



Brasília, DF | Março de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Marstacimabe 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.

2026 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Alexander Itria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Tháís Conceição Barbosa - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do Paciente

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Revisão

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

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

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

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

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Figuras

Figura 1. 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.	19
Figura 2. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico não randomizado sobre a comparação entre marstacimabe vs. fator de coagulação IX para hemofilia B grave, realizada pelo demandante. Legenda: D: domínio; ITT: intention to treat (intenção de tratar).....	31
Figura 3 - Estrutura do modelo de estados de transição.	41
Figura 4 - 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.	46
Figura 5 - 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.	47

Lista de Quadros

QUADRO 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
QUADRO 2. Preços do marstacimabe, incluindo o preço proposto para incorporação do marstacimabe no SUS.	16
QUADRO 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).	17
QUADRO 4. 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.	21
QUADRO 5. 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.....	29
QUADRO 6. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante	38
QUADRO 7 - Consumo total e per capita (UI) de concentrado de fator IX entre 2013 e 2024 pela população com hemofilia B.	39
QUADRO 8- 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)	40
QUADRO 9- Frequência de sangramentos no tratamento profilático da hemofilia B grave com marstacimabe vs. fator IX de coagulação plasmático.....	42
QUADRO 10 - 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.....	43

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

QUADRO 11 -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.	46
QUADRO 12. Características da análise de impacto orçamentário	50
QUADRO 13 - Custos dos primeiros cinco anos com fator IX de coagulação plasmático e marstacimabe obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.	52
QUADRO 14: Medicamentos potenciais 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.	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 -Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática	33
Tabela 2 - Proposta de preço para incorporação do marstacimabe no SUS e considerado na avaliação econômica.	44
Tabela 3 - Projeção populacional em 5 anos.	51
Tabela 4 - Market share no cenário referência.....	52
Tabela 5 - 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.	52
Tabela 6 - Resumo das resoluções das principais agências de ATS.....	57

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
Epidemiologia.....	14
4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença	14
4.3 Tratamento recomendado.....	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.4 Preço proposto para incorporação.....	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.1.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos	18
6.1.2 Síntese da evidência	19
6.1.3 Caracterização dos estudos incluídos	19
6.1.4 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	23
6.1.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	26
6.1.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	28
6.1.7 Avaliação do risco de viés (ROBINS-I)	30
6.1.8 Críticas sobre Avaliação do risco de viés (ROBINS-I)	30
6.2 CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE).....	32
6.2.1 Críticas aos resultados do GRADE	32
6.3 Avaliação crítica da demanda.....	36
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
7.1 Análise da avaliação econômica	38
7.1.1 Avaliação econômica do demandante	38
DSA	46
PSA	47

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.1.1 Análise crítica da avaliação econômica	48
7.2 Análise de impacto orçamentário	50
7.2.1 População alvo (população elegível)	50
7.2.2 Market Share	51
7.2.3 Custos	52
7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário	53
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	54
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	56
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL	59
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	59
14.REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE 1 - Busca de patentes	70
APÊNDICE 2 – Estratégia de busca.....	72
APÊNDICE 3 – Estudos excluídos da revisão sistemática e os motivos de exclusão.....	73

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Pfizer Brasil LTDA., sobre eficácia, segurança, custo-utilidade, impacto orçamentário do medicamento marstacimabe no 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.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Marstacimabe

Indicação: 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.

Demandante: Pfizer Brasil Ltda.

Introdução: As hemofilias são distúrbios hemorrágicos hereditários ligados ao cromossomo X, decorrentes de variantes patogênicas em genes responsáveis pela síntese de fatores de coagulação. Essas alterações genéticas resultam na deficiência do fator VIII, caracterizando a hemofilia A, ou do fator IX, caracterizando a hemofilia B. De acordo com o Boletim de Coagulopatias Hereditárias publicado pelo Ministério da Saúde em 2024, foram registrados no Brasil 2,8 casos de hemofilia A e 0,5 caso de hemofilia B por 50.000 habitantes. Dessa forma, as hemofilias configuram-se como doenças hematológicas raras, sendo a hemofilia B considerada uma condição ultrarrara, com prevalência inferior a 1 caso por 50.000 pessoas. No mesmo ano, foram identificados 2.339 casos de hemofilia B em todo o país, dos quais 843 (36,0%) correspondiam à forma grave da doença. No Brasil, o tratamento dos pacientes com hemofilia B disponibiliza como opções terapêuticas, tanto para profilaxia quanto para tratamento sob demanda, concentrados de fator IX de origem plasmática e recombinante. Apesar dos avanços no controle dos episódios hemorrágicos, o tratamento com fator IX plasmático apresenta limitações importantes, como a necessidade de infusões frequentes (em geral, duas vezes por semana), o risco de desenvolvimento de inibidores, observado em aproximadamente 3% a 5% dos pacientes com a forma grave, e dificuldades relacionadas ao acesso venoso, especialmente em adolescentes e idosos. Esses fatores impactam negativamente a adesão ao tratamento e a efetividade da profilaxia. O marstacimabe é um anticorpo monoclonal administrado por via subcutânea, com posologia semanal, que atua por meio da inibição do TFPI (inibidor da via do fator tecidual), promovendo o aumento da geração de trombina mesmo na ausência do fator IX. Por não interferir na via intrínseca da coagulação, o marstacimabe não está associado ao desenvolvimento de inibidores contra fatores de coagulação, uma das complicações mais relevantes do tratamento com fator IX plasmático atualmente disponibilizado pelo SUS.

Pergunta: 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 incluído na revisão sistemática um ensaio clínico não randomizado (ECNR) com pacientes com hemofilia A e B grave, que comparou um período observacional com reposição de fatores VIII e IX a uma fase de intervenção com marstacimabe administrado semanalmente em regime profilático. Para a análise de eficácia, os participantes foram estratificados conforme o tratamento utilizado no período observacional (sob demanda ou profilático). Na coorte combinada de pacientes com hemofilias A ou B, a comparação entre o tratamento sob demanda com fatores VIII e IX ($n = 33$) e o marstacimabe demonstrou uma razão da taxa anualizada de sangramentos (TAS) de 0,080 (IC95%: 0,057–0,113; $p < 0,0001$), correspondente a uma redução de 92% da TAS. Entre os pacientes previamente em profilaxia ($n = 83$), a diferença na TAS foi de $-2,81$ (IC95%: $-5,42$ a $-0,20$; $p = 0,0349$), com redução relativa de 35,5% (TAS mediana de 2,59 para 2,02). Na análise específica da hemofilia B, o marstacimabe reduziu significativamente os sangramentos em pacientes adultos tratados sob demanda ($n = 7$), com razão da TAS de 0,037 (IC95%: 0,012–0,109), equivalente a uma redução de 96,4%. Já entre os pacientes previamente em profilaxia ($n = 18$), não houve diferença estatisticamente significativa na TAS entre o marstacimabe e o fator IX de coagulação. Para os demais desfechos primários de sangramento (articulares, espontâneos, articulações-alvo e sangramentos totais), os resultados favoreceram o marstacimabe apenas no grupo tratado sob demanda, sem diferenças significantes entre os regimes profiláticos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos com fatores VIII/IX e marstacimabe quanto aos desfechos secundários de qualidade de vida e segurança. O estudo apresentou limitações metodológicas importantes, com risco de viés crítico, resultando em evidência de qualidade baixa a muito baixa.

Avaliação econômica: A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal ao longo de toda a vida. A população alvo da análise foram os pacientes com hemofilia B sem inibidores, elegíveis ao tratamento profilático de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

longa duração e com idade ≥ 12 anos. 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. 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.

Análise do impacto orçamentário: 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, com a AIO variando de R\$ 1,7 bilhão a R\$ 2,6 bilhões.

Recomendações internacionais: Foram realizadas buscas por pareceres de incorporação do medicamento marstacimabe 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.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas cinco tecnologias potenciais 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. São elas: concizumabe, inibidor da via do fator tecidual e estimulador de fator Xa; dalnacogene ponparvovec, estimulador do gene F9 e estimulador do fator IX; etranacogene dezaparvovec, estimulador do gene F9; fitusirana, inibidor da antitrombina III; KN-057, inibidor da via do fator tecidual e modulador do fator de coagulação. O concizumabe e etranacogene dezaparvovec possuem registro para a indicação no FDA e EMA e a fitusirana no FDA. As demais ainda estão em fase 2/3 e 3 de pesquisa clínica.

Considerações finais: A incorporação do marstacimabe no SUS pode ser uma alternativa para o tratamento profilático da hemofilia B grave em adultos e adolescentes que não apresentam inibidores contra o fator IX de coagulação. As evidências clínicas apresentam limitações, os dados indicam uma redução nas taxas de sangramento e uma possível melhora na QV dos pacientes. A análise econômica demonstrou aumento 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, pode considerar 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.

Patentes vigentes: Foi localizada, junto ao banco de dados do INPI, 2(duas) patentes relacionadas a combinação de medicamentos que inclui o princípio ativo.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 13/2026 foi aberta de 03/02/2026 a 12/02/2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Oito pessoas se inscreveram, contudo, nenhuma delas atendeu aos critérios estabelecidos para participação da ação. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, porém não foi identificado um representante. A apreciação deste tema ocorreu na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de março de 2026 e não houve participação de representantes na Perspectiva do Paciente. Contudo, os membros do Comitê de Medicamentos solicitaram que, no retorno da consulta pública, houvesse apresentação do relato de um paciente com a condição de saúde mesmo que não tenha feito uso do medicamento em avaliação. A seleção dos representantes será retomada conforme as novas orientações da ação e a lista de inscritos da Chamada Pública 13/2026.

Contribuições do comitê de medicamentos na recomendação inicial: Na 149 Reunião ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelos técnicos da CGATS, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

sobre o cenário atual no tratamento da hemofilia B, e as opções existentes hoje no SUS. Os especialistas convidados citaram que a introdução do Marstacimabe representaria uma opção a mais no cenário composto pelo fornecimento de fatores pela Coordenação do Sangue. Diante desse cenário, questionou-se criticamente a ausência de evidência robusta para embasar a incorporação do Marstacimabe uma vez que o comparador atual, tem mostrado suficiente efetividade. Na relação também foram discutidos a incerteza alta nos resultados de dados de QALY e nas avaliações econômicas, bem como nas análises de impacto orçamentário. Alguns membros do Comitê sugeriram que a demanda tivesse uma população alvo mais específica. Também se discutiu sobre o market share adotado na análise, pois uma possível incorporação de uma tecnologia sem um comparador direto, sugere uma taxa de penetração mais agressiva. A representante da Organização da Sociedade Civil declarou conflito de interesses classificado como muito importante. Por este motivo, participou das discussões, mas não votou.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 04 de março de 2026, deliberaram, por unanimidade, pela recomendação desfavorável para a Consulta Pública sobre a incorporação do Marstacimabe para 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hemofilia é um distúrbio hemorrágico hereditário ligado ao cromossomo X, decorrente de variantes patogênicas em genes relacionados aos fatores de coagulação. Essas alterações genéticas resultam na deficiência do fator VIII, caracterizando a hemofilia A, ou do fator IX, caracterizando a hemofilia B (1,2). Os fatores VIII e IX desempenham papel fundamental na geração de trombina pela via intrínseca da coagulação. Na hemofilia, a redução da produção de trombina leva à formação tardia e instável do coágulo, resultando em sangramentos excessivos (3).

A gravidade das hemofilias A e B é determinada com base nos níveis plasmáticos de atividade do fator de coagulação, sendo classificadas como grave (atividade <1%), moderada (1% a 5%) ou leve (>5% a 40%) (4,5). Em casos graves, os episódios hemorrágicos são espontâneos e iniciam-se precocemente na infância; nas formas moderadas, os sangramentos geralmente ocorrem após traumas ou procedimentos cirúrgicos; e, nas formas leves, são raros, manifestando-se principalmente em situações de maior estresse hemostático (6).

