

Alfanonacogue - Benefix® para
hemofilia B em pacientes menores de
19 anos de idade

Nº 258
Abril/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	4
2.	A DOENÇA.....	6
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	6
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	7
2.3.	CONCENTRADOS DE FATORES DE COAGULAÇÃO PARA HEMOFILIA B	9
2.4.	NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	10
3.	A TECNOLOGIA (BENEFIX® BULA).....	11
4.	ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	17
4.1.	ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	18
4.2.	ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DGITS.....	19
4.3.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	20
4.4.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA - ESTUDO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.....	26
4.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	29
4.6.	CONSIDERAÇÕES AO ESTUDO ECONÔMICO E AO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	30
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	30
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7.	RECOMENDAÇÃO INICIAL.....	32
8.	CONSULTA PÚBLICA	33
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	42
10.	DECISÃO	43
11.	REFERÊNCIAS.....	44



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfanonacogue (Benefix®)

Indicação: Controle e prevenção de episódios hemorrágicos e para profilaxia de atividades rotineiras e cirúrgicas de pacientes com hemofilia B, menores de 19 anos de idade.

Demandante: Laboratórios Pfizer Ltda.

Contexto: As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de um ou mais fatores da coagulação e se caracterizam pela ocorrência de hemorragias de gravidade variável, de forma espontânea e/ou pós-traumática. Segundo dados de 2014 do Sistema Hemovida Web – Coagulopatias do Ministério da Saúde, o número de pacientes com Hemofilia B era de 1.881 no Brasil. Como não há cura para as hemofilias, os objetivos de tratamento são prevenir e tratar hemorragias de modo a evitar artropatias incapacitantes e dano tecidual, e melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência. As modalidades de tratamento da hemofilia B são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação IX, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático. O fator IX de origem plasmática faz parte do rol de tecnologias ofertada pelo SUS para o tratamento de Hemofilia B.

Pergunta: O uso do Fator IX recombinante (Benefix®), além de tão eficaz quanto comparado às opções disponíveis atualmente no SUS, proporciona vantagens de segurança aos pacientes com Hemofilia B?

Evidências científicas: Os estudos apresentados pelo demandante demonstram a eficácia do medicamento Benefix em aumentar a atividade de FIX e controlar sangramentos. Entretanto, não foi apresentado estudo de eficácia que comparasse os fatores IX plasmático e recombinante, o que impossibilita posicionar o fator IX recombinante como igual, melhor ou pior do que o fator IX plasmático ofertado pelo SUS. Apenas um estudo retrospectivo comparou o fator IX plasmático (medicamento atualmente ofertado pelo SUS) com o fator IX recombinante, e concluiu que a frequência de reações alérgicas e do desenvolvimento de inibidores entre os pacientes que receberam ambos os fatores IX foi bem similar (Recht et al., 2011). Na revisão sistemática incluída pelo DGITS sobre tipos e frequência das reações adversas - não trombóticas e não associadas a inibidor - relacionadas aos fatores de coagulação utilizados em pacientes com hemofilia A, hemofilia B e doença de von Willebrand, os autores concluíram que os dados por eles apresentados confirmam o elevado grau de



segurança dos produtos atualmente utilizados para terapia de hemofilia A e B e doença da von Willebrand (Franchini et al., 2012). Assim, até o momento, não há comprovação de que os fatores IX de origem plasmática utilizados atualmente pelo SUS confirmam algum risco conhecido e quantificável aos pacientes quando comparados ao Fator IX recombinante.

Avaliação econômica: Na análise de custo-minimização, foram encontrados os seguintes custos incrementais: profilaxia primária - R\$ 474.978,00; cirurgia de médio porte - R\$ 27.802,00; tratamento de sangramentos espontâneos - R\$ 5.014,00.

Análise de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário de R\$ 728 milhões a aproximadamente R\$ 1,01 bilhão de reais considerando o horizonte de tempo de 5 anos possivelmente está subestimado e não se justifica frente falta de evidência de superioridade em termos de eficácia e segurança do Fator IX recombinante em relação ao Fator IX plasmático.

Recomendação inicial: Os membros presentes na reunião do plenário da Conitec realizada no dia 10 de novembro deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do alfanonacogue (fator IX recombinante) para o tratamento da Hemofilia B. Tal recomendação foi embasada na falta de evidências que demonstrem superioridade do medicamento Benefix frente à tecnologia já disponível no tratamento da hemofilia B, e assim, sendo, não se justificaria o impacto orçamentário apresentado.

Consulta pública: Foi recebido um total de 155 contribuições, sendo 146 contribuições provenientes do formulário de experiência/opinião e 9 do formulário técnico-científico. Nenhuma das contribuições apresentou evidências de superioridade do fator IX recombinante em relação ao plasmático.

Recomendação final: Os membros presentes na reunião do plenário da Conitec realizada no dia 08 de março de 2017 mantiveram a recomendação desfavorável a incorporação do alfanonacogue (fator IX recombinante) para o tratamento da Hemofilia B.

Decisão: Não incorporar o alfanonacogue para hemofilia B em pacientes menores de 19 anos de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 17, publicada no DOU nº 77, do dia 24 de abril de 2017, seção 2, pág. 57.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de um ou mais fatores da coagulação e se caracterizam pela ocorrência de hemorragias de gravidade variável, de forma espontânea e/ou pós-traumática. Segundo dados de 2014 do Sistema Hemovida Web – Coagulopatias do Ministério da Saúde, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil era de 21.066 naquele ano, dos quais 9.616 (45,65%) correspondem à hemofilia A (deficiência de fator VIII); 1.881 (8,93%), à hemofilia B (deficiência de fator IX); 6544 (31,06%), à doença de von Willebrand (defeito quantitativo e/ ou qualitativo do fator von Willebrand); e 3025 (14,36%), a outras coagulopatias hereditárias e aos demais transtornos hemorrágicos (Brasil, 2015a).

Hemofilia B

A hemofilia B, cuja tecnologia proposta para incorporação está destinada ao tratamento dessa coagulopatia, é uma deficiência genética ligada ao cromossomo X da atividade do fator de coagulação IX (FIX). Tal deficiência está associada com sangramento em tecidos profundos recorrente e nas articulações o que pode levar à incapacidade a longo prazo (Nazeef e Sheehan, 2016). De acordo com atividade do fator IX plasmático, a hemofilia B pode ser classificada em grave (nível de FIX inferior a 1%), moderada (nível de FIX entre 1% a 5%) ou leve (nível de FIX entre 5% a 40%) (White et al., 2001). gravidade da doença vai determinar a magnitude e periodicidade dos episódios hemorrágicos (Quadro 1).

Gravidade	Fator VIII ou Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: White et al. (2001) e Blanchette et al. (2014).

Quadro 1. Relação da gravidade do sangramento com o nível do fator de coagulação (Brasil, 2015b).



Cerca de 1% a 5% dos hemofílicos B podem desenvolver inibidores, isto é, anticorpos da classe IgG contra o fator IX infundido (aloanticorpo) capazes de inibir a atividade coagulante do fator IX. Geralmente, os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave. Clinicamente, a presença de inibidores manifesta-se pela falta de resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da frequência e/ou gravidade dos episódios hemorrágicos. Assim, deve-se avaliar a possibilidade de surgimento de inibidor e proceder à pesquisa laboratorial quando um paciente apresentar sangramento que não responda adequadamente ao tratamento habitual e/ou em face do aumento da frequência dos sangramentos (Brasil, 2015b).

2.2. Tratamento recomendado

O tratamento das coagulopatias tem como principal pilar a reposição dos fatores da coagulação que se encontram deficientes, devendo-se respeitar as características biológicas individuais de cada fator (Brasil, 2006). Como não há cura para as hemofilias, os objetivos de tratamento são prevenir e tratar hemorragias de modo a evitar artropatias incapacitantes e dano tecidual, e melhorar a qualidade de vida e a sobrevida. Outros agentes hemostáticos também podem ser utilizados em algumas situações relacionadas à Hemofilia B (Brasil, 2015b).

As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser **sob demanda** (episódico) ou **profilático** (Quadro 2) (Brasil, 2015b).

Modalidade de tratamento	Definição
Episódico (sob demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
Profilaxia contínua	
Profilaxia primária	Reposição regular contínua [●] com início antes de evidências de alteração osteocondral [▲] e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos
Profilaxia secundária	Reposição regular contínua [●] com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral [▲]
Profilaxia terciária	Reposição regular contínua [●] com início após evidência de alteração osteocondral [■]
Profilaxia intermitente	
Periódica ou de curta duração	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano

Fonte: Srivastava *et al.* (2013) e Blanchette *et al.* (2014).

● Reposição regular contínua é definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano (85% da intenção de tratar)

▲ Determinada por meio de exame físico e/ou testes de imagem

■ Determinada por meio de exame físico e radiografia simples da(s) articulação(ões) afetada(s)

Quadro 2. Definição das modalidades de tratamento de reposição de fator de coagulação (Brasil, 2015b).



No tratamento sob **demanda ou episódico**, o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. A terapia de reposição na hemofilia B depende do quadro clínico e baseia-se na seguinte fórmula (Brasil, 2015b):

Hemofilia B:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator IX} = \text{peso (kg)} \times \Delta$$

O Manual de Hemofilia publicado em 2015 pelo MS traz orientações para **terapia de reposição** para as diversas situações clínicas nas hemofilias A e B: hemartrose, hemorragia intramuscular hemorragia cervical de assoalho da língua ou face, hemorragia em retroperitônio, epistaxe, hematúria, hemorragia gastrointestinal, traumatismo crânio-encefálico e hemorragia intracraniana e hemorragia intracraniana confirmada. Existem situações clínicas (articulação-alvo, hematomas volumosos e hemorragia intracraniana) onde está recomendado o uso de profilaxia intermitente, que deve ser utilizada com o objetivo de se evitar o ressangramento ou interromper/amenizar as complicações hemorrágicas (Brasil, 2015b).

O tratamento de **profilaxia** (ou seja, de caráter preventivo) consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos. A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) (Brasil, 2015b).

O Manual de Hemofilia também orienta o uso de fatores de coagulação nos casos de **profilaxia** voltada para **procedimentos invasivos, odontológicos e em cirurgias** (Brasil, 2015b).

Cabe destacar que a **profilaxia primária** é a modalidade terapêutica recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia (FMH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave. É considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia grave. O protocolo de profilaxia primária foi implantado no Brasil em novembro de 2011 e em maio de 2014, o Ministério da Saúde publicou o “Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave” (Brasil, 2014).



2.3. Concentrados de fatores de coagulação para Hemofilia B

Os **concentrados de fatores de coagulação** podem ser produzidos de duas maneiras, por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano), ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes). Os produtos **derivados do plasma humano** (hemoderivados), embora sejam produzidos a partir de plasma coletado de doadores de sangue, são hoje considerados produtos bastante seguros, devido às novas técnicas de diagnóstico, inativação viral e purificação (Brasil, 2015). Atualmente, os FIX de origem plasmática com registro ativo junto à ANVISA são OCTANINE F® (Octapharma), IMMUNINE® (Baxter), BERININ P® (CSL Behring), FATOR IX® (Grifols) (CMED, 2016). O fator IX de origem plasmática faz parte do rol de tecnologias ofertada pelo SUS para o tratamento de Hemofilia B.

Os **concentrados recombinantes** são aqueles desenvolvidos por técnicas de biologia molecular, sendo altamente purificados. Por meio dessa metodologia é possível o desenvolvimento de produtos mais elaborados, como fatores de longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos (Brasil, 2015). Os FIX recombinantes com apresentações ativas junto à ANVISA são Elprolix® (Biogen) BeneFIX® (Pfizer) e Rixubis® (Baxter) (CMED, 2016) (Quadro 3). O FIX de origem recombinante não é disponibilizado pelo SUS.

Fator IX	Dose	Propriedade Farmacocinética	Apresentação	Restrição de idade dos pacientes de acordo com a bula
BeneFIX®	Sob Demanda: dose de acordo com o peso paciente e gravidade do episódio e doença Profilaxia: 2x por semana (dose inicial 40 IU/kg)	Meia vida: 18.8 ± 5.4 hs para tratamento prévio Recuperação: requer 30% mais do produto para resolver uma hemorragia em comparação com o produto derivado do plasma	Pó liofilizado 250, 500, 1000 ou 2000 UI de uso único	Sem restrição de idade
Elprolix®	Sob Demanda: Dose de acordo com o peso do paciente e gravidade do episódio e doença Profilaxia: semanalmente (início 50 IU/kg)	Meia vida: 82.1 hs Recuperação: Requer aproximadamente mesmo produto para resolver uma hemorragia em comparação com o produto derivado do plasma	Pó liofilizado 500, 1000, 2000 ou 3000 UI	Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos de idade



Rixubis®	Sob Demanda: dose de acordo com o peso do paciente e gravidade do episódio e doença Profilaxia: duas vezes por semana (dose inicial com 50 IU/kg)	Meia vida: 26.7 ± 9.6 hs Recuperação: Requer 30% mais do produto para resolver uma hemorragia em comparação com o produto derivado do plasma	Pó ou solubilizado 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI	Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos de idade
----------	--	---	--	---

Quadro 3. Propriedades dos fatores IX recombinantