado de fator de coagulação VIII/XI	Substituição total da articulação	10,5 (16; 153)
Chen <i>et al.</i> , (2022) (116)	Coorte retrospectivo	Tailândia	Hemofilia B grave sem inibidores	32,3(IIQ: 17,3-55,7)	NA	Artroplastia total do joelho	7,2% (12; 166)
Chen <i>et al.</i> , (2022) (116)	Coorte retrospectivo	Tailândia	Hemofilia A (830; 83,3%) e B (166; 16,7%) grave sem inibidores	32,3(IIQ: 17,3-55,7)	NA	Artroplastia total do joelho	7,5% (75; 996)
O'Hara <i>et al.</i> , (2018) (142)	Coorte retrospectivo	França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido	Hemofilia A (949; 77,3%) e B (278; 22,7%) sem inibidores	35,7 (DP: 14,6)	NA	Substituição da articulação	9,0% (64;1227)

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; NA: não aplicável

Estudos excluídos

Quadro 66. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre proporção de artroplastia em pacientes com hemofilia A e B.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Sikkema <i>et al.</i> , (2011) (1)	A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia; a controlled retrospective cohort study	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Sikkema T, Boerboom AL, Meijer K. A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia; a controlled retrospective cohort study. *Haemophilia*. 2011;17(2):300-303. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02408.x

Revisão 4. Utilidade e desutilidades em pacientes com hemofilia B

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de dados de utilidade e desutilidade em pacientes com hemofilia A e B, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 67. Quais são os principais valores de utilidade atribuídos aos estados de saúde em pacientes com hemofilia A e B e os valores de desutilidade associados a episódios de sangramento e à realização de artroplastia?

Quadro 67. POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]) sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia A e B. .

P – População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilias A ou B
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfecho Primário:</u> <ul style="list-style-type: none">• Utilidade pacientes com hemofilia A e B• Desutilidade de quaisquer tipos de sangramentos pacientes com hemofilia A e B• Desutilidade de artroplastia para pacientes com hemofilia A e B
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos secundário</u> <ul style="list-style-type: none">• Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)• Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações, estratégia de busca e critério de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 5 de agosto de 2025 nas bases Medline (Via Pubmed) e LILACS (Via BVS). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 68. Também foi realizada busca manual nas referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura completa) da revisão rápida. Os estudos primários foram priorizados na busca e na triagem. Por se tratar de uma condição ultrarrara, foram incluídos estudos que reportassem dados sobre a utilidade para a população com hemofilia B e A ou hemofilia B, independente do fenótipo ou se tinha inibidores ou não, bem como estudos que apresentassem dados sobre a desutilidade associada a episódios de sangramentos e a artroplastias para essas mesmas populações. Contudo, mesmo sendo uma doença ultrarrara, sempre que viável e mediante a disponibilidade de evidências, foram priorizados

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71) cujos detalhes estão mostrados na sequência. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (86). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 596 registros nas bases de dados. Após a remoção de 17 duplicadas, permaneceram 579 para a avaliação de triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 562 registros foram excluídos. Dos 17 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 5 registros foram excluídos (Quadro 72). Ao final, 12 estudos foram incluídos na revisão rápida por meio das bases de dados (13,16,17,106,107,121–123,125–127,143) (Figura 21). Onze estudos reportaram dados de utilidade para paciente com hemofilia B (13,16,17,114,121–123,125–127,143), sendo a maioria multicêntrico (n = 8) (Quadro 69). Em relação à desutilidade, três publicações os reportaram, sendo que dois reportaram dados de desutilidade em relação a relação as artroplastias (106,123) (Quadro 70), e dois em episódios de sangramento (n = 2) (106,107) (Quadro 71).

Conforme descrito anteriormente na análise de dados, as médias combinadas de utilidade e desutilidade foram estimadas com base no TLC para os seguintes desfechos do modelo: utilidade média – com sangramento; desutilidade - sangramento articulação alvo; desutilidade - sangramento articulação não alvo; desutilidade - outros sangramentos e desutilidade - artroplastia. Inicialmente, foi calculada a média aritmética das médias individuais dos estudos de utilidade (13,16,17,114,121–123,125–127,143); dos dois estudos de desutilidade para os sangramentos (106,107) e os dois estudos de desutilidade para a artroplastia (106,123). A média combinada de utilidade para a população com hemofilia B grave foi de 0,730, com DP de 0,045 com IC95% de 0,708 a 0,752. Em relação aos dados de desutilidade –sangramentos, a média combinada foi de -0,137 com desvio padrão de 0,065 e IC95% de -0,071 a -0,202 para todos os estados de saúde relacionados a sangramento, sendo: desutilidade - sangramento articulação alvo, desutilidade - sangramento articulação não-alvo, desutilidade - outros sangramentos. Já para desutilidade – artroplastia, a média calculada foi de -0,195 com desvio padrão de 0,120 e IC95% de -0,239 a -0,028.

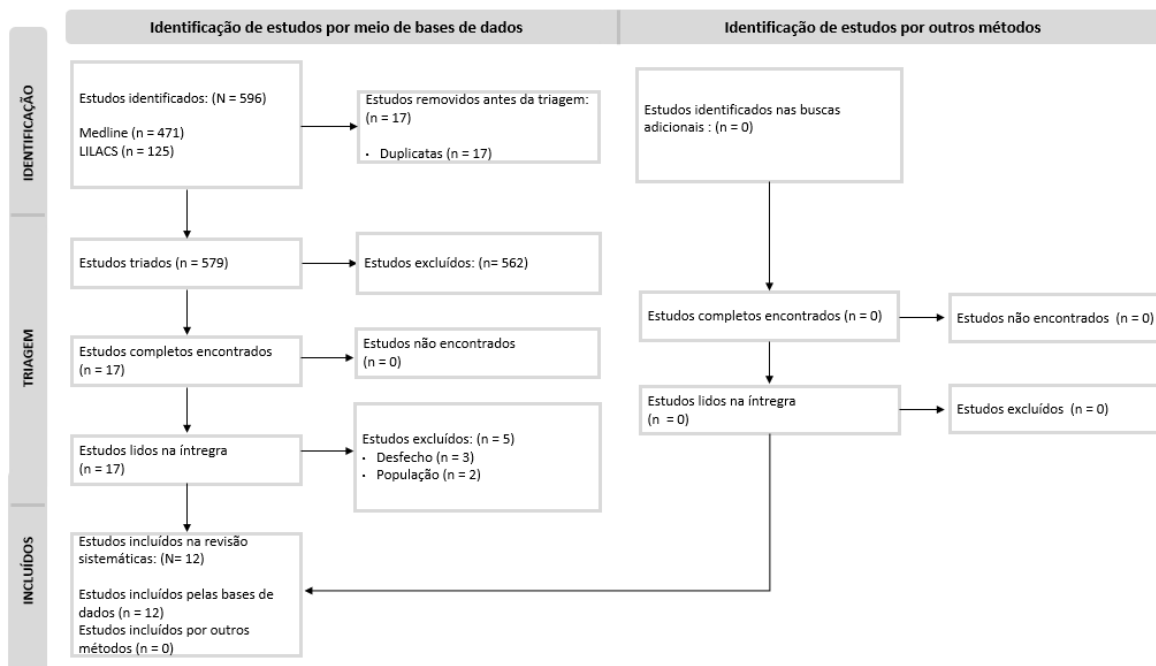


Figura 21. Fluxograma da seleção dos estudos sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia B grave

Quadro 69. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre valores de utilidade para pacientes com hemofilia B.

Autor, ano	Desenho de estudo	País	Tipo de hemofilia	Idade	Instrumento	Utilidade
Batt <i>et al.</i> , (2018) (121)	Estudo transversal	Estados Unidos da América	Hemofilia B grave	> 18 anos	EQ-5D-5L	0,800
Buckner <i>et al.</i> , (2018) (122)	Estudo transversal	Estados Unidos da América	Hemofilia B grave	29(IIQ: 18-70)	EQ-5D-5L	0,740
Burke <i>et al.</i> , (2021) (13)	Estudo transversal	França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido	Hemofilia B	36,2(DP: 15,97)	EQ-5D-3L	0,670
Burke <i>et al.</i> , (2022) (17)	Estudo transversal	França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido, Dinamarca, Romênia e Países Baixos	Hemofilia B	36,8(DP: 15,0)	EQ-5D-3L	0,770
Booth <i>et al.</i> , (2018) (16)	Estudo transversal	França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido	Hemofilia B	36,3(DP: 15,3)	EQ-5D-3L	0,760
Carroll <i>et al.</i> , (2019) (123)	Estudo transversal	França e Reino Unido	Hemofilia B grave	42,2(DP: 16,8)	EQ-5D-3L	0,670
Carroll <i>et al.</i> , 2019 (123)	Estudo transversal	França e Reino Unido	Hemofilia B grave	42,2(DP: 16,8)	EQ-5D-5L	0,680
Kihlberg <i>et al.</i> , (2023) (126)	Estudo transversal	Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia	Hemofilia B grave	40 (DP: 18,0)	EQ-5D-3L	0,800
O'Donovan <i>et al.</i> , (2021) (125)	Estudo transversal	Irlanda	Hemofilia B grave	40 (IIQ: 20-70)	EQ-5D-5L	0,770
O'Hara <i>et al.</i> , (2018) (114)	Coorte retrospectivo	França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido	Hemofilia B grave	37,7(DP: 15)	EQ-5D-3L	0,760
Peral <i>et al.</i> , (2024) (143)	Estudo transversal	Espanha	Hemofilia B grave	40,58 (DP: 14,93)	EQ-5D-5L	0,700
Wan <i>et al.</i> , (2025) (127)	Estudo transversal	China	Hemofilia B grave	20,01(DP: 15,83)	EQ-5D-5L	0,720

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

Quadro 70. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre valores de desutilidade para artroplastia da hemofilia A e B.

Autor, ano	Desenho de estudo	País	Tipo de hemofilia	Complicação	Idade	Desutilidade	Fonte primaria
Bolous et al., 2021 (106)	Estudo de custo-efetividade	Estados Unidos da América	Hemofilia A e B	Cirurgia de substituição total da articulação	>18 anos	-0,140	Hoxer et al, 2019 (144)
Carroll et al. 2019 (123)	estudo transversal e observacional prospectivo	França e Reino Unido	Hemofilia B grave	Cirurgia na articulação	42,2; 16,8	-0,250	NA

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Quadro 71. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre valores de desutilidade para sangramentos da hemofilia A e B.

Autor, ano	Desenho de estudo	País	Tipo de hemofilia	Complicação	Idade	Desutilidade	Fonte primaria das desutilidades
Bolous et al., 2021 (106)	Estudo de custo-efetividade	Estados Unidos da América	Hemofilia A e B	Sangramento leve Sangramento grave	>18 anos	-0,060 -0,180	Hoxer et al, 2019 (144)
Zhou et al. 2024 (107)	Custo-efetividade	França e UK	Hemofilia A e B	sangramentos	>18	-0,170	Carroll et al, 2019 (123)

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Estudos excluídos

Quadro 72. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre valores de utilidade e desutilidades para pacientes com hemofilia b severa e suas complicações.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Liu <i>et al.</i> , (2021) (1)	Cost-effectiveness Analysis of Prophylaxis Versus On-demand Treatment for Children With Hemophilia B Without Inhibitors in China	Desfecho
Meier <i>et al.</i> , (2024) (2)	Cost-Effectiveness Analysis of Etranacogene Dezaparvovec Versus Extended Half-Life Prophylaxis for Moderate-to-Severe Haemophilia B in Germany	Desfecho
Miners <i>et al.</i> , (2023) (3)	Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia	Desfecho
Rodriguez-Santana <i>et al.</i> (2022) (4)	Health-related quality of life, direct medical and societal costs among children with moderate or severe haemophilia in Europe: multivariable models of the CHES-PAEDs study	População
Pochopien <i>et al.</i> 2024 (5)	Cost-Effectiveness of Recombinant Factor IX Fc Prophylaxis and Recombinant Factor IX On-Demand Treatment in Patients with Haemophilia B Without Inhibitors.	População

Referências dos estudos excluídos

1. Liu G, Xin Q, Chen Z, Li L, Chen T, Wu R. Cost-effectiveness Analysis of Prophylaxis Versus On-demand Treatment for Children With Hemophilia B Without Inhibitors in China. *Clin Ther.* 2021;43(9):1536-1546. doi:10.1016/j.clinthera.2021.07.004
2. Meier N, Fuchs H, Galactionova K, Hermans C, Pletscher M, Schwenkglens M. Cost-Effectiveness Analysis of Etranacogene Dezaparvovec Versus Extended Half-Life Prophylaxis for Moderate-to-Severe Haemophilia B in Germany. *Pharmacoecon Open.* 2024;8(3):373-387.
3. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(11):759-774.
4. Rodriguez-Santana I, DasMahapatra P, Burke T, *et al.* Health-related quality of life, direct medical and societal costs among children with moderate or severe haemophilia in Europe: multivariable models of the CHES-PAEDs study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):150. Published 2022 Apr 4. doi:10.1186/s13023-022-02301-0.
5. Pochopien M, Tytuła A, Toumi M, Falk A, Martone N, Hakimi Z, *et al.* Cost-Effectiveness of Recombinant Factor IX Fc Prophylaxis and Recombinant Factor IX On-Demand Treatment in Patients with Haemophilia B Without Inhibitors. *Adv Ther.* 2024 Jun 23;41(6):2307–23.

Revisão 5. Proporção de sangramentos que necessitam de hospitalização

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de proporção hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B durante episódios de sangramentos, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 73. Quais a proporção de pacientes diagnosticados com hemofilia A e B s com sangramentos que necessitam de hospitalização.

Quadro 73. POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]) sobre de hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.

P – População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) hemofilia A e B
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfecho Primário:</u> <ul style="list-style-type: none">• Proporção de hospitalizações durante episódios de sangramento
	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundário</u> <ul style="list-style-type: none">• Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 20 de agosto de 2025 nas bases Medline (Via Pubmed) e LILACS (via BVS). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 74. Também foi realizada busca manual nas referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura completa) da revisão rápida

Os estudos primários foram priorizados na busca e na triagem. Por se tratar de uma condição ultrarrara, foi priorizada a inclusão de estudos primários que reportaram a proporção de hospitalização durante episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A e B ou hemofilia B; independente do fenótipo ou se tinha inibidores ou não. Contudo, mesmo sendo uma doença ultrarrara, sempre que viável e mediante a disponibilidade de evidências, foram priorizados os estudos que avaliaram internação hospitalar após um sangramento envolvendo pacientes exclusivamente com hemofilia B grave sem inibidores.

Quadro 74. Estratégias de busca para responder à pergunta de pesquisa sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 20 de agosto de 2025	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	#1 "Hemophilia B"[MH] OR "haemophilia B"[TIAB] OR "hemophilia B"[TIAB] OR "factor IX deficiency"[TIAB] OR "F9 deficiency"[TIAB] OR "Hemophilia A"[MH] OR "haemophilia A"[TIAB] OR "hemophilia A"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB] OR "Factor 8 Deficiency"[TIAB] #2 "Hemorrhage"[MH] OR "Hemorrhage*"[TIAB] OR "Bleed*"[TIAB] #3 "Hospitalization"[MH] OR "Hospital*"[TIAB] OR "inpatients"[TIAB] #1 AND #2 AND #3	327
LILACS (Via BVS)	#1 "haemophilia B" OR "hemophilia B" OR "factor IX deficiency" OR "F9 deficiency" OR "hemofilia B" OR "deficiência do fator IX" OR "deficiência do F9" OR "haemophilia A" OR "hemophilia A" OR "Factor VIII Deficiency" OR "Factor 8 Deficiency" OR "hemofilia A" OR "deficiência do fator VII" OR "deficiência do fator 8" #2 "Hemorrhage*" OR "Bleed*" OR "hemorragia" OR "sangramento" #3 "Hospital*" OR "inpatients" #1 AND #2 AND #3	17
Total		344

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (71) cujos detalhes estão mostrados na Figura 22. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (86). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 344 registros, os quais foram avaliados na triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante essa triagem inicial, 336 registros foram excluídos. Dos 8 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), avaliados quanto à elegibilidade, 5 foram excluídos. Ao final, dois estudos foram incluídos na revisão rápida (13,130) (Figura 22). Os dois estudos avaliaram apenas pacientes adultos com hemofilia B grave (13,130) (Quadro 75). A

proporção média estimada por meta-análise com efeitos aleatórios das proporções observadas foi de 20,8% (IC95%: 4,31 a 60,47).

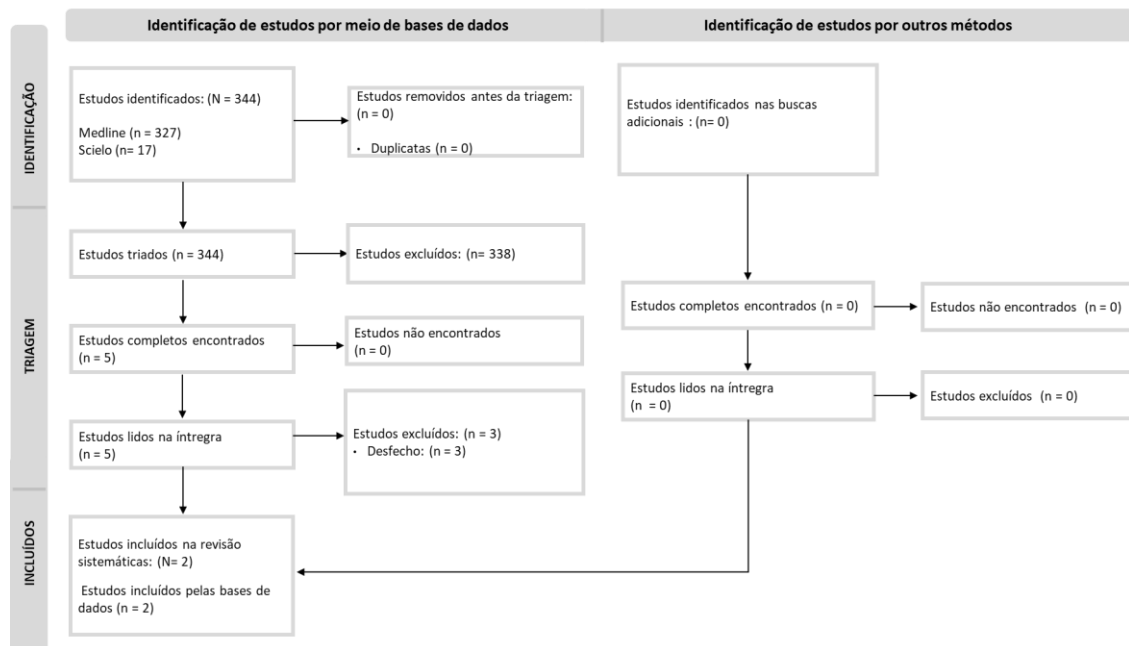


Figura 22. Fluxograma da seleção dos estudos sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.

Quadro 75. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia A e B com sangramentos.

Estudo	Desenho de estudo	País	Tipo de hemofilia	Tratamento	Idade (DP)	Sangramentos que precisarem de hospitalização % (n; N)
Burke <i>et al.</i> , (2021) (13)	Transversal	Estados Unidos da América	Hemofilia B grave	Profilaxia com fator de coagulação IX	27,64 (11,05)	9,1 (4; 44)
Shih <i>et al.</i> , (2019) (130)	Coorte retrospectivo	Taiwan	Hemofilia B grave	NR	33,1 (16,3)	37,8 (37; 98)

Legenda: Não relata.

Estudos excluídos

Quadro 76. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre hospitalizações em pacientes com hemofilia B severa com sangramentos.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Munawar Ali <i>et al.</i> , (2023) (1)	Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment	Desfecho
Alba <i>et al.</i> , (2023) (2)	The frequency of complications in a cohort of patients diagnosed with hemophilia A and hemophilia B receiving prophylactic treatment in Colombia: A retrospective noninterventional study	Desfecho
Plug <i>et al.</i> , (2023) (3)	Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Munawar Ali R, Abid M, Zafar S, et al. Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment. *Cureus*. 2023;15(7):e41410. Published 2023 Jul 5. doi:10.7759/cureus.41410
2. Machado Alba JE, Wilches-Gutierrez JD, Arias-Osorio DR, et al. The frequency of complications in a cohort of patients diagnosed with hemophilia A and hemophilia B receiving prophylactic treatment in Colombia: A retrospective noninterventional study. *PLoS One*. 2023;18(11):e0286187. Published 2023 Nov 27. doi:10.1371/journal.pone.0286187
3. Plug I, van der Bom JG, Peters M, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood*. 2004;104(12):3494-3500. doi:10.1182/blood-2004-05-2008

ANEXO 6. CUSTOS DE TRATAMENTO HOSPITALAR DOS SANGRAMENTOS OBTIDOS COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS PELO DATASUS

Objetivo

O objetivo dessa seção é descrever os métodos empregados para a obtenção dos recursos hospitalares e seus respectivos custos decorrentes de complicações hemorrágicas das hemofilias no âmbito do SUS. Está fora do escopo dessa análise as hemorragias traumáticas, relacionadas ao parto, complicações infecciosas e procedimentos cirúrgicos. Para a estimativa dos custos de hospitalização foi realizada uma análise com base nos dados de hospitalizações do sistema de informações hospitalares do DataSUS, bases SIH-RD e SIH-SP. Foram adotadas as seguintes premissas: 1. Contagem de AIHs distintas, para evitar dupla contagem quando uma mesma AIH atende a mais de um critério. 2. Hospitalizações com competência entre os meses de janeiro de 2015 a dezembro de 2024, totalizando um período de 10 anos para análise retrospectiva.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: *i)* pacientes do sexo feminino; *ii)* hospitalizações com CID10 dentre: CIDs: D68.0 - Doença de von Willebrand; D68.1 - Deficiência hereditária do fator XII; D68.2 - Deficiência hereditária do fator VIII e IX; D68.4 - Deficiência adquirida de anticoagulantes.

O processamento dos dados do DATASUS foi realizado usando o banco de dados relacional Snowflake® (Snowflake Inc.) sendo realizada a manipulação dos dados em linguagem SQL. Foi gerada uma tabela no nível da hospitalização, com o perfil demográfico, indicadores de interesse e os custos de cada hospitalização. Essa tabela foi, então, analisada no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

Seleção de hospitalizações no DataSUS para tratamento de sangramentos

Para a identificação das hospitalizações para o tratamento de sangramentos no SUS foi utilizado o seguinte algoritmo de busca nas bases SIH-SP e SIH-RD do DATASUS.

Hospitalizações com AIH distinta atendendo a um dos dois critérios a seguir:

1. CID-10 D67: Deficiência de fator IX – Hemofilia B e procedimento SIGTAP localizatório (Quadro 77).
2. Procedimentos SIGTAP relacionados à hemofilia B (Códigos 03.06.02.002-5 – Aplicação de concentrado do fator IX da coagulação, 06.03.07.004-3 – Concentrado

de fator IX derivado de plasma humano 500 UI ou 02.02.02.019-3 – Dosagem de fator IX) e procedimento SIGTAP localizatório (Quadro 77).

Quadro 77. Lista de procedimentos localizatório e classificação como articular ou não articular.

Descrição do procedimento na tabela do SUS (SIGTAP)	Tipo de Sangramento
02.05.02.006-2 - ULTRASSONOGRAFIA DE ARTICULACAO	Articular
02.06.02.001-5 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ARTICULACOES DE MEMBRO SUPERIOR	Articular
02.06.02.002-3 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE SEGMENTOS APENDICULARES - (BRACO, ANTEBRAÇO, MÃO, COXA, PERNA, PÉ)	Articular
02.06.03.002-9 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ARTICULACOES DE MEMBRO INFERIOR	Articular
02.07.02.002-7 - RESSONANCIA MAGNETICA DE MEMBRO SUPERIOR (UNILATERAL)	Articular
02.07.03.003-0 - RESSONANCIA MAGNETICA DE MEMBRO INFERIOR (UNILATERAL)	Articular
03.03.09.001-4 - ARTROCENTESE DE GRANDES ARTICULACOES	Articular
03.03.09.002-2 - ARTROCENTESE DE PEQUENAS ARTICULACOES	Articular
02.05.02.003-8 - ULTRASSONOGRAFIA DE ABDÔMEN SUPERIOR	Não Articular
02.05.02.004-6 - ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOMEN TOTAL	Não Articular
02.05.02.005-4 - ULTRASSONOGRAFIA DE APARELHO URINÁRIO	Não Articular
02.05.02.012-7 - ULTRASSONOGRAFIA DE TIREOIDE	Não Articular
02.05.02.013-5 - ULTRASSONOGRAFIA DE TORAX (EXTRACARDIACA)	Não Articular
02.06.01.005-2 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO PESCOCO	Não Articular
02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	Não Articular
02.06.02.004-0 - TOMOGRAFIA DE HEMITORAX, PULMÃO OU DO MEDIASTINO	Não Articular
02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	Não Articular
02.06.03.003-7 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR	Não Articular
02.07.02.001-9 - RESSONANCIA MAGNETICA DE CORACAO / AORTA C/ CINE	Não Articular
02.07.02.003-5 - RESSONANCIA MAGNETICA DE TORAX	Não Articular
02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR	Não Articular
02.07.03.002-2 - RESSONANCIA MAGNETICA DE BACIA / PELVE / ABDOMEN INFERIOR	Não Articular
02.09.01.002-9 - COLONOSCOPIA (COLOSCOPIA)	Não Articular
02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	Não Articular
02.09.04.002-5 - LARINGOSCOPIA	Não Articular
02.09.04.004-1 - VIDEOLARINGOSCOPIA	Não Articular
02.06.01.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE COLUNA CERVICAL C/ OU S/ CONTRASTE	Não Articular
02.06.01.002-8 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE COLUNA LOMBO-SACRA C/ OU S/ CONTRASTE	Não Articular
02.06.01.003-6 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE COLUNA TORACICA C/ OU S/ CONTRASTE	Não Articular

02.06.01.007-9 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO	Não Articular
02.07.01.003-0 - RESSONANCIA MAGNETICA DE COLUNA CERVICAL/PESCOÇO	Não Articular
02.07.01.004-8 - RESSONANCIA MAGNETICA DE COLUNA LOMBO-SACRA	Não Articular
02.07.01.005-6 - RESSONANCIA MAGNETICA DE COLUNA TORACICA	Não Articular
02.07.01.006-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO	Não Articular

A partir da seleção inicial do algoritmo, foram filtrados os pacientes do sexo masculino, com idade maior ou igual a 12 anos e excluídas as hospitalizações com CIDs de outras doenças hemofílicas, conforme critérios de exclusão. Foram selecionadas 3.501 hospitalizações com AIHs distintas. A Figura 23 apresenta o diagrama com os filtros aplicados. O Quadro 78 apresenta as características demográficas desses pacientes por evento de hospitalização.

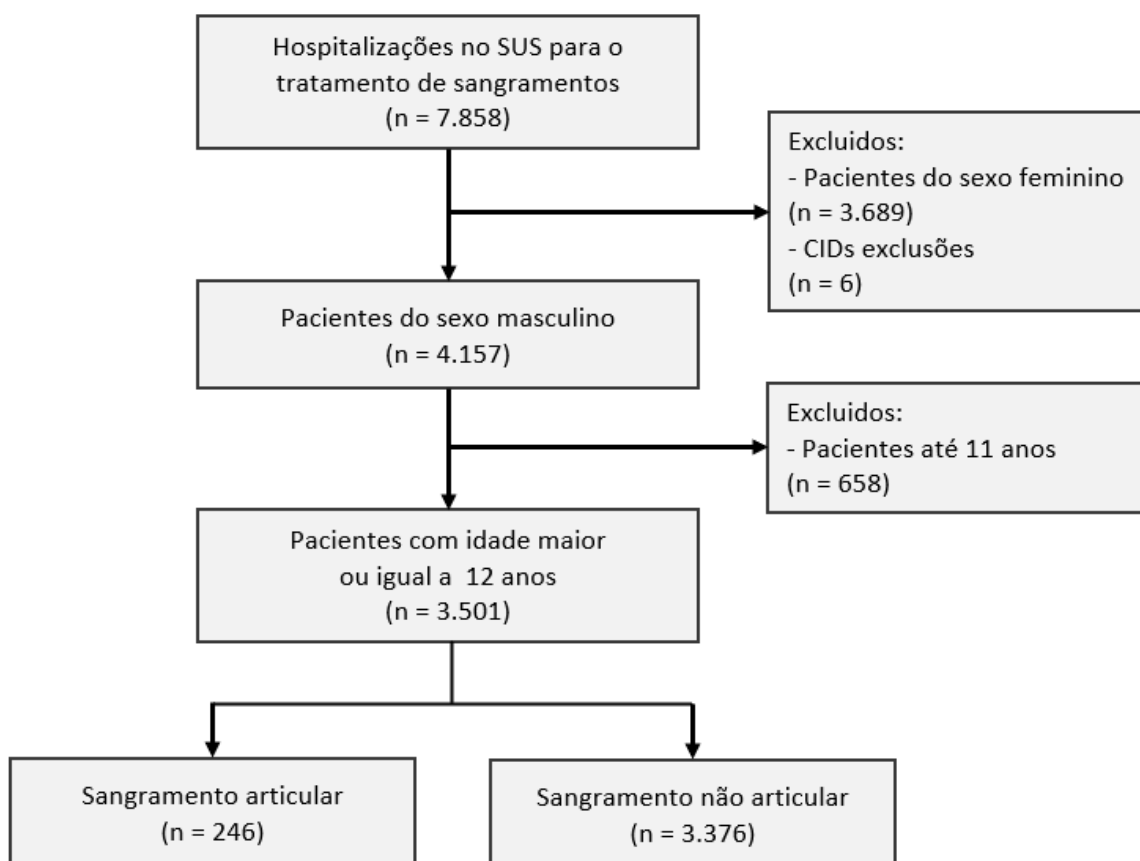


Figura 23. Diagrama da obtenção das hospitalizações para o tratamento de sangramentos no SUS.

Quadro 78. Características demográficas dos pacientes por evento de hospitalização para tratamento de sangramentos articulares ou não articulares.

Características demográficas		Coorte sangramentos (n = 3.501)
Idade		
Média (STD)	51,7	(20,1)
Mediana (IQR)	54	(36-67)
Faixa Etária		
12 a 19 anos	253	(7,2)
20 a 29 anos	365	(10,4)
30 a 39 anos	383	(10,9)
40 a 49 anos	523	(14,9)
50 a 59 anos	614	(17,5)
60 a 69 anos	623	(17,8)
70 a 79 anos	475	(13,6)
80 anos e mais	265	(7,6)
Gênero, n (%)		
Masculino	3.501	(100)
Raça/Cor		
Branca	1.255	(35,8)
Preta	174	(5)
Parda	1.865	(53,3)
Amarela	26	(0,7)
Indígena	1	(0)
Sem informação	180	(5,1)
Região		
Centro-Oeste	28	(0,8)
Nordeste	1.463	(41,8)
Norte	80	(2,3)
Sudeste	1.696	(48,4)
Sul	234	(6,7)

Para essas hospitalizações foi calculado o custo médio de tratamento para eventos de sangramento articular e não articular, sendo que os resultados estão presentes no Quadro 79.

Quadro 79. Custos de hospitalização no SUS para tratamento de sangramento articular e não articular para pacientes de hemofilia B, do sexo masculino, de idade maior ou igual a 12 anos, entre 2015 e 2024.

Evento	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Q1	Q2 - Mediana	Q3	Máximo
Sangramento Articular	246	R\$ 2.913,91	R\$ 4.537,45	R\$ 68,42	R\$ 823,36	R\$ 1.194,31	R\$ 2.348,77	R\$ 37.812,86
Sangramento não articular	3,376	R\$ 6.730,65	R\$ 11.971,96	R\$ 68,42	R\$ 967,00	R\$ 2.231,05	R\$ 7.865,89	R\$ 116.370,61

Seleção de hospitalizações para tratamento de artroplastia relacionada à hemofilia B no SUS

Para a identificação de hospitalizações no SUS para o tratamento de artrose foi utilizado o seguinte algoritmo de busca nas bases SIH-SP e SIH-RD do DATASUS:

Hospitalizações com AIH distinta atendendo a um dos três critérios a seguir:

1. Hospitalizações com CID-10 D67: Deficiência de fator IX – Hemofilia B e procedimento SIGTAP de Artroplastia (Quadro 80).
2. Procedimentos SIGTAP relacionados à hemofilia B (Códigos 03.06.02.002-5 – Aplicação de concentrado do fator IX da coagulação, 06.03.07.004-3 – Concentrado de fator IX derivado de plasma humano 500 UI ou 02.02.02.019-3 – Dosagem de fator IX) e procedimento SIGTAP relacionado a Artroplastia (Quadro 80).

Quadro 80. Lista de procedimentos ortopédicos relacionado a artroplastia na tabela do SUS (SIGTAP).

Descrição do procedimento na tabela do SUS (SIGTAP)	Local
04.08.05.004-7 - ARTROPLASTIA DE JOELHO (NÃO CONVENCIONAL)	Hospital
04.08.05.005-5 - ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO - REVISÃO / RECONSTRUÇÃO	Hospital
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO	Hospital
04.08.05.007-1 - ARTROPLASTIA UNICOMPARTIMENTAL PRIMÁRIA DO JOELHO	Hospital
07.02.03.014-7 - COMPONENTE DE AUMENTO TIBIAL P/ REVISÃO DE PRÓTESE TOTAL DE JOELHO	Hospital
07.02.03.015-5 - COMPONENTE DE AUMENTO FEMURAL P/ REVISÃO DE PRÓTESE TOTAL DE JOELHO	Hospital
07.02.03.050-3 - HASTE FEMORAL P/ REVISAO DE PROTESE TOTAL DO JOELHO	Hospital
07.02.03.058-9 - HASTE TIBIAL P/ REVISAO DE PROTESE TOTAL DO JOELHO	Hospital
07.01.02.006-7 - ÓRTESE CRUROMALEOLAR INFANTIL EM POLIPROPILENO PARA IMOBILIZAÇÃO DE JOELHO EM EXTENSÃO ARTICULADA	Ambulatorial
07.01.02.007-5 - ÓRTESE CRUROMALEOLAR PARA LIMITAÇÃO DOS MOVIMENTOS DO JOELHO	Ambulatorial
04.08.02.007-5 - ARTROPLASTIA TOTAL DE COTOVELO	Hospital
04.08.02.008-3 - ARTROPLASTIA TOTAL DE COTOVELO (REVISAO / RECONSTRUCAO)	Hospital
04.08.02.005-9 - ARTROPLASTIA DE CABEÇA DO RÁDIO	Hospital
04.08.05.092-6 - TRATAMENTO DAS LESÕES OSTEO-CONDRAIS POR FIXAÇÃO OU MOSAICOPLASTIA JOELHO/TORNOZELO	Hospital
04.08.01.003-7 - ARTROPLASTIA ESCAPULO-UMERAL (NÃO CONVENCIONAL)	Hospital
04.08.01.004-5 - ARTROPLASTIA ESCAPULO-UMERAL PARCIAL	Hospital
04.08.01.005-3 - ARTROPLASTIA ESCAPULO-UMERAL TOTAL	Hospital
04.08.01.006-1 - ARTROPLASTIA ESCAPULO-UMERAL TOTAL - REVISÃO / RECONSTRUÇÃO	Hospital

04.08.02.006-7 - ARTROPLASTIA DE PUNHO	Hospital
04.08.04.004-1 - ARTROPLASTIA DE QUADRIL (NÃO CONVENCIONAL)	Hospital
04.08.04.005-0 - ARTROPLASTIA PARCIAL DE QUADRIL	Hospital
04.08.04.006-8 - ARTROPLASTIA TOTAL DE CONVERSÃO DO QUADRIL	Hospital
04.08.04.007-6 - ARTROPLASTIA DE REVISÃO OU RECONSTRUÇÃO DO QUADRIL	Hospital
04.08.04.008-4 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO QUADRIL CIMENTADA	Hospital
04.08.04.009-2 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO QUADRIL NÃO CIMENTADA / HÍBRIDA	Hospital
07.02.03.013-9 - COMPONENTE CEFÁLICO PARA ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL (INCLUI PRÓTESE)	Hospital
07.02.03.012-0 - COMPONENTE CEFALICO / POLIETILENO / METAL P/ HEMIARTROPLASTIA BIPOLAR / METALICO P/ HEMIARTROPLASIA MONOPOLAR	Hospital
04.08.06.006-9 - ARTROPLASTIA DE RESSECÇÃO DE MÉDIA / GRANDE ARTICULAÇÃO	Hospital
04.08.06.007-7 - ARTROPLASTIA DE RESSECÇÃO DE PEQUENAS ARTICULAÇÕES	Hospital
04.08.06.038-7 - RETIRADA DE PRÓTESE DE SUBSTITUIÇÃO DE GRANDES ARTICULAÇÕES (OMBRO / COTOVELO / QUADRIL / JOELHO)	Hospital
04.08.02.030-0 - TENOSINOVECTOMIA EM MEMBRO SUPERIOR	Ambulatorial / Hospitalar
04.08.05.037-3 - TENOSINOVECTOMIA EM MEMBRO INFERIOR	Ambulatorial / Hospitalar
04.08.06.012-3 - EXPLORAÇÃO ARTICULAR C/ OU S/ SINOECTOMIA DE MÉDIAS / GRANDES ARTICULAÇÕES	Ambulatorial / Hospitalar
04.08.06.013-1 - EXPLORAÇÃO ARTICULAR C/ OU S/ SINOECTOMIA DE PEQUENAS ARTICULAÇÕES	Ambulatorial / Hospitalar

Quadro 81. Lista de CID para artroses.

CID para Artroses
M160 - Coxartrose primária bilateral
M161 - Outras coxartroses primárias
M162 - Coxartrose bilateral resultante de displasia
M163 - Outras coxartroses displásicas
M164 - Coxartrose bilateral pós-traumática
M165 - Outras coxartroses pós-traumáticas
M166 - Outras coxartroses secundárias bilaterais
M167 - Outras coxartroses secundárias
M170 - Gonartrose primária bilateral
M171 - Outras gonartroses primárias
M172 - Gonartrose pós-traumática bilateral
M173 - Outras gonartroses pós-traumática
M174 - Outras gonartroses secundárias bilaterais

M175 - Outras gonartroses secundárias
M179 - Gonartrose não especificada
M180 - Artrose primária bilateral das primeiras articulações carpometacarpianas
M181 - Outras artroses primárias da primeira articulação carpometacarpiana
M182 - Artrose pós-traumática bilateral da primeira articulação carpometacarpiana
M183 - Outras artroses pós-traumáticas da primeira articulação carpometacarpiana
M184 - Outras cartroses secundárias bilaterais das primeiras articulações carpometacarpianas
M185 - Outras artroses secundárias da primeira articulação carpometacarpiana
M189 - Artrose não especificada da primeira articulação carpometacarpiana
M190 - Artrose primária de outras articulações
M191 - Artrose pós-traumática de outras articulações
M192 - Outras artroses secundárias
M198 - Outras artroses especificadas
M199 - Artrose não especificada
M250 - Hemartrose

A partir da seleção inicial do algoritmo, foram filtrados os pacientes do sexo masculino, com idade maior ou igual a 12 anos e excluídas as hospitalizações com CIDs de outras doenças hemofílicas, conforme critérios de exclusão. Foram selecionadas 29 hospitalizações com AIHs distintas. A Figura 24 apresenta o diagrama com os filtros aplicados. O Quadro 82 apresenta as características demográficas desses pacientes por evento de hospitalização.

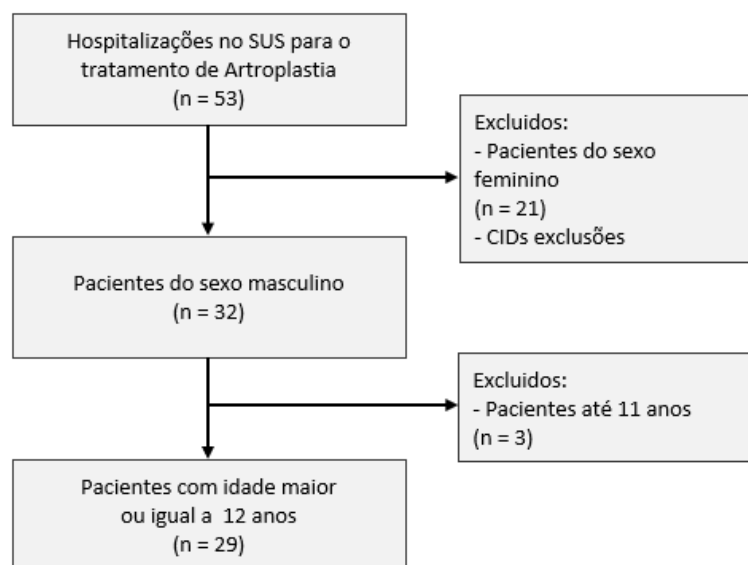


Figura 24. Diagrama das hospitalizações para o tratamento de artroplastia no SUS.

Quadro 82. Características demográficas dos pacientes por evento de hospitalização para tratamento de artroplastia no SUS.

Características demográficas	Cohort Artroplastia (n = 29)	
Idade		
Média (STD)	44.1	(20,6)
Mediana (IQR)	46	(23-54)
Faixa Etária		
12 a 19 anos	3	(10,3)
20 a 29 anos	7	(24,1)
30 a 39 anos	0	(-)
40 a 49 anos	10	(34,5)
50 a 59 anos	2	(6,9)
60 a 69 anos	2	(6,9)
70 a 79 anos	4	(13,8)
80 anos e mais	1	(3,4)
Gênero, n (%)		
Masculino	29	(100)
Raça/Cor		
Branca	6	(20,7)
Preta	1	(3,4)
Parda	20	(68,9)
Amarela	1	(3,4)
Indígena	0	(-)
Sem informação	1	(3,4)
Região		
Centro-Oeste	0	(-)
Nordeste	19	(65,5)
Norte	1	(3,4)
Sudeste	7	(24,1)
Sul	2	(6,9)

Para essas hospitalizações foi calculado o custo médio de tratamento para eventos de artroplastia, sendo que os resultados estão apresentados no Quadro 83.

Quadro 83. Custos de hospitalização no SUS para artroplastia de pacientes de hemofilia B, do sexo masculino, de idade maior ou igual a 12 anos, entre 2015 e 2024.

Evento	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Q1	Q2 - Mediana	Q3	Máximo
Artroplastia	29	R\$2.019,58	R\$2.676,89	R\$258,24	R\$412,56	R\$659,31	R\$1.664,99	R\$9.625,74

ANEXO 7. MACROCUSTEIO DO CUSTO DA ARTROPLASTIA NO SUS

Quadro 84. Consultas e exames do período pré-operatório da artroplastia

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Valor ajustado*	Custo total	Fonte	Código
Diária hospitalar	100%	2	R\$ 20,06	R\$ 56,17	R\$ 112,34	SIGTAP 10/2025	08.02.01.019-9
Consulta com hematologista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 28,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com ortopedista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 28,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com anestesista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 28,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 14,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 17,64	R\$ 17,64	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com assistente social	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 17,64	R\$ 17,64	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com farmacêutico	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 17,64	R\$ 17,64	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com fisioterapeuta	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 17,64	R\$ 17,64	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com odontológica	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 17,64	R\$ 17,64	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Raio-X tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 26,60	R\$ 26,60	SIGTAP 10/2025	02.04.03.015-3
Raio-X articular	100%	1	R\$ 6,78	R\$ 18,98	R\$ 18,98	SIGTAP 10/2025	02.04.06.012-5
Tomografia articular	5%	1	R\$ 86,75	R\$ 242,90	R\$ 12,15	SIGTAP 10/2025	02.06.03.002-9
Ressonância Magnética Nuclear	20%	1	R\$ 268,75	R\$ 752,50	R\$ 150,50	SIGTAP 10/2025	02.07.03.003-0
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 14,42	R\$ 7,21	SIGTAP 10/2025	02.11.02.003-6
Teste de esforço	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 84,00	R\$ 42,00	SIGTAP 10/2025	02.11.02.006-0
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 67,86	R\$ 190,01	R\$ 190,01	SIGTAP 10/2025	02.05.01.003-2
Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 11,51	R\$ 11,51	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Quantificação do fator IX	100%	1	R\$ 7,61	R\$ 21,31	R\$ 21,31	SIGTAP 10/2025	02.02.02.019-3
Tempo de protrombina (TP - pacientes com risco de doença hepática)	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 7,64	R\$ 3,82	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
Dosagem de ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Dosagem de creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
Dosagem de ALT (TGP)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 5,63	R\$ 5,63	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1

Dosagem de AST (TGO)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 5,63	R\$ 5,63	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
Dosagem de sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 55,94	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Urina tipo I	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 10,36	R\$ 10,36	SIGTAP 10/2025	02.02.05.001-7
HDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 9,83	R\$ 9,83	SIGTAP 10/2025	02.02.01.027-9
LDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 9,83	R\$ 9,83	SIGTAP 10/2025	02.02.01.028-7
Colesterol total	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.029-5
Dosagem da glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.047-3
Albumina total e frações	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Dosagem de Hemoglobina	30%	1	R\$ 1,53	R\$ 4,28	R\$ 1,29	SIGTAP 10/2025	02.02.02.030-4
TOTAL			R\$ 610,02	R\$ 1.708,06	R\$ 912,20		

* Custo unitário do procedimento de acordo com a SIGTAP multiplicado pelo fator de correção (2,8x)

Quadro 85. Tratamento medicamentoso do período pré-operatório da artroplastia

Medicamentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código CATMAT
Cefazolina sódica pó liófilo para solução injetável 1g	100%	1g	R\$ 3,50	R\$ 7,00	BPS 11/2025	442693
Ácido tranexâmico 50mg/mL (ampola 5mL)	100%	1,5g	R\$ 1,97	R\$ 5,91	BPS 11/2025	327566
Concentrado de fator IX	100%	40UI	R\$ 0,49	R\$ 1.367,80	BPS 11/2025	450529
Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL	50%	40 mg	R\$ 4,32	R\$ 4,32	BPS 11/2025	448982
Sacarato de óxido férrico solução injetável endovenosa 20 mg/mL (100 mg/5 mL)	30%		R\$ 7,50	R\$ 60,00	BPS 10/2022	448617
TOTAL				R\$ 1.380,71		

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde com consulta realizada no dia 11 de novembro de 2025 com o registro do preço nos últimos 180 dias; CATMAT: Código de matérias empregado no BPS

Quadro 86. Consultas e exames do período intraoperatório da artroplastia

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Valor ajustado*	Custo total	Fonte	Código
Artroplastia total	100%	2	R\$ 5.622,68	R\$ 15.743,50	R\$ 31.487,01	SIGTAP 10/2025	04.08.05.006-3
Anestesia geral	5%	1	R\$ 84,00	R\$ 235,20	R\$ 11,76	SIGTAP 10/2025	04.17.01.004-4
Anestesia raquidiana ou peridural	100%	1	R\$ 84,00	R\$ 235,20	R\$ 235,20	SIGTAP 10/2025	04.17.01.005-2
Ortopedista principal	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 28,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Ortopedista auxiliar	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 28,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Exame de imagem: raio X articular	100%	1	R\$ 6,78	R\$ 18,98	R\$ 18,98	SIGTAP 10/2025	02.04.06.012-5
TOTAL			R\$ 5.817,46	R\$ 16.288,89	R\$ 31.808,95		

* Custo unitário do procedimento de acordo com a SIGTAP multiplicado pelo fator de correção (2,8x)

Quadro 87. Tratamento medicamentoso do período intraoperatório da artroplastia

Medicamentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código CATMAT
Concentrado de fator IX	100%	40UI	R\$ 0,49	R\$ 2.735,60	BPS 11/2025	450529
Ácido tranexâmico 50mg/mL (ampola 5mL)	100%	1g	R\$ 1,97	R\$ 7,88	BPS 11/2025	327566
Cefazolina sódica pó líofilo para solução injetável 1g	100%	1g	R\$ 3,50	R\$ 7,00	BPS 11/2025	442693
Transfusão de concentrado de hemácias	40%	1	R\$ 8,39	R\$ 9,40	SIGTAP 10/2025	03.06.02.006-8
TOTAL				R\$ 2.759,88		

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde com consulta realizada no dia 11 de novembro de 2025 com o registro do preço nos últimos 180 dias; CATMAT: Código de matérias empregado no BPS

Quadro 88. Consultas e exames do período pós-operatório da artroplastia

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Valor ajustado*	Custo total	Fonte	Código
Diária na unidade de terapia intensiva	100%	7	R\$ 700,00	R\$ 1.960,00	R\$ 13.720,00	SIGTAP 10/2025	08.02.01.009-1
Consulta com hematologista	100%	7	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 196,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com ortopedista	100%	7	R\$ 10,00	R\$ 28,00	R\$ 196,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Reabilitação ortopédica com fisioterapeuta	100%	7	R\$ 6,35	R\$ 17,78	R\$ 124,46	SIGTAP 10/2025	03.02.05.001-9
Reabilitação respiratória com fisioterapeuta	100%	2	R\$ 4,67	R\$ 13,08	R\$ 26,15	SIGTAP 10/2025	03.02.04.002-1
Consulta com enfermeiro	100%	7	R\$ 6,30	R\$ 17,64	R\$ 123,48	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8

Curativo	100%	3	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2025	03.01.10.027-6
Retirada de pontos de cirurgia	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP 10/2025	03.01.10.015-2
Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 11,51	R\$ 11,51	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Quantificação do fator IX	100%	1	R\$ 7,61	R\$ 21,31	R\$ 21,31	SIGTAP 10/2025	02.02.02.019-3
Tempo de protrombina (TP - pacientes com risco doença hepática)	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 7,64	R\$ 3,82	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
Dosagem de ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Dosagem de creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
Dosagem de ALT (TGP)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 5,63	R\$ 5,63	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Dosagem de AST (TGO)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 5,63	R\$ 5,63	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
Dosagem de sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Urina tipo I	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 10,36	R\$ 10,36	SIGTAP 10/2025	02.02.05.001-7
HDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 9,83	R\$ 9,83	SIGTAP 10/2025	"
LDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 9,83	R\$ 9,83	SIGTAP 10/2025	02.02.01.028-7
Colesterol total	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.029-5
Dosagem da glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.047-3
Albumina total e frações	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 5,18	R\$ 5,18	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
TOTAL			R\$ 779,46	R\$ 2.182,49	R\$ 14.500,26		

* Custo unitário do procedimento de acordo com a SIGTAP multiplicado pelo fator de correção (2,8x)

Quadro 89. Tratamento medicamentoso do período intraoperatório da artroplastia

Medicamentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código CATMAT
Dipirona monoidratada 500mg/mL ampola de vidro âmbar com 2 mL	100%	16	R\$ 0,24	R\$ 3,84	BPS 11/2025	268252
Sulfato de morfina pentaidratado 1 mL de solução injetável 0,2 mg/mL.	100%	16	R\$ 3,17	R\$ 50,72	BPS 11/2025	304872
Cloridrato de tramadol solução injetável 50 mg/mL	100%	12	R\$ 0,62	R\$ 7,44	BPS 11/2025	292382

Cloridrato de difenidramina solução injetável 50 mg/mL	100%	12	R\$ 18,99	R\$ 227,88	BPS 11/2025	272217
Ácido tranexâmico 50mg/mL (ampola 5mL)	100%	18	R\$ 1,97	R\$ 35,46	BPS 11/2025	327566
Cefazolina sódica pó liófilo para solução injetável 1g	100%	8	R\$ 1,34	R\$ 10,72	BPS 11/2025	442693
Concentrado de fator IX (UI)	100%	5.600	R\$ 0,49	R\$ 2.735,60	Contrato nº 1/2025 (Ministério da Saúde)	
Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL	50%	7	R\$ 4,95	R\$ 34,65	BPS 11/2025	448982
TOTAL				R\$ 3.106,31		

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde com consulta realizada no dia 11 de novembro de 2025 com o registro do preço nos últimos 180 dias; CATMAT: Código de matérias empregado no BPS