A hemofilia B, também conhecida como doença de Christmas, é uma doença hereditária rara, causada por mutações no gene F9 localizado no cromossomo X, que resultam em níveis muito reduzidos ou ausência funcional do fator IX, proteína essencial da via intrínseca da coagulação (6). A deficiência acentuada de fator IX compromete a geração de trombina e a formação adequada de fibrina, levando à instabilidade do coágulo e a episódios hemorrágicos frequentes e espontâneos (7,8). A transmissão é por herança recessiva ligada ao cromossomo X, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino, enquanto mulheres heterozigotas podem apresentar manifestações hemorrágicas em razão da inativação aleatória do cromossomo X (lisonização) (9). A forma grave associa-se a maior risco de sangramentos articulares e musculares recorrentes, proporcionalmente ao grau de deficiência do fator IX plasmático (10).

A hemofilia B manifesta-se principalmente por episódios hemorrágicos musculoesqueléticos e intra-articulares, com impacto significativo sobre a função física e a qualidade de vida (QV). Esta doença impõe elevados custos ao sistema de saúde, decorrentes de complicações clínicas, sequelas osteoarticulares, hospitalizações recorrentes e uso de cateteres venosos centrais, associados a maior risco de infecção, trombose, hematomas e lesões cutâneas (1,12,13). A recorrência de sangramentos articulares (hemartroses) leva à artropatia hemofílica progressiva, especialmente em joelhos, quadris e cotovelos, frequentemente exigindo intervenções cirúrgicas reconstrutivas, como artroplastias (33–36). Além disso, podem ocorrer sangramentos potencialmente fatais, como hemorragias intracranianas, espontâneas ou após traumas leves, embora menos frequentes (11,31,32).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Epidemiologia

Segundo o Orphanet, base de dados internacional para doenças raras, a hemofilia B apresenta prevalência estimada de aproximadamente 1 caso para cada 30.000 homens, ou entre 1 e 9 casos por 100.000 habitantes (8). A Federação Mundial de Hemofilia (WFH) estimou, em 2023, a existência de cerca de 37.385 pessoas com hemofilia B no mundo, com aproximadamente 2.277 casos diagnosticados no Brasil (9).

No país, os dados epidemiológicos das hemofilias dependem majoritariamente do Sistema Hemovida Web Coagulopatias, que permite o registro e acompanhamento de pacientes com coagulopatias hereditárias atendidos no SUS (38–51). A série temporal de 2009 a 2024 demonstra crescimento progressivo no número de pacientes registrados. Os casos de hemofilia A aumentaram de 7.905 para 11.863, enquanto os de hemofilia B passaram de 1.516 para 2.339 no mesmo período (39–51). Projeções para 2026 a 2030 indicam a continuidade dessa tendência, com estimativas superiores a 13.000 casos de hemofilia A e 2.700 casos de hemofilia B até 2030 (43).

Em 2024, o Boletim de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde registrou prevalência de 2,8 casos de hemofilia A e 0,5 caso de hemofilia B por 50.000 habitantes no Brasil. A distribuição etária revelou maior concentração em adultos jovens e de meia-idade, com declínio progressivo nas faixas etárias mais elevadas. Em todas as idades, a prevalência da hemofilia A manteve-se aproximadamente cinco vezes superior à da hemofilia B. Considerando a projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para 2025 (213.421.037 habitantes) (53), as prevalências projetadas para hemofilia A e hemofilia B grave sem inibidores permanecem inferiores a 1 caso por 50.000 habitantes entre 2026 e 2030, sendo estas condições consideradas doenças ultrarraras (14,7).

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

O diagnóstico de hemofilia B deve ser suscitado diante de história de sangramentos desproporcionais a pequenos traumas ou de episódios hemorrágicos espontâneos. Clinicamente, pode manifestar-se por hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, hemorragias musculares e/ou articulares recorrentes. (57).

O diagnóstico da hemofilia B baseia-se na integração entre a suspeita clínica e a investigação laboratorial. Em geral, o tempo de protrombina (TP) permanece dentro da normalidade, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) encontra-se prolongado, sugerindo deficiência de fatores da via intrínseca da coagulação. Diante desse achado, procede-se à dosagem da atividade do fator IX, que confirma o diagnóstico ao demonstrar níveis reduzidos ou ausentes da proteína. Essa avaliação pode ser realizada por ensaios de coagulação de uma etapa, baseados no TTPa, ou por ensaios cromogênicos, que medem a geração de fator Xa (57). A análise molecular do gene F9 por genotipagem é considerada padrão, permitindo caracterizar o tipo de mutação associada à doença, auxiliando na gravidade clínica, risco de desenvolvimento de inibidores e na identificação do portador.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da hemofilia B no sistema único de saúde (SUS), baseia-se na reposição do fator IX de coagulação plasmático, com o objetivo de restaurar seus níveis plasmáticos e prevenir sangramentos (6). Esse tratamento pode ser realizado sob demanda ou em regime profilático contínuo, considerado o padrão ideal para prevenção de danos articulares.

No Brasil, o SUS disponibiliza exclusivamente o fator IX de coagulação plasmático, em diferentes concentrações, para pacientes com hemofilia B que não desenvolveram inibidores contra o fator (15). Na profilaxia primária da hemofilia B grave, o Ministério da Saúde, em protocolo específico, recomenda doses de 20 a 40 unidades internacionais (UI) por quilograma de peso corporal, administradas duas vezes por semana (15).

Apesar de sua eficácia, o tratamento com fator IX plasmático apresenta limitações relevantes, incluindo a necessidade de infusões endovenosas frequentes, complicações relacionadas ao acesso venoso e o desenvolvimento de inibidores ao fator administrado. A incidência cumulativa de inibidores em pacientes com hemofilia B varia entre 1% e 5% (20,21), representando uma das principais complicações do tratamento.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O marstacimabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 que atua por meio da inibição do domínio Kunitz 2 do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), principal regulador negativo da via extrínseca da coagulação. Ao bloquear o TFPI, o marstacimabe restabelece a geração de fator Xa e aumenta a produção de trombina, mesmo na ausência do fator IX plasmático, promovendo formação eficaz do coágulo (22,23). A descrição técnica da tecnologia encontra-se no **Quadro 1**.

QUADRO 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Marstacimabe
Nome Comercial	Hympavzi®
Apresentação	Solução injetável, em embalagens contendo 1 caneta preenchida de dose única (150mg/ml), por via subcutânea.
Detentor do registro	Pfizer Brasil LTDA.
Fabricante	PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV
Indicação aprovada na Anvisa	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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação proposta	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.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada para pacientes com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 35 kg, é uma dose de ataque inicial de 300 mg por injeção subcutânea, seguida de 150 mg por injeção subcutânea uma vez por semana.
Patente	BR112018001478 e BR122021000217. Mais informações no Apêndice 1.

Fonte: Pfizer Brasil Ltda. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2025. p. 1–31 Hymfavzi® (marstacimabe) [Bula do profissional]. Autoria própria (2026) (66).

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

Cuidados e precauções: Marstacimabe, antagonista do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos, especialmente em pacientes com histórico de doença arterial ou venosa, fatores pró-trombóticos, imobilização prolongada, obesidade, tabagismo ou doenças agudas graves. A profilaxia deve ser interrompida diante de sinais compatíveis com tromboembolismo, e, quando necessário, o tratamento de sangramentos com fatores VIII ou IX deve utilizar a menor dose efetiva. O medicamento também pode causar reações de hipersensibilidade cutânea, exigindo suspensão imediata em casos graves. É um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar contracepção eficaz durante o tratamento e por pelo menos um mês após sua interrupção, sendo que os efeitos sobre a fertilidade humana ainda não foram estabelecidos.

Eventos adversos: O perfil de segurança global de marstacimabe baseia-se em dados dos estudos clínicos. A reações adversas mais graves relatadas nos estudos clínicos foi trombose (incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e reações no local da injeção, 11,2%, (muito comum $\geq 1/10$).

5.4 Preço proposto para incorporação

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

QUADRO 2. 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

¹ 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)
Fonte: dossiê do demandante (p. 92).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Pfizer do Brasil LTDA, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do marstacimabe para o tratamento profilático de rotina da hemofilia B grave (deficiência congênita de fator IX) sem inibidores contra o fator IX, em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade, acima de 35kg). Para a análise foi utilizado como comparador de interesse o Fator IX de coagulação plasmático disponível no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

QUADRO 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).

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.
Intervenção	Marstacimabe
Comparação	Fator IX de coagulação plasmático
Desfechos	<p>Primário</p> <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)
Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado ou não randomizado, estudos quasi-experimentais ou estudos observacionais (coortes prospectivas e retrospectivas)

Fonte: Dossiê do demandante.

Pergunta: “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?”

Crterios de incluso: Artigos completos publicados em periódicos. Não foram utilizados limites de idioma ou de data. A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas por dois investigadores independentes, utilizando o software Rayyan (99) para a seleção. As discordâncias foram resolvidas por consenso, e caso fosse mantida, por um terceiro revisor. Na primeira etapa, após a remoção de duplicatas, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

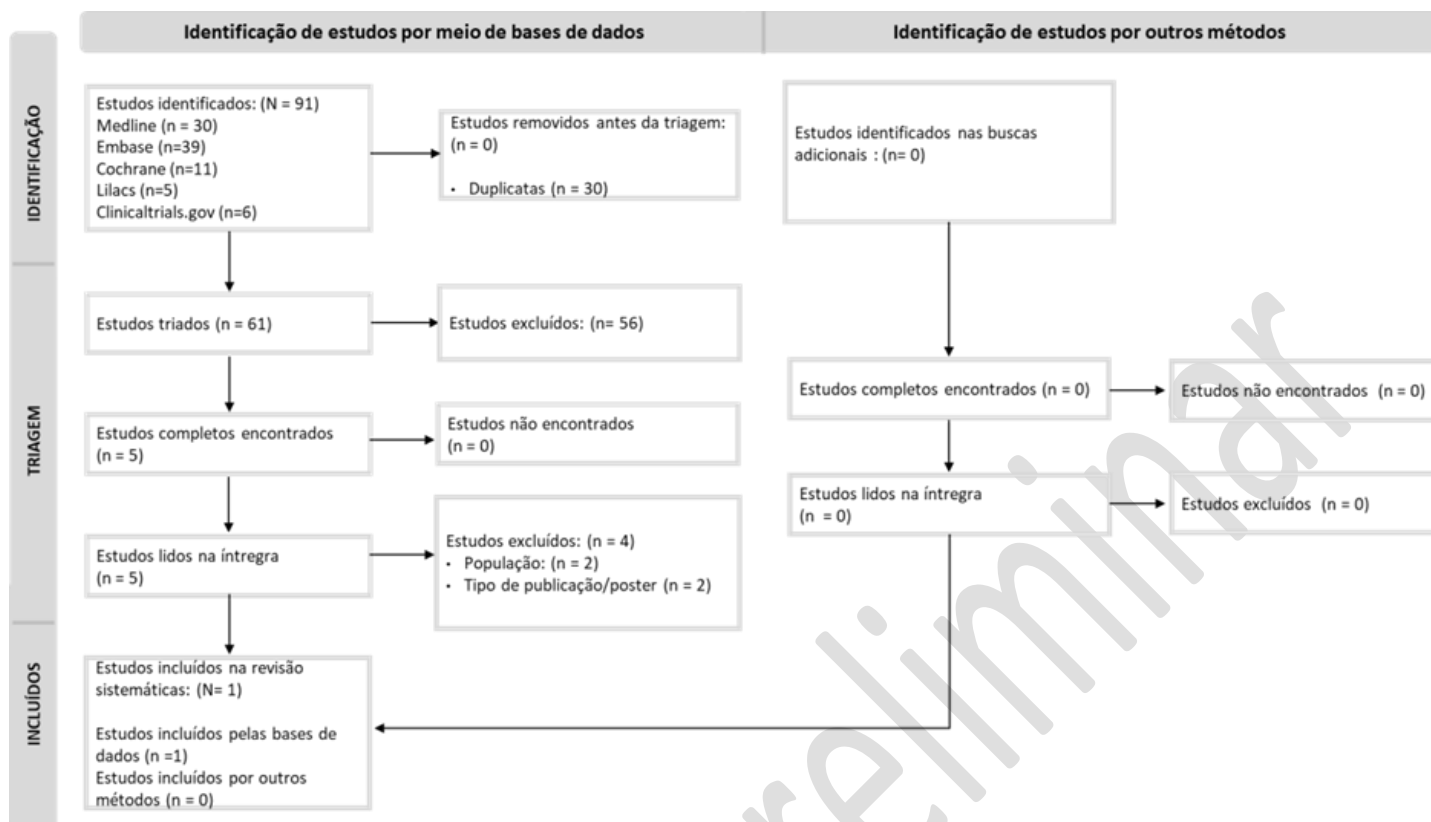
sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final. Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo definidos pelos critérios de elegibilidade abaixo.

6.1.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

O demandante conduziu buscas sistemáticas nas bases de dados 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. O fluxograma de seleção segundo os estudos é apresentado no Apêndice 2.

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 1**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: dossiê do demandante (p.46)

FIGURA 1 - 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.

6.1.2 Síntese da evidência

A metanálise não foi conduzida, considerando que todos os dados disponíveis derivam exclusivamente do estudo ECNR de fase III denominado BASIS conduzido por Matino *et al.*, (2025). Esta configuração impossibilita síntese quantitativa convencional devido à ausência de unidades de análise independentes. Os resultados foram, portanto, sintetizados narrativamente, destacando-se a consistência entre as análises interina, intermediária e final.

6.1.3 Caracterização dos estudos incluídos

O estudo de Matino *et al.* (2025), o BASIS, foi um ensaio clínico não randomizado, fase III, aberto, multicêntrico e de desenho cruzado (antes e depois), conduzido em múltiplos países, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do marstacimabe como profilaxia em pacientes ≥ 12 anos com hemofilia A ou B moderada a grave (62).

No contexto deste pedido de incorporação, a análise restringiu-se aos pacientes com hemofilia B grave sem inibidores, em consonância com a indicação aprovada pela ANVISA em junho de 2025. O estudo incluiu um período observacional de seis meses, seguido de 12 meses de tratamento com marstacimabe. A população elegível compreendeu

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

indivíduos previamente tratados sob demanda ou em profilaxia com reposição de fator, com critérios rigorosos de exclusão clínica. Os participantes foram estratificados conforme o tratamento prévio (sob demanda ou profilaxia). O regime de intervenção consistiu em dose inicial de 300 mg, seguida de 150 mg semanais, com possibilidade de escalonamento para 300 mg semanais conforme critérios protocolados.

O desfecho primário foi a taxa anualizada de sangramentos tratados, comparando o marstacimabe à terapia anterior. Desfechos secundários incluíram diferentes categorias de sangramento, medidas de qualidade de vida, eventos adversos, imunogenicidade e parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Dos 179 pacientes triados, 128 foram incluídos na fase observacional e 116 receberam ao menos uma dose do medicamento. A duração média de exposição foi próxima a 12 meses, com elevada adesão ao tratamento. O aumento de dose foi necessário em apenas 14 pacientes, correspondendo a 10,9% da população analisada.

Os desfechos de mensuração objetiva e de maior relevância clínica para os pacientes avaliados foram: desfechos relacionados a sangramento, qualidade de vida e segurança nas comparações entre o marstacimabe e os fatores VIII ou IX de coagulação nos pacientes com hemofilia A ou hemofilia B, respectivamente. O demandante justificou que devido à natureza ultrarrara das hemofilias, o recrutamento exclusivo de pacientes para cada doença ou para subanálises estatísticas foi inviável. Dessa forma, os resultados serão apresentados de maneira agrupada para ambas as doenças.

O

QUADRO 4 sintetiza as principais características dos participantes do ECNR denominado BASIS incluído no dossiê do demandante (62).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

QUADRO 4. 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		Coorte sem inibidores com tratamento sob demanda	Coorte sem inibidores com tratamento profilático	Tempo de seguimento (meses)
				Total				
Matino <i>et al.</i> (2025) (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. Fonte: dossiê do demandante (p.49-50).

Relatório preliminar

6.1.4 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.1.4.1 Sangramentos

Entre os pacientes com hemofilia A e B em tratamento sob demanda ($n = 33$) (62), a taxa anualizada de sangramentos tratados (TAS) média estimada no período observacional com fatores VIII e IX foi de 39,86 (IC95%: 33,05–48,07), ao passo que, durante a intervenção com marstacimabe, esse valor reduziu para 3,20 (IC95%: 2,10–4,88). A razão entre as TAS foi de 0,080 (IC95%: 0,057–0,113; $p < 0,0001$) na comparação entre os dois períodos. A mediana da TAS passou de 35,73 (IIQ: 22,48–55,75), no uso de fatores de coagulação, para 2,02 (IIQ: 0,00–4,25) com marstacimabe. Considerando a ausência de sangramentos tratados, apenas 1 participante (3,0%) não apresentou eventos no período observacional de seis meses, enquanto 10 pacientes (30,3%) permaneceram sem sangramentos ao longo dos 12 meses de intervenção com marstacimabe (62).

No grupo de pacientes que já utilizavam profilaxia com fatores VIII e IX ($n = 83$) (62), a TAS média estimada foi de 7,90 (IC95%: 5,14–10,66) durante o período observacional, reduzindo para 5,09 (IC95%: 3,40–6,78) com a introdução do marstacimabe. A diferença média estimada entre os tratamentos foi de -2,81 (IC95%: -5,42 a -0,20; $p = 0,0349$), favorecendo o marstacimabe. Em termos de mediana, os valores foram de 2,59 (IIQ: 0,00–10,09) no período com fatores de coagulação e 2,02 (IIQ: 0,00–6,09) na fase de intervenção. Esses achados correspondem a uma redução de 35,5% na TAS com o uso do marstacimabe em relação à profilaxia prévia. Quanto à proporção de pacientes sem sangramentos tratados, 33 indivíduos (39,8%) não apresentaram eventos no período observacional de seis meses, comparados a 29 (34,9%) durante os 12 meses de tratamento com marstacimabe (62).

No subgrupo de pacientes com hemofilia B em tratamento sob demanda, composto por sete adultos, observou-se razão da taxa anualizada de sangramentos tratados (TAS) de 0,037 (IC95%: 0,012–0,109) na comparação entre o uso de fator IX e o marstacimabe, o que corresponde a uma redução de 96,4% nos episódios hemorrágicos (variando de 89,1% a 98,8%). Para os adolescentes ($n = 4$), não foi possível realizar análise estatística em razão do número insuficiente de participantes (< 5). Já entre os pacientes com hemofilia B que recebiam tratamento profilático, totalizando 18 indivíduos (14 adultos e 4 adolescentes), a diferença estimada na TAS foi de 1,33 (IC95%: -1,47 a 4,12) ao comparar a profilaxia com fator IX e o marstacimabe. Quando considerada apenas a população adulta ($n = 14$), a diferença estimada foi de 0,19 (IC95%: -2,44 a 2,82). Para o subgrupo de adolescentes ($n = 4$), novamente não houve análise devido ao tamanho amostral reduzido. De modo geral, não se identificou diferença estatisticamente significativa entre o período observacional com fator de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe no contexto da profilaxia para esse desfecho (62).

6.1.4.2 Incidência de sangramentos articulares

Entre os pacientes com hemofilia A e B em tratamento sob demanda ($n = 33$) (62), a incidência média de sangramentos articulares no período observacional com fatores VIII e IX foi de 34,52 (IC95%: 27,84–42,79), reduzindo para 2,85 (IC95%: 1,82–4,46) durante a intervenção com marstacimabe. A razão da incidência foi de 0,083 (IC95%: 0,057–0,119; $p < 0,0001$) na comparação entre os dois períodos. Em termos de mediana, os valores passaram de 27,13 (IIQ: 17,49–47,83) com os fatores de coagulação para 1,50 (IIQ: 0,00–3,19) com marstacimabe. Considerando a ausência de sangramentos articulares que demandaram tratamento, apenas 1 participante (3,0%) permaneceu sem eventos durante os seis meses do período observacional, enquanto 10 (30,3%) não apresentaram sangramentos ao longo dos 12 meses de uso do marstacimabe(62).

No grupo de pacientes que utilizavam profilaxia ($n = 83$) (62), a incidência média de sangramentos articulares foi de 5,69 (IC95%: 3,36–8,02) no período com fatores VIII e IX e de 4,13 (IC95%: 2,59–5,67) durante a intervenção com marstacimabe. A diferença estimada entre os tratamentos foi de -1,55 (IC95%: -3,73 a 0,62; $p =$ não significativo). As medianas corresponderam a 1,89 (IIQ: 0,00–6,02) no período observacional e 1,02 (IIQ: 0,00–5,04) no período de intervenção. Entre os 83 participantes avaliados, 40 (48,2%) não apresentaram sangramentos articulares tratados nos seis meses com fatores de coagulação, enquanto 33 (39,8%) permaneceram sem eventos durante os 12 meses de tratamento com marstacimabe. Assim, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os períodos no cenário profilático para esse desfecho (62).

6.1.4.3 Incidência de sangramentos espontâneos

No grupo de pacientes com hemofilia A e B tratados sob demanda ($n = 33$) (62), a incidência média de sangramentos espontâneos no período observacional com fatores VIII e IX foi de 32,63 (IC95%: 27,79–41,28), reduzindo para 2,45 (IC95%: 1,62–3,72) durante a intervenção com marstacimabe. A razão das incidências foi de 0,075 (IC95%: 0,053–0,107; $p < 0,0001$). As medianas corresponderam a 25,48 (IIQ: 16,23–48,16) no período com fatores de coagulação e a 2,00 (IIQ: 0,00–3,02) com marstacimabe. Entre os participantes avaliados, 2 (6,1%) permaneceram sem sangramentos espontâneos tratados nos seis meses do período observacional, enquanto 10 (30,3%) não apresentaram eventos durante os 12 meses de tratamento com marstacimabe (62).

Por sua vez, entre os pacientes em profilaxia ($n = 83$) (62), a incidência média foi de 5,89 (IC95%: 3,57–8,22) com fatores VIII e IX e de 3,78 (IC95%: 2,25–5,31) com marstacimabe. A diferença estimada foi de -2,11 (IC95%: -4,26 a 0,03; $p =$ não significativo). As medianas foram de 1,94 (IIQ: 0,00–6,05) no período observacional e 1,01 (IIQ: 0,00–4,73) na fase de intervenção. A ausência de sangramentos espontâneos tratados ocorreu em 40 participantes (48,2%) no período com fatores e em 35 (42,2%) durante o uso de marstacimabe. Não se observou diferença estatisticamente significativa nesse cenário profilático (62).

6.1.4.4 Incidência de sangramentos em articulações-alvo

Na coorte sob demanda (n = 33) (62), a incidência média de sangramentos em articulações-alvo foi de 24,38 (IC95%: 18,27–32,53) no período observacional e de 1,84 (IC95%: 1,07–3,18) com marstacimabe. A razão das incidências foi de 0,076 (IC95%: 0,048–0,119; p < 0,0001). As medianas mantiveram a mesma tendência de redução entre os períodos. Quanto à ausência de eventos, 2 participantes (6,1%) não apresentaram sangramentos tratados no período observacional, enquanto 13 (39,4%) permaneceram sem eventos durante a intervenção (62).

Entre os pacientes em profilaxia (n = 83) (62), a incidência média foi de 3,37 (IC95%: 1,60–5,15) com fatores VIII e IX e de 2,51 (IC95%: 1,26–3,76) com marstacimabe. A diferença estimada foi de -0,87 (IC95%: -2,42 a 0,69; p = não significativo). As medianas foram iguais a 0,00 em ambos os períodos, com intervalos interquartílicos ligeiramente menores durante a intervenção. No período observacional, 62 participantes (74,7%) não apresentaram sangramentos em articulações-alvo tratados, comparados a 54 (65,1%) na fase com marstacimabe. Não houve diferença estatisticamente significativa nesse grupo (62).

6.1.4.5 Incidência de sangramentos totais (tratados ou não tratados)

No cenário de tratamento sob demanda (n = 33) (62), a incidência média de sangramentos totais foi de 49,97 (IC95%: 42,09–59,32) com fatores VIII e IX, reduzindo para 7,41 (IC95%: 5,10–10,75) com marstacimabe. A razão das incidências foi de 0,148 (IC95%: 0,111–0,198; p < 0,0001). As medianas passaram de 43,98 (IIQ: 27,34–63,44) para 5,03 (IIQ: 2,01–9,01). Nenhum participante permaneceu livre de sangramentos no período observacional, ao passo que 4 (12,1%) não apresentaram eventos durante a intervenção (62).

No grupo em profilaxia (n = 83) (62), a incidência média foi de 8,90 (IC95%: 6,02–11,77) com fatores de coagulação e de 5,98 (IC95%: 4,14–7,82) com marstacimabe. A diferença estimada foi de -2,91 (IC95%: -5,66 a -0,17; p = 0,0374), indicando redução estatisticamente significativa. As medianas corresponderam a 3,91 (IIQ: 0,00–11,66) no período observacional e 2,89 (IIQ: 0,00–7,06) na intervenção. A ausência de sangramentos totais ocorreu em 28 participantes (33,7%) com fatores VIII e IX e em 22 (26,5%) com marstacimabe. Nesse desfecho, observou-se benefício estatisticamente significativo da intervenção também no cenário profilático (62).

6.1.4.6 Qualidade de vida

De modo geral, **não foram observadas diferenças estatisticamente significativas** entre o período observacional com fatores VIII/IX e o período de intervenção com marstacimabe, tanto no tratamento sob demanda quanto no profilático, para os instrumentos avaliados.

HJHS

Nos pacientes tratados sob demanda (n=33), houve maior redução mediana no escore total durante o uso de marstacimabe em comparação aos fatores de coagulação, porém sem significância estatística e com tamanho de efeito

pequeno (0,17). Entre os pacientes em profilaxia (n=83), também não houve diferença estatisticamente significativa entre os períodos, com tamanho de efeito reduzido (0,11).

Haem-A-QoL (adultos)

No tratamento sob demanda, observou-se melhora numericamente mais expressiva no domínio “Saúde Física” com marstacimabe, com tamanho de efeito moderado (0,53), mas sem significância estatística. Para o escore total, o efeito foi pequeno (0,14). Na profilaxia, as diferenças foram discretas e não significativas, com tamanhos de efeito pequenos (0,08 a 0,17).

Haemo-QoL (adolescentes)

Não foi possível avaliação no grupo sob demanda. Na profilaxia (n=20), houve melhora numericamente maior com marstacimabe tanto no domínio “Saúde Física” quanto no escore total, com tamanhos de efeito moderados (0,78 e 0,58, respectivamente), porém sem significância estatística, possivelmente em razão do tamanho amostral reduzido.

EQ-5D-5L e VAS

Nos dois regimes terapêuticos, as diferenças entre os períodos foram pequenas e não significativas, com tamanhos de efeito baixos ($\leq 0,22$).

6.1.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.1.5.1 Eventos adversos

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).

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).

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.

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).

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, amigdalite, 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).

6.1.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre benefícios e riscos do marstacimabe foi avaliado com base nos desfechos de eficácia e segurança do estudo BASIS (62,64). O tratamento demonstrou benefício clínico relevante, especialmente na coorte de pacientes previamente tratados sob demanda, com redução estatisticamente significativa das taxas anualizadas de sangramentos tratados, incluindo sangramentos espontâneos, articulares, em articulações-alvo e totais. Observou-se, ainda, aumento na proporção de pacientes livres de sangramentos durante o período de intervenção em comparação ao período com fatores VIII e IX de coagulação. Na coorte previamente em profilaxia, os resultados foram numericamente favoráveis ao marstacimabe para diversos desfechos hemorrágicos, com significância estatística demonstrada para sangramentos totais, embora as diferenças tenham sido de menor magnitude quando comparadas ao grupo sob demanda.

Em relação à qualidade de vida e função articular (HJHS, Haem-A-QoL, Haemo-QoL e EQ-5D-5L), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o período observacional com fatores de coagulação e o período de intervenção com marstacimabe, tanto no tratamento sob demanda quanto no profilático. Apesar de algumas tendências de melhora em domínios físicos e em subgrupos específicos, os tamanhos de efeito foram, em geral, pequenos a moderados, sem evidência consistente de superioridade estatística.

No que se refere à segurança, o perfil do marstacimabe incluiu ocorrência de eventos adversos, inclusive eventos adversos graves, além de descontinuações relacionadas ao tratamento, conforme relatado no estudo. Embora o perfil global tenha sido considerado manejável no contexto do ensaio clínico, a presença de eventos adversos relevantes e a necessidade de monitoramento reforçam que a intervenção não é isenta de riscos.

O conjunto das evidências apresenta uma situação em que em algumas comparações o marstacimabe apresenta balanço favorável entre benefícios e riscos, como em pacientes previamente tratados sob demanda. No cenário profilático, o ganho incremental foi bem pequeno ainda que interpretado à luz do perfil de segurança e da ausência de impacto estatisticamente significativo nos desfechos de qualidade de vida. O **QUADRO 5** mostra o resumo com as principais informações clínicas.

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

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. Fonte: dossiê do demandante (p.68-69).

6.1.7 Avaliação do risco de viés (ROBINS-I)

A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I, foi realizada pelo demandante para o estudo BASIS (Matino et al., 2025), em participantes inicialmente acompanhados em uma fase observacional mantendo o tratamento prévio e, que posteriormente, receberam marstacimabe em fase ativa de tratamento. Não houve alocação randomizada paralela entre grupos, e cada participante atuou como seu próprio comparador.

Dessa forma, o estudo não se caracteriza como ensaio clínico randomizado, mas como estudo intervencional não randomizado com comparação intraindividual. Considerando esse delineamento, a avaliação do risco de viés foi conduzida por meio da ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*), por desfecho do ECNR 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. A **Fonte:** dossiê do demandante (p.52).

Figura 2 resume o conjunto de informações, classificados pelo risco de viés.

6.1.8 Críticas sobre Avaliação do risco de viés (ROBINS-I)

Embora haja concordância com os resultados apresentados pelo demandante e avaliados pela ferramenta ROBINS-I, é importante salientar alguns pontos de fragilidades na análise. A principal fonte de incerteza reside no viés por confusão, uma vez que a ausência de randomização e de grupo controle contemporâneo impede o adequado controle de fatores prognósticos variáveis ao longo do tempo. A comparação temporal intraindividual está sujeita a fenômenos como regressão à média, mudanças no padrão assistencial, maior monitoramento durante a fase ativa e possíveis modificações comportamentais associadas ao conhecimento da intervenção, os quais podem influenciar as estimativas de efeito, particularmente para desfechos como a taxa anualizada de sangramentos.

O caráter aberto do estudo introduz ainda incertezas relacionadas a desvios da intervenção pretendida e à mensuração dos desfechos. O conhecimento do tratamento recebido pode impactar tanto a conduta clínica quanto o relato de eventos hemorrágicos, especialmente quando baseados em autorrelato ou julgamento clínico. Embora desfechos mais objetivos, como eventos adversos graves, apresentem menor suscetibilidade a esse tipo de viés, o risco não é completamente eliminado.

Adicionalmente, a presença de dados faltantes ou descontinuações potencialmente relacionadas à resposta ao tratamento pode distorcer as estimativas, sobretudo em desfechos autorreferidos, como qualidade de vida. Mesmo considerando a condução prospectiva e a existência de protocolo previamente definido, a natureza não randomizada e a ausência de comparador paralelo mantêm elevado grau de incerteza quanto à validade interna das estimativas.

Dessa forma, segundo os critérios do ROBINS-I, o estudo apresenta risco de viés global classificado como crítico, recomendando-se interpretação cautelosa dos resultados e consideração explícita dessas limitações na síntese das evidências.

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
 ● 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

Fonte: dossiê do demandante (p.52).

Figura 2. Risco de viés por desfecho do ensaio clínico não randomizado sobre a comparação entre marstacimabe vs. fator de coagulação IX para hemofilia B grave, realizada pelo demandante. Legenda: D: domínio; ITT: *intention to treat* (intenção de tratar).

6.2 CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência 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. 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. A **Tabela 1** avalia a certeza da evidência para os estudos incluídos.

6.2.1 Críticas aos resultados do GRADE

Na avaliação pela ferramenta GRADE, estudos não randomizados iniciam como “baixa certeza”, podendo ser rebaixados ou eventualmente elevados (se houver grande magnitude de efeito, relação dose-resposta, etc.). Quando o ROBINS-I é classificado como crítico, o GRADE normalmente resulta em certeza muito baixa, pois o domínio “risco de viés” já implica rebaixamento substancial, que é o caso do estudo BASIS.

A possibilidade de viés de expectativa e de alteração na notificação de eventos ao longo das fases do estudo pode ter influenciado as estimativas observadas. Ainda que os eventos adversos graves constituam desfechos mais objetivos, a ausência de comparador limita a interpretação do perfil de segurança em termos relativos.

Dessa forma, embora os resultados apresentem sugestão de benefício clínico associado ao uso de marstacimabe, a confiança nas estimativas é substancialmente limitada. A classificação de certeza muito baixa indica que o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente do estimado, devendo os achados ser interpretados com cautela e, preferencialmente, confirmados por estudos randomizados com comparador paralelo adequado.

Tabela 1 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática.

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				
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				
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 =	243 por 1000	119 mais por 1.000

									0,4032		
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 1,21; p = 0,1304	22 por 1.000	62 mais por 1.000
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.

6.3 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira adequada, uma vez que a disponibilidade atual de opções terapêuticas para hemofilia B é limitada. Em relação aos desfechos avaliados, observa-se que contemplam o conjunto mínimo esperado para a avaliação de tecnologias em saúde, incluindo eficácia, qualidade de vida e segurança. Verifica-se aparente melhora em eficácia, embora o comparador utilizado corresponda ao cuidado habitual, sem intervenção adicional específica. Quanto aos aspectos metodológicos, as bases de dados selecionadas e as estratégias de busca apresentadas foram consideradas apropriadas para a identificação das evidências relevantes.

O estudo BASIS de Matino *et al.*, 2025, apresenta como principal ponto forte o delineamento prospectivo, multicêntrico e de fase III, com critérios de elegibilidade claramente definidos e condução padronizada da intervenção, o que contribui para consistência interna na aplicação do tratamento. Além disso, os desfechos clínicos avaliados, como taxa anualizada de sangramentos e eventos adversos, são clinicamente relevantes e diretamente relacionados ao manejo da hemofilia.

Entretanto, as fragilidades metodológicas são substanciais e impactam a robustez das conclusões. O estudo não contou com randomização nem com grupo comparador paralelo contemporâneo, adotando delineamento antes-depois, o que limita o controle de fatores de confusão e compromete a inferência causal. A comparação temporal está sujeita a regressão à média, variações naturais do curso da doença e possíveis mudanças no acompanhamento clínico ao longo do tempo. O caráter aberto do estudo aumenta a suscetibilidade a viés de mensuração, especialmente em desfechos dependentes de relato, como episódios hemorrágicos e qualidade de vida.

Assim embora o marstacimabe tenha demonstrado benefício clínico robusto na redução de sangramentos, esse efeito não se traduziu em melhorias estatisticamente significativas nos instrumentos de qualidade de vida avaliados no período analisado. Os tamanhos de efeito observados foram, em sua maioria, pequenos, com alguns resultados numericamente mais favoráveis ao marstacimabe (especialmente no domínio físico e em adolescentes), sugerindo possível tendência de benefício que pode não ter sido detectada com poder estatístico adequado.

A avaliação metodológica do estudo BASIS (Matino *et al.*, 2025), realizada por meio da ferramenta ROBINS-I, indicou risco de viés global classificado como crítico. O estudo apresenta delineamento intervencional não randomizado, com comparação intraindividual entre fase observacional e fase ativa, sem grupo controle contemporâneo, o que limita o controle de fatores de confusão e compromete a inferência causal.

A ausência de randomização e o desenho antes-depois expõem os resultados a potenciais distorções relacionadas a variações temporais, regressão à média e mudanças no manejo clínico ao longo do seguimento. Além disso, o caráter aberto do estudo pode ter influenciado tanto a conduta assistencial quanto o registro de desfechos, especialmente aqueles dependentes de relato ou julgamento clínico. Persistem, ainda, incertezas associadas a possíveis dados faltantes e à mensuração de desfechos autorreferidos, como qualidade de vida. Assim, embora o estudo tenha sido conduzido de

forma prospectiva, suas características metodológicas impõem limitações relevantes à validade interna, justificando a classificação de risco de viés crítico segundo os critérios do ROBINS-I.

A avaliação da certeza da evidência pelo método GRADE indicou classificação predominantemente muito baixa para os desfechos de eficácia (taxa anualizada de sangramentos e episódios hemorrágicos tratados) e qualidade de vida, e baixa a muito baixa para eventos adversos graves. Essa classificação decorre das limitações metodológicas estruturais do estudo, que apresenta delineamento não randomizado, comparação antes-depois e ausência de grupo controle contemporâneo, configurando risco de viés crítico. A inexistência de randomização impede o controle adequado de fatores de confusão, incluindo regressão à média e variações temporais no manejo clínico. Além disso, o caráter aberto do estudo aumenta a suscetibilidade a viés de mensuração, especialmente para desfechos dependentes de relato. A ausência de comparador paralelo também limita a interpretação do perfil de segurança em termos relativos.

Em síntese, os achados apontam potencial benefício clínico do marstacimabe, contudo, as limitações estruturais do estudo impõem incerteza relevante quanto à magnitude real do efeito e à sua superioridade comparativa, devendo os resultados serem interpretados com cautela no contexto da tomada de decisão.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de Markov. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (98) e da checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) de 2022 da *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (99).

7.1 Análise da avaliação econômica

O **QUADRO 6** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a análise crítica.

QUADRO 6. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas	Fator IX de coagulação plasmático	Adequado
População em estudo	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX de coagulação	Adequado (conforme bula)
Desfecho(s) de saúde	Razão de custo-efetividade incremental por QALY adicional.	Adequado.
Horizonte temporal	Life time	Adequado
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência	Utilidade	Parcialmente Adequado
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Aquisição de medicamentos manejo das complicações (sangramentos e artroplastia)	Adequado
Unidade Monetária	R\$	Adequado
Método de Modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	estados de saúde: “com sangramento”, “sem sangramento” e “óbito”	Adequado
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequada

Fonte: elaboração própria (2026).

7.1.1 Avaliação econômica do demandante

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

No contexto das coagulopatias hereditárias no Brasil, a população-alvo deste estudo compreendeu

pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia B grave, sem inibidores contra o fator IX de coagulação. Segundo dados do Ministério da Saúde, provenientes do sistema Hemovida Web Coagulopatias, em 2024 havia 2.339 pacientes com diagnóstico de hemofilia B. Destes, 31,9% tinham entre 31 e 50 anos, 24,9% entre 19 e 30 anos, 17,1% mais de 51 anos e 10,3% correspondiam a crianças e adolescentes entre 13 e 18 anos (38). A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

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 mostra o **QUADRO 7**.

QUADRO 7 - 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

Fonte: dossiê do demandante (p.78).

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). Assim, o consumo do fator IX de coagulação plasmático seguirá em cada ciclo do modelo conforme o

QUADRO 8.

QUADRO 8-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)

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

Fonte: dossiê do demandante (p.79).

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

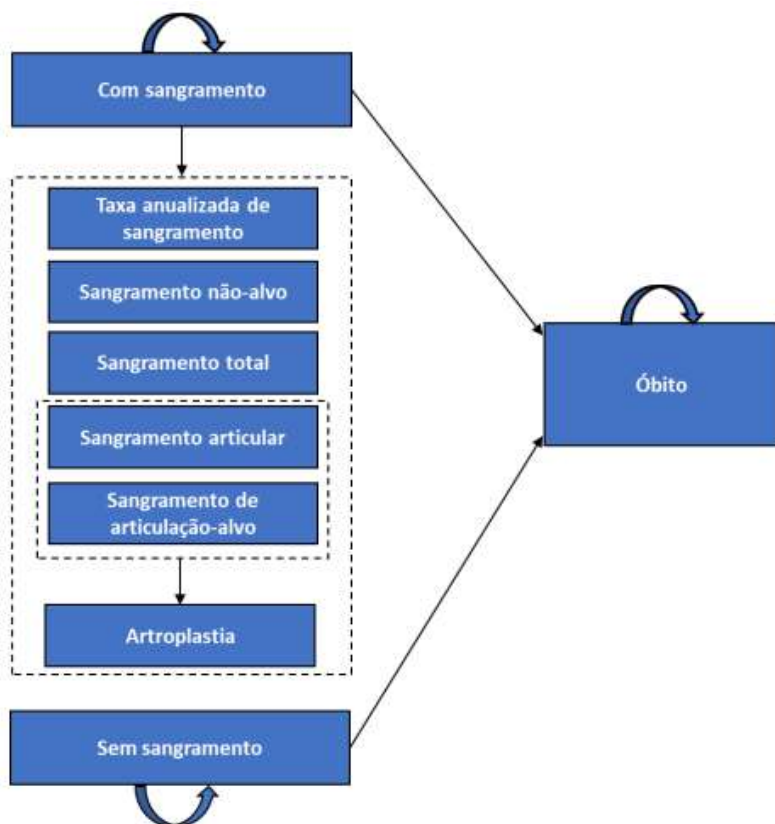
7.1.3 Intervenção e comparador

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).

7.1.4 Estrutura do modelo

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 o fator IX de coagulação plasmático, também o recombinante. Como a população elegível é composta por pacientes adultos e adolescentes acima de 12 anos com hemofilia B grave sem inibidores, ou seja, a população abarcada no critério de elegibilidade para

tratamento profilático no SUS, o fator IX de coagulação plasmático foi escolhido como comparador na ACU. 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”, conforme **Figura 3**.



Fonte: dossiê do demandante (p.83)

Figura 3 - Estrutura do modelo de estados de transição.

7.1.5 Probabilidade de sangramento após um ano de tratamento profilático

Considerando a ocorrência de episódios de sangramento ao longo de um horizonte de um ano, estimou-se que, no grupo em profilaxia com marstacimabe, 65,1% dos pacientes apresentariam sangramentos gerais, em comparação a 60,2% daqueles tratados de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático, assumindo adesão ao tratamento. Por outro lado, entre os pacientes em uso profilático de fator IX de coagulação plasmático sem adesão, estimou-se que 97% apresentariam episódios de sangramento geral após um ano, com base na coorte sob demanda do estudo BASIS.

Uma vez que o tratamento com marstacimabe não apresenta problemas de adesão, mas há diferenças nos perfis de sangramento entre os esquemas terapêuticos, menores taxas com marstacimabe e maiores com o fator IX de coagulação plasmático, os dados da coorte sob demanda do BASIS foram utilizados como proxy para representar a falta de adesão ao fator IX de coagulação plasmático, bem como a adesão ao marstacimabe. Dessa forma, foram empregados os percentuais de sangramento da coorte sob demanda do BASIS, por captarem

adequadamente essas diferenças entre os tratamentos. Assim, estimou-se que 69,7% dos pacientes tratados com marstacimabe com adesão apresentariam sangramentos, em comparação a 97% dos pacientes tratados de forma profilática com fator IX de coagulação plasmático sem adesão.

No estado de saúde “com sangramento”, o modelo incorpora as probabilidades de ocorrência dos diferentes tipos de sangramentos característicos de pacientes com hemofilia B grave, de acordo com o tratamento profilático recebido (marstacimabe ou fator IX de coagulação plasmático). Nessa coorte hipotética, os pacientes tratados com marstacimabe apresentaram uma taxa anual de sangramentos (TAS), considerando todos os tipos, de 5,09, valor inferior ao observado entre aqueles tratados com fator IX de coagulação plasmático (7,90). Essas frequências, assim como as demais utilizadas no modelo, estão apresentadas no

QUADRO 9, para cada estratégia terapêutica avaliada. Todas as estimativas foram obtidas diretamente do ensaio clínico não randomizado BASIS (62).

QUADRO 9-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. Fonte: dossiê do demandante (p. 85).

No modelo, a ocorrência de sangramentos implica, necessariamente, a necessidade de tratamento sob demanda, de modo que um maior número de episódios hemorrágicos está diretamente associado a uma maior frequência anual desse tipo de tratamento. Ademais, a falta de controle adequado dos sangramentos pode resultar em comprometimento articular progressivo, aumentando a necessidade de procedimentos cirúrgicos, como artroplastia de joelho, quadril ou tornozelo. Dessa forma, a frequência de realização de artroplastias constitui uma variável-chave do modelo.

Para estimar essa frequência, o demandante realizou uma revisão de literatura com o objetivo de identificar a proporção de pacientes com hemofilia que necessitam de artroplastia. Entretanto, diante da ausência de dados suficientes para a condução de uma meta-análise de proporção ou para o cálculo de médias simples por faixa etária, optou-se pela utilização das taxas sugeridas por dois especialistas consultados. Assim, o **QUADRO 10** apresenta o percentual de artroplastias por ciclo anual, estratificado por faixa etária, considerado no caso base do modelo. Observa-se, por exemplo, que 7,77% da coorte de pacientes entre 31 e 50 anos, faixa etária com maior

representatividade no estudo, necessitaria de artroplastia a cada ciclo anual.

QUADRO 10 - 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%

Fonte: dossiê do demandante (p.88)

Com base nos dados de óbitos entre pacientes com hemofilia B no Brasil, divulgados pelo Ministério da Saúde nos boletins anuais sobre coagulopatias hereditárias, observa-se que a taxa de mortalidade associada à hemofilia B é semelhante à da população geral (118,119). Dessa forma, o modelo não atribuiu mortalidade específica relacionada à doença.

As estimativas de qualidade de vida (QV) foram fundamentadas em 16 estudos que avaliaram pacientes com hemofilias e que atenderam integralmente aos critérios de elegibilidade definidos a priori na revisão rápida da literatura (13,16,17,107,114,121–129). As utilidades reportadas nesses estudos variaram entre 0,67 e 0,87. Com base nesses dados, o modelo assumiu que os pacientes com hemofilia B ingressam no modelo com uma utilidade média de 0,730 (IC95%: 0,708–0,752). A realização de artroplastia para substituição de articulações comprometidas, como joelho ou quadril, decorrente de sangramentos associados ao controle inadequado da hemofilia B, acarreta impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes. Assim, o modelo incorporou uma perda de utilidade (desutilidade) associada a cada evento de artroplastia ocorrido na coorte hipotética. Foi considerada uma desutilidade de -0,195 (IC95%: -0,1172 a -0,2728) por procedimento, correspondente à média das desutilidades observadas nos dois estudos incluídos na revisão rápida da literatura (106,123).

Dessa forma, o modelo assumiu que, tanto no estado de saúde “sem sangramento” quanto no estado “com sangramento”, os pacientes com hemofilia B apresentam uma utilidade média inicial de 0,730 (IC95%: 0,708–0,752), com aplicação adicional de uma desutilidade de 0,195 a cada evento de artroplastia realizado.

7.1.6 Custos

Na estimativa de custos, foram considerados os recursos em saúde relacionados à aquisição dos medicamentos e ao manejo das principais complicações da hemofilia B grave, incluindo episódios de sangramento e procedimentos de artroplastia. As estimativas de custos foram obtidas a partir de fontes oficiais e públicas, abrangendo o Banco de Preços em Saúde; a lista de preços de medicamentos aprovada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em novembro de 2025; os valores dos procedimentos do Sistema

Único de Saúde (SUS), extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP); contratos firmados com fabricantes e publicados no Diário Oficial da União; e bases administrativas do DATASUS, incluindo as Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) e o Sistema de Produção Ambulatorial (SIA).

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 é o apresentado no QUADRO 2. O preço proposto para incorporação do medicamento, por apresentação é de R\$18.706,50. 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 **Tabela 2** mostra o custo inicial (ano 1 do modelo) e de manutenção (ciclos 2 em diante).

Tabela 2 - 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	R\$ 991,444,50
	Primeiro ano (ciclo 1) – uso de 53 canetas Demais anos (ciclos 2 em diante) – uso de 52 canetas	
	Dose de manutenção: 150mg (uma injeção subcutânea de 150mg/mL semanalmente por via subcutânea durante o tratamento da hemofilia)	R\$ 972.738,00

Fonte: dossiê do demandante (p.93)

Preço do fator IX de coagulação plasmático

O preço por UI do fator IX de coagulação plasmático foi de R\$0,4885 por UI 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.

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

O custo do fator IX de coagulação plasmático foi estimado a partir da multiplicação do valor unitário por unidade internacional (UI), fixado em R\$ 0,4885, pela quantidade média de fator consumida por paciente em cada ciclo do modelo. A estimativa da quantidade consumida foi obtida por meio de um modelo de séries temporais do tipo ARIMA. Com base nessa abordagem, o custo estimado apresentou valor inicial de R\$ 58.772,22 no primeiro ano, com aumento progressivo ao longo do horizonte temporal, atingindo R\$ 87.985,05 em 2085.

O modelo assumiu que 79,2% da coorte hipotética de pacientes receberia tratamento ambulatorial para controle dos episódios de sangramento. O custo desse tratamento foi calculado pela multiplicação de três componentes: (i) a quantidade de fator IX de coagulação plasmático necessária para o tratamento sob demanda, estimada pela multiplicação de 40 UI de fator pelo número de dias de tratamento sob demanda para cada estratégia terapêutica; (ii) o peso médio dos pacientes da coorte hipotética; e (iii) o preço unitário do fator IX de coagulação plasmático (R\$ 0,4885 por UI).

Adicionalmente, considerou-se que 12% dos pacientes da coorte hipotética necessitariam de atendimento hospitalar para o manejo adequado dos sangramentos. Os custos hospitalares associados a esse atendimento em pacientes com hemofilia B grave foram obtidos a partir dos dados administrativos disseminados pelo DATASUS.

Os custos hospitalares relacionados à realização de artroplastia em pacientes com hemofilia B grave foram estimados por meio de abordagem de macrocusteio (*top-down*), considerando-se que o custo médio de uma artroplastia no âmbito do SUS é de R\$ 54.468,31.

Para avaliar as incertezas associadas às estimativas dos parâmetros do modelo, bem como a confiabilidade e a robustez dos resultados da análise de custo-utilidade (ACU), foram conduzidas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), considerando a amplitude dos valores, seus limites inferiores e superiores e as respectivas distribuições de probabilidade.

Análise de sensibilidade determinística (DSA)

As mesmas variáveis incluídas na análise de sensibilidade probabilística foram consideradas na DSA. Para os parâmetros com intervalos de confiança disponíveis, utilizaram-se os valores mínimos e máximos reportados. Na ausência desses dados, foi aplicada uma variação arbitrária de $\pm 20\%$ em torno dos valores de entrada. A escolha desse percentual baseou-se no intervalo considerado plausível para variações realistas dos parâmetros incluídos no modelo (Quadro 29).

Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Na PSA, foram realizadas 1.000 iterações por meio do Método de Monte Carlo (MMC), permitindo a variação simultânea de todos os parâmetros do modelo. Foram adotadas distribuições beta para os parâmetros relacionados à eficácia e utilidade, e distribuições gama para os parâmetros de custo.

Resultados

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.

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 11. 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).

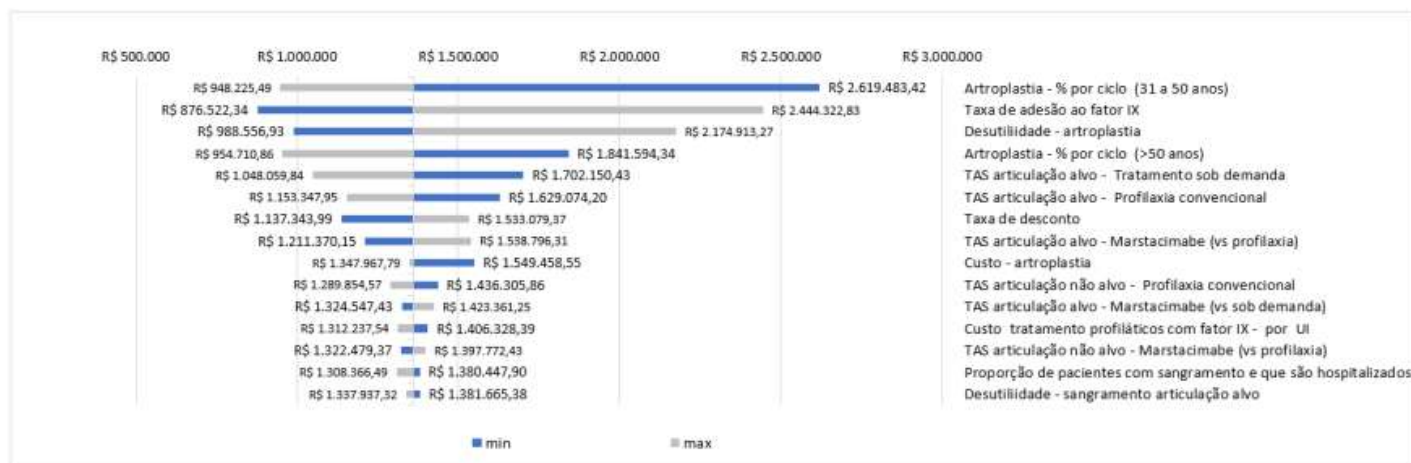
QUADRO 11-Resultados da razão de custo-efetividade incremental da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.

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. Fonte: dossiê do demandante.

DSA

Os resultados da DSA para a comparação entre marstacimabe e fator IX de coagulação plasmático estão apresentados na **Figura 4**. 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.



Fonte: dossiê do demandante (p. 110).

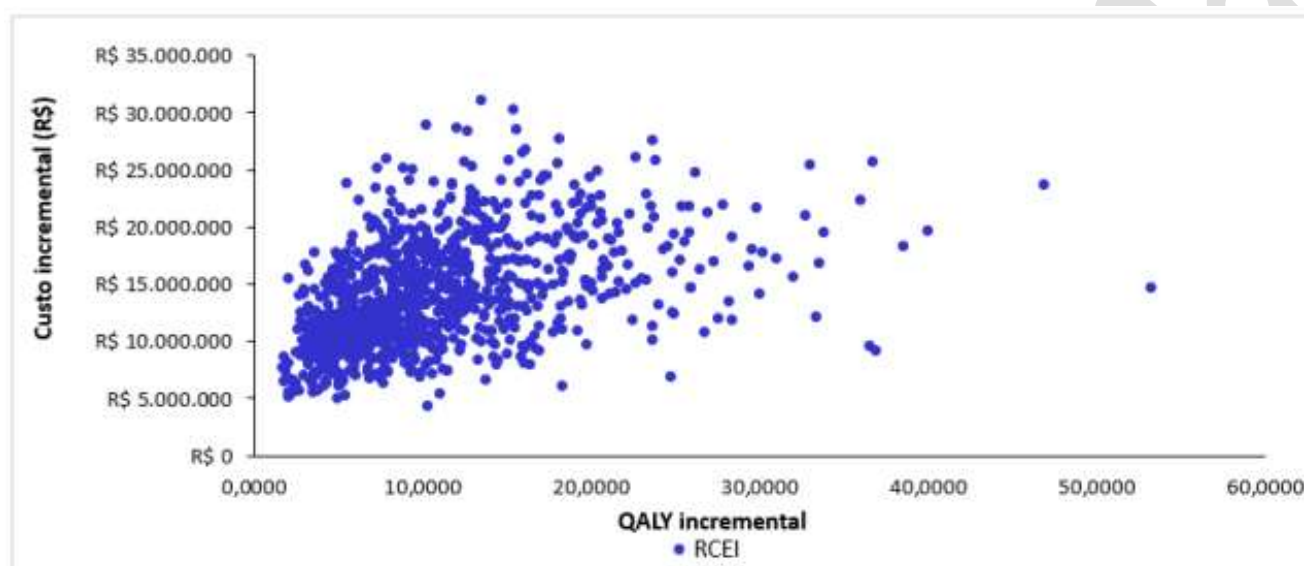
Figura 4 - Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da incorporação do marstacimabe no SUS para tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidor contra o fator IX de coagulação.

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

Fonte: dossiê do demandante (p. 110).

Figura 5, 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.



Fonte: dossiê do demandante (p. 110).

Figura 5 - 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.

A hemofilia B é uma doença ultrarrara caracterizada pela deficiência do fator IX, associada a sangramentos recorrentes e artropatia hemofílica progressiva, sobretudo nos casos graves, podendo levar à necessidade de cirurgias articulares e impactar significativamente a qualidade de vida e os custos assistenciais do Sistema Único de Saúde. Nesse contexto, foi conduzida uma análise de custo-utilidade por modelo de Markov para comparar a profilaxia com marstacimabe ao tratamento profilático com fator IX plasmático em adolescentes e adultos com hemofilia B grave sem inibidores, considerando custos diretos em saúde e efetividade em QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade).

Os resultados indicaram que, no caso-base, o marstacimabe esteve associado a maior custo total e maior efetividade incremental em relação ao fator IX de coagulação plasmático, com um ganho incremental de 9,33 QALYs e um custo adicional de R\$ 12,7 milhões, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1,36 milhão por QALY. Esses resultados refletem diferenças nos perfis de sangramento observados entre as estratégias terapêuticas, conforme evidenciado no estudo BASIS.

As análises de sensibilidade demonstraram que os resultados do modelo foram particularmente influenciados pela proporção de pacientes submetidos à artroplastia, especialmente na faixa etária de 31 a 50 anos, pela taxa de adesão ao tratamento com fator IX de coagulação plasmático e pela desutilidade associada à artroplastia. Adicionalmente, a análise de sensibilidade probabilística indicou consistência dos resultados, com o marstacimabe apresentando maior custo e maior efetividade incremental em todas as iterações simuladas.

7.1.1 Análise crítica da avaliação econômica

No contexto das avaliações econômicas em saúde, é reconhecido que modelos econômicos possuem limitações inerentes que devem ser consideradas de forma criteriosa na interpretação dos resultados e na subsidiariedade aos processos de tomada de decisão. Com o objetivo de assegurar transparência, todos os pressupostos adotados no desenvolvimento do modelo foram explicitados e discutidos ao longo da análise; ainda assim, algumas limitações e incertezas merecem destaque.

Em primeiro lugar, o modelo de Markov utilizado assume estados de saúde mutuamente excludentes, o que implica que os indivíduos da coorte hipotética não podem ocupar mais de um estado de saúde simultaneamente. Essa simplificação, embora metodologicamente aceita, pode não capturar plenamente a complexidade clínica da hemofilia B, na qual eventos e condições podem coexistir. Adicionalmente, o modelo adotou ciclos anuais. Contudo, na prática clínica, os pacientes podem apresentar tempos heterogêneos para transições entre estados de saúde, o que pode resultar em variações não capturadas pela estrutura temporal fixa do modelo.

Outra limitação relevante refere-se às fontes de dados utilizadas para parametrização das variáveis clínicas. Embora tenham sido conduzidas revisões da literatura para estimar parâmetros-chave, como taxas de sangramento, utilidade média, desutilidades associadas a sangramentos e artroplastia, grande parte das evidências disponíveis é proveniente de estudos internacionais, cuja qualidade metodológica não foi formalmente avaliada e que podem não refletir integralmente o contexto brasileiro.

Nesse sentido, destaca-se que a hemofilia B é uma doença ultrarrara, o que restringe substancialmente a disponibilidade de evidências específicas e robustas para essa população. Para mitigar parte dessas incertezas, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística, com o objetivo de avaliar a influência das principais variáveis nos resultados do caso-base.

De modo geral, uma modelagem econômica robusta requer não apenas a aplicação adequada de métodos formais, mas também a utilização de dados e premissas que representem, da forma mais acurada possível, a história natural da doença e os efeitos das tecnologias avaliadas. Assim, análises de custo-efetividade devem ser interpretadas à luz das incertezas inerentes aos dados e às premissas que alimentam os modelos, constituindo um insumo para o debate crítico e informado no âmbito da avaliação de tecnologias em saúde. Considerando isso, os aspectos que devem ser destacados sobre a demanda por sua relevância são:

A) Não foi apresentada justificativa para a combinação de dados de microcusteio e macrocusteio, especialmente quando baseados em opinião de especialistas, o que pode ter introduzido inconsistências na modelagem econômica, resultando em possíveis subestimações em alguns componentes de custo e superestimações em outros.

B) Como forma de superestimação, o dossiê em algumas inferências faz menção e uso do fator 2,8 para resultados econômicos, justificando seu uso sugerindo que trabalhos de núcleos de avaliações de tecnologia em saúde, os teriam utilizados, todavia vale destacar que não existe recomendação válida nas diretrizes oficiais que sugerem esse uso. Adicionalmente, a aplicação de um fator multiplicador de 180% a determinados componentes de custo evidencia um uso seletivo de parâmetros, o que pode resultar em superestimação dos custos totais.

C) O resultado econômico apresentado é substancialmente superior ao limiar de custo-efetividade, sendo acompanhado por elevado grau de incerteza, uma vez que o resultado de QALY apresentado para o marstacimabe não está devidamente explicado, nem suas fontes e nem a forma de cálculo que levou ao número apresentado. Ademais, chama atenção a ausência de estudos robustos voltados ao assunto e a diferença de QALY de 0,26 para 9,59, a qual carece de fundamentação metodológica clara. Nenhuma tecnologia apresentada voltada para hemofilia mostrou uma diferença tão grande quando comparada ao fator VIII ou IX.

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

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

7.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do marstacimabe para tratamento de profilaxia de rotina de pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave sem inibidores do fator IX de coagulação. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário, manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (108) e adotou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.

QUADRO 12. Características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com hemofilia B grave e sem inibidores contra o fator IX	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Marstacimabe	Adequado
Opções de tratamento	profilaxia	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Custos diretos decorrentes dos cinco primeiros anos da avaliação econômica	Adequado
Moeda	Real (R\$)	Adequado
Tipo de modelo	Modelo dinâmico	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria

7.2.1 População alvo (população elegível)

A população elegível considerada compreendeu pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia B grave, sem inibidores do fator IX de coagulação, com idade média de 32 anos, em consonância com a média etária dos participantes do ensaio clínico não randomizado BASIS (62). Conforme dados do Ministério da Saúde, dos 2.339 pacientes com hemofilia B registrados no Brasil em 2024, 31,9% encontravam-se na faixa etária de 31 a 50 anos, 24,9% entre 19 e 30 anos, 17,1% tinham mais de 51 anos e 10,3% correspondiam a adolescentes entre 13 e 18 anos (38).

A estimativa do número de indivíduos elegíveis ao tratamento anual no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi realizada por meio de extrapolação linear da série histórica de pacientes com hemofilia B no Brasil, com base nos dados divulgados pelo Ministério da Saúde nos boletins anuais sobre coagulopatias hereditárias, referentes ao período de 2015 a 2024 (38–47). Dessa forma, as variáveis utilizadas para a definição da população elegível considerada na análise de impacto orçamentário (AIO), extraídas dos boletins publicados pelo Ministério da Saúde entre 2015 e 2024, foram:

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. A **Tabela 3** apresenta a estimativa da população elegível no horizonte temporal da análise.

Tabela 3 - Projeção populacional em 5 anos.

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

Fonte: dossiê do demandante (p.117).

Nesta avaliação, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi adotado como fonte pagadora dos serviços de saúde, considerando que, no âmbito do Programa de Sangue e Hemoderivados, sob gestão do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), a organização da rede assistencial e o tratamento dos pacientes com hemofilias, incluindo a hemofilia B, são de responsabilidade do governo federal.

O tratamento avaliado foi o marstacimabe para profilaxia da hemofilia B grave, conforme o esquema posológico descrito na bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a população elegível. O regime considerado incluiu uma dose de ataque inicial de 300 mg (duas injeções subcutâneas de 150 mg/mL) na primeira semana de tratamento, seguida de doses semanais de manutenção de 150 mg/mL por via subcutânea até o último ano do ciclo do modelo (66).

Atualmente, no SUS, o tratamento profilático da hemofilia B em pacientes sem inibidores contra o fator IX de coagulação é realizado exclusivamente com fator IX de coagulação plasmático, independentemente da idade ou da gravidade da doença. Dado que a população elegível deste estudo é composta por pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos) com hemofilia B grave sem inibidores, perfil contemplado nos critérios de profilaxia do SUS, o fator IX de coagulação plasmático foi definido como comparador na análise de impacto orçamentário (AIO).

O horizonte temporal da análise foi estabelecido em cinco anos, compreendendo o período de 2026 a 2030, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas para Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (138). Em linha com essas recomendações, não foram aplicadas taxas de desconto. Ressalta-se que, conforme detalhado na subseção 8.2.10, a AIO considerou exclusivamente os custos correspondentes aos cinco primeiros anos da análise de custo-utilidade (ACU), sem desconto, utilizando, para cada ano, os custos anuais da intervenção e do comparador diretamente derivados da ACU.

7.2.2 Market Share

O market share considerado na análise é apresentado na **Tabela 4**. 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.

Tabela 4-Market share no cenário referência.

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%

Fonte: dossiê do demandante.

7.2.3 Custos

Foram considerados (sem descontos) os custos dos cinco primeiros anos (que corresponde ao horizonte temporal da AIO) da ACU desenvolvida. A utilização de tais custos inclui os custos diretos relativos à aquisição dos medicamentos anualmente, e 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. Nesse sentido, o **QUADRO 13** apresenta os custos dos primeiros 5 anos com fator IX de coagulação plasmático obtidos da ACU e que foram considerados na AIO.

QUADRO 13- 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

Fonte: dossiê do demandante.

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. Esse incremento é de R\$ 145,3 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 487,5 milhões no quinto ano de análise.

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. Os resultados são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5- 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			Representatividade da AIO sobre o orçamento anual do Ministério da Saúde*
	Referência	Proposto	Incremental	
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%

Fonte: dossiê do demandante.

Diante da presença de múltiplas variáveis na análise de impacto orçamentário (AIO), foram conduzidas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) com o objetivo de avaliar a elasticidade dos parâmetros utilizados na estimativa da população elegível total e compreender a influência individual de cada variável sobre os resultados do cenário base. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que a variável com maior impacto sobre o resultado do caso-base foi a taxa de difusão (market share) do marstacimabe. A variação desse parâmetro resultou em um impacto orçamentário acumulado em cinco anos que oscilou entre R\$ 1,8 bilhão e R\$ 2,6 bilhões. As demais variáveis analisadas não apresentaram variações expressivas em relação ao resultado do caso-base.

Por sua vez, na análise de sensibilidade probabilística, a partir de 1.000 simulações realizadas pelo Método de Monte Carlo (MMC), o impacto orçamentário médio estimado ao longo de cinco anos foi de R\$ 1.603.715.348,76 (desvio-padrão: R\$ 257.296.637,26; IC95%: R\$ 1.603.714.354,56 a R\$ 1.603.716.342,96). A mediana do impacto orçamentário foi de R\$ 1.601.177.358,40, com primeiro quartil (Q1) de R\$ 1.419.049.844,29, terceiro quartil (Q3) de R\$ 1.772.098.696,52 e intervalo interquartil (IIR) de R\$ 353.048.852,23, no mesmo horizonte temporal.

Do total de iterações realizadas, 50,7% (507/1.000) dos resultados da AIO situaram-se abaixo da média estimada (R\$ 1.603.715.348,76), enquanto 25% (250/1.000) ficaram entre a média e o terceiro quartil da distribuição (R\$ 1.772.098.696,52).

7.2.9 Análise crítica do impacto orçamentário

A AIO realizada pelo demandante tentou seguir os princípios preconizados na diretriz específica do MS. Todavia algumas observações merecem destaque:

a) A diretriz de impacto orçamentário do Ministério da Saúde foi produzida para sustentar as avaliações de Impacto orçamentário, contudo, não há referência a mesma sobre a necessidade de se utilizar o documento CHEERS da ISPOR, uma vez que o foco principal da análise é fornecer informações para que o Ministério da Saúde possa embasar sua decisão.

b) Ainda no documento da diretriz, não existe sugestão de uso de análises determinísticas ou probabilísticas, que sequer fazem sentido para uma decisão orçamentária;

c) Todavia a diretriz apresenta em seu bojo a necessidade de utilização de uma população pelo método epidemiológico e pelo método de demanda aferida, que não se observou no documento.

D) Não menos importante destacar que o demandante apresentou apenas uma simulação de cenário base, sem apresentação de cenários alternativos para o tamanho populacional e Market-share, quando o recomendado na diretriz específica é a apresentação de no mínimo dois cenários de uma eventual incorporação da tecnologia.

E) O Market share poderia ter sido apresentado com ao menos um cenário de penetração mais agressivo, uma vez que atualmente não há tecnologia concorrente com apelo de substituição.

E) ainda no que tange os custos, que tiveram sua fonte apresentadas no modelo econômico, vale a mesma crítica, uma vez que os dados possuem alto grau de incertezas.

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

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento 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**. A busca foi realizada em dezembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 D67, fases de estudo 2,3,4 (145);
- ClinicalTrials: *Hemophilia B Without Inhibitor | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (146);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Factor IX deficiency) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("Without AND Inhibitor")* (147).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (148-150).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (151) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (152).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **cinco** tecnologias potenciais 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 (QUADRO 14)**.

QUADRO 14: Medicamentos potenciais 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.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Concizumabe	Inibidor da via do fator tecidual; estimulador de fator Xa	Subcutânea	Fase 4 ^a	FDA e EMA (2025) Anvisa: sem registro*	Nice: aguardando desenvolvimento CDA: -
Etranacogene dezaparvovec	Estimulador do gene F9	Intravenosa	Fase 4 ^a	FDA e EMA (2023) Anvisa: sem registro	Nice: recomenda CDA: -
Fitusirana	Inibidor da antitrombina III	Subcutânea	Fase 3 ^b	FDA (2025) Anvisa e EMA: sem registro	-
Dalnacogene ponparvovec	Estimulador do gene F9; Estimulador do fator IX	Intravenosa	Fase 2/3 ^c	-	-
KN-057	Inibidor da via do fator tecidual; modulador do fator de coagulação	Subcutânea	Fase 3 ^b	-	-

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

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

* Registrado apenas para hemofilia A e B com inibidores

^a Recrutando

^b Completo

^c Ativo, não recrutando

O **concizumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG4, inibidor da via do fator tecidual (anti-TFPI) que previne a inibição do FXa e promove a coagulação, para o tratamento subcutâneo diário da hemofilia B e hemofilia A. No **FDA e EMA**, o medicamento está aprovado para pacientes adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A ou B **com inibidores** para profilaxia, a fim de prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento; e para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A ou B (HA/HB) **sem inibidores**. Na **Anvisa** está aprovado para profilaxia de rotina de sangramentos em pacientes com hemofilia A (deficiência do fator VIII congênita) com inibidores do FVIII ≥ 12 anos de idade; hemofilia B (deficiência do fator IX congênita) **com inibidores** do FIX ≥ 12 anos de idade. No **Nice** foi identificado um relatório de recomendação “aguardando desenvolvimento” do concizumabe para o tratamento da hemofilia A grave ou da hemofilia B moderada a grave em pessoas com 12 anos ou mais sem inibidores (146-151).

O **etranacogene dezaparvovec** é uma terapia gênica baseada em vírus adeno-associado tipo 5 (AAV5) que carrega o transgene da variante Padua do Fator IX (FIX-Padua). No **FDA**, o medicamento está aprovado para o tratamento de adultos com 18 anos ou mais com hemofilia B que **atualmente utilizam profilaxia com fator IX** e que apresentam sangramento com risco de vida atual ou histórico, ou episódios repetidos de sangramento espontâneo grave. Na **EMA**, está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com hemofilia B grave e moderadamente grave e **sem inibidores**

de fator IX. No **Nice**, o etranacogene dezaparvovec é recomendado como opção para o tratamento da hemofilia B moderadamente grave ou grave (deficiência congênita do fator IX [FIX]) em adultos **sem anticorpos anti-FIX** (146,147; 149-151).

A **fitusirana** é uma molécula biológica, um oligonucleotídeo siRNA sintético de fita dupla, inibidor da antitrombina III, que foi desenvolvida para profilaxia e tratamento de hemofilia A e B. No **FDA**, está aprovado para a profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramento em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com hemofilia A e B **com ou sem inibidores**. Na **EMA**, em abril de 2025, a submissão regulatória era esperada para a partir de 2026. Em julho de 2014, a EMA recomendou a concessão de designações de **“medicamento órfão”** para hemofilia A e B. Em junho de 2024, o pedido regulatório foi submetido na **Anvisa** para o tratamento da hemofilia A ou B em adultos e adolescentes **com ou sem inibidores** (146,147,150).

O **dalnacogene ponparvovec** é uma terapia gênica baseada em vírus adeno-associado (AAV) projetada para direcionar a expressão do transgene do fator IX humano (FIX) e aumentar os níveis circulantes de FIX endógeno, para o tratamento intravenoso da hemofilia B. Em abril de 2025, o medicamento foi aprovado (estando em fase de registro) na **China** para o tratamento de pacientes adultos com hemofilia B moderada a grave (deficiência congênita do fator IX de coagulação). Em agosto de 2022, o FDA concedeu a designação de **“medicamento órfão”** ao dalnacogene ponparvovec para o tratamento da hemofilia B. Em outubro de 2024, a EMA concedeu a designação de **“Produtos Médicos de Terapia Avançada”** ao medicamento para o tratamento da hemofilia B (146,147).

O **KN-057** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-inibidor da via do fator tecidual e fator de coagulação alvo, que está em desenvolvimento para o tratamento de doenças hematológicas, incluindo hemofilia A e hemofilia B **com ou sem inibidores**. Em abril de 2024, um estudo clínico de **fase 3** (NCT06569108) foi iniciado na China para avaliar a eficácia e a segurança da profilaxia com injeção de KN-057 em pacientes com hemofilia A ou B **sem inibidores**. A, com previsão de conclusão em dezembro de 2026 (146,147).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

No âmbito do Reino Unido, o NICE emitiu recomendação para o uso de marstacimabe na profilaxia da hemofilia B, fundamentada na avaliação de eficácia clínica e custo-efetividade, com a adoção da tecnologia condicionada à existência de acordo comercial com o sistema público de saúde. De forma alinhada, o Scottish Medicines Consortium (SMC) também se posicionou favoravelmente ao uso do medicamento na Escócia para a mesma indicação, ressaltando igualmente a vinculação a acordos de acesso. Em contraste, na França, a Haute Autorité de Santé (HAS), por meio de seu Comitê de Transparência, manifestou parecer desfavorável à inclusão do marstacimabe no sistema de reembolso, em razão de incertezas relacionadas ao balanço entre benefícios clínicos e evidências disponíveis. Por sua vez, até o momento, não foram identificadas recomendações específicas de avaliação de tecnologias em saúde publicadas pela Canadian Drugs Agency (CDA-AMC) nem pelo INFARMED, em Portugal, relativas ao marstacimabe.

Uma revisão de análises sobre o uso do Marstacimabe em agências de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada para definir o posicionamento em cada sistema de saúde. A **Tabela 6** -resume as avaliações das principais agências.

Tabela 6 - Resumo das resoluções das principais agências de ATS

Agência	Posicionamento sobre marstacimabe
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra (92)	Marstacimabe (<i>Hympavzi</i>) é recomendado como opção profilática para prevenir episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B grave (≥ 12 anos, ≥ 35 kg e sem inibidores), desde que seja fornecido conforme o acordo comercial com o NHS . Para hemofilia A grave, não é recomendado pela análise de custo-efetividade.
Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia(95)	O SMC emitiu orientação favorável restrita ao uso de marstacimabe no NHSScotland para prevenção ou redução de sangramentos em pessoas com hemofilia B grave (≥ 12 anos e sem inibidores). Não foi recomendado para hemofilia A.
Canadian Drugs Agency (CDA-AMC) – Canadá(152)	Até o momento, não há diretriz ou recomendação pública específica de HTA publicada pela agência canadense sobre marstacimabe. Possíveis avaliações de HTA poderão ocorrer após submissão formal da tecnologia.
Haute Autorité de Santé (HAS) – França(97)	A HAS, por meio de sua <i>Transparency Committee</i> , publicou parecer desfavorável para reembolso/uso no sistema público para marstacimabe nas indicações autorizadas (hemofilia A ou B grave sem inibidores), citando incertezas nos dados de eficácia e segurança.
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) – Portugal(153)	Não foi identificado até o momento um posicionamento público específico de HTA ou recomendação de financiamento público para marstacimabe pelos canais oficiais disponíveis.

Fonte: elaboração própria (2026).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hemofilia B é uma doença hemorrágica hereditária, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência do fator IX de coagulação, cursando com sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos, especialmente em articulações e músculos, podendo levar a artropatia crônica, incapacidade funcional e comprometimento significativo da qualidade de vida. Nos casos graves, a profilaxia contínua é fundamental para reduzir episódios hemorrágicos e prevenir dano articular progressivo, constituindo-se como padrão de cuidado no SUS por meio da reposição de fator IX.

No que se refere às evidências clínicas do marstacimabe, os resultados disponíveis sugerem redução da taxa anualizada de sangramentos e perfil de segurança aparentemente aceitável. Entretanto, a principal fonte de evidência baseia-se em estudo intervencional não randomizado, com comparação antes-depois e ausência de grupo controle contemporâneo. Esse delineamento impõe limitações relevantes à validade interna, especialmente pela impossibilidade de controle adequado de fatores de confusão, regressão à média e variações temporais no manejo clínico. O caráter aberto do estudo também amplia a incerteza quanto à mensuração de desfechos dependentes de relato. Assim, embora

os achados apontem potencial benefício clínico, a certeza da evidência é limitada, e o efeito real pode ser substancialmente diferente do estimado.

Na avaliação econômica, o modelo apresentado indica potencial custo-efetividade em determinados cenários, sobretudo quando consideradas premissas favoráveis relacionadas ao custo comparador, à redução de sangramentos e à melhora de qualidade de vida. Contudo, o modelo apresenta incertezas estruturais importantes, incluindo pressupostos quanto à magnitude e à manutenção do efeito ao longo do tempo, extrapolação de dados de curto prazo para horizontes prolongados, além de incertezas nos valores de utilidade e nos custos indiretos evitados. A ausência de comparações diretas robustas com alternativas terapêuticas disponíveis no SUS também limita a confiabilidade incremental das estimativas.

Em relação ao impacto orçamentário, as projeções indicam incremento relevante de gastos para o sistema público de saúde, condicionado ao número estimado de pacientes elegíveis, à taxa de incorporação e ao preço da tecnologia. As principais incertezas concentram-se na estimativa do tamanho da população-alvo, na possível migração de pacientes entre esquemas terapêuticos e na sustentabilidade de preços ao longo do tempo. Pequenas variações nesses parâmetros resultam em alterações expressivas no impacto financeiro projetado.

Em síntese, o marstacimabe representa uma alternativa terapêutica inovadora com potencial benefício clínico na profilaxia da hemofilia B; contudo, a tomada de decisão é marcada por incerteza clínica relevante, limitações na robustez das análises econômicas e impacto orçamentário potencialmente elevado. A incorporação da tecnologia exige, portanto, ponderação cuidadosa entre benefício esperado, grau de incerteza das evidências e sustentabilidade do sistema de saúde.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 13/2026 foi aberta de 03/02/2026 a 12/02/2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Oito pessoas se inscreveram, contudo, nenhuma delas atendeu aos critérios estabelecidos para participação da ação. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, porém não foi identificado um representante. A apreciação deste tema ocorreu na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de março de 2026 e não houve participação de representantes na Perspectiva do Paciente. Contudo, os membros do Comitê de Medicamentos solicitaram que, no retorno da consulta pública, houvesse apresentação do relato de um paciente com a condição de saúde mesmo que não tenha feito uso do medicamento em avaliação. A seleção dos representantes será retomada conforme as novas orientações da ação e a lista de inscritos da Chamada Pública 13/2026.

12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

Na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelos técnicos da CGATS, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram sobre o cenário atual no tratamento da hemofilia B, e as opções existentes hoje no SUS. Os especialistas convidados citaram que a introdução do marstacimabe representaria uma opção a mais no cenário composto pelo fornecimento de fatores pela CGSH (Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados). Diante desse cenário, questionou-se criticamente a ausência de evidência robusta para embasar a incorporação do marstacimabe uma vez que o comparador atual, tem mostrado suficiente efetividade. Na relação também foram discutidas a alta incerteza nos resultados de dados de QALY e nas avaliações econômicas, bem como nas análises de impacto orçamentário. Alguns membros do Comitê sugeriram que a demanda tivesse uma população alvo mais específica. Também se discutiu sobre o market share adotado na análise, pois uma possível incorporação de uma tecnologia sem um comparador direto, sugere uma taxa de penetração mais agressiva. A representante da Organização da Sociedade Civil declarou conflito de interesses classificado como muito importante. Em razão disso, participou das discussões, porém se absteve da votação.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), realizada no dia 04 de março de 2026, deliberaram, por unanimidade, seguir para Consulta Pública, com recomendação desfavorável para a incorporação do marstacimabe 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.

14. 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. Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. *The Lancet.* 2025 Mar;405(10480):736–50.
 7. Mann KG. Prothrombinase: the paradigm for membrane bound enzyme complexes; a memoir. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Aug 10;52(2):379–82.
 8. 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.
 9. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In Review. *Pediatr Rev.* 2013 Jul 1;34(7):289–95.
 10. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica.* 2019 Sep;104(9):1702–9.
 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. 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
 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. Parng 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). Hympavzi (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]. Hympavzi (marstacimabe): novo registro. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3693110?nomeProduto=Hympavzi>
27. 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.
28. 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>
29. 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>
30. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456059>
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. Hatswell 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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaqueopatias.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 Hymfavzi® (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_Sistemtica_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
74. to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2023 Jun;158:70–83.
75. COMET INITIATIVE. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
76. PCORI. Disponível em: <https://www.pcori.org/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
77. Srivastava A, Mahlangu J, Pipe SW. Guidelines for management of hemophilia—why, what, and how? *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 May;9(4):102879.
78. 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.
79. Benemei S, Boni L, Castaman G. Outcome measures in hemophilia: current and future perspectives. *Expert Rev Hematol*. 2024 Jul;17(7):329–40.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Skinner MW, Chai-Adisaksopha 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.
86. 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>
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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>
91. Pfizer Inc. Pfizer data on file. Interim full clinical study report: protocol B7841005. Pfizer Inc. 2024.
92. 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>

93. 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>
94. 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.
95. 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.
96. 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/>
97. 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>
98. 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-hypavzi-marstacimab
99. 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
100. 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.
101. 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://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01235-8>
102. 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://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01235-8>
103. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IMMUNINE® - FATOR IX DE COAGULAÇÃO (bula).
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. 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.
108. 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.
109. 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* [Internet]. 2024 May 23;8(3):373–87. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s41669-024-00480-z>
110. 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.
111. Chhabra A, Spurdan 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen 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.
120. 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. .
121. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua Completa de Mortalidade [Internet]. 2023. Available from:

<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

122. 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.
123. 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- <sc>HERO</sc> - S study. *Eur J Haematol*. 2018 Jun 11;100(6):592–602.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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
133. 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
134. 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>
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de Ce 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
140. 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
141. 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>
142. 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.
143. 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://healtheconomicreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-018-0185-7>
144. 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).
145. 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.
146. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
147. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
148. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
149. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
150. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
151. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

152. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
153. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em dezembro de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
154. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. Avaliação de Tecnologias de Saúde. Lisboa: INFARMED, 2026. Disponível em: <<https://www.infarmed.pt>>. Acesso em: 18 fev. 2026.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 - Busca de patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e *Orange Book* (da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 22 de dezembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

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

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

Para a tecnologia marstacimabe, foi identificado 1 documento patentário vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Patente vigente para a tecnologia marstacimabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112018001478	Anticorpos do inibidor da via do fator de tecidos, usos dos mesmos, molécula de ácido nucleico e composição farmacêutica	Pfizer INC. (US)	10/08/2036	Combinação de medicamentos(a), Produto (macromolécula)(b)
BR122021000217	Anticorpos do inibidor da via do fator de tecidos, usos dos mesmos, e composição farmacêutica	Pfizer INC. (US)	10/08/2036	Combinação de medicamentos(a), Produto (macromolécula)(b)

Legenda: (a) Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. (b) Produto (Macromolécula): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. FONTE: Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

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

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

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 22 de dez. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 22 de dez. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 22 de dez. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 22 de dez. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 22 de dez. de 2025.

APÊNDICE 2 – Estratégia de busca

QUADRO 1. 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

APÊNDICE 3 – Estudos excluídos da revisão sistemática e motivos de exclusão

QUADRO 1. 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

- 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
- 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
- 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
- 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.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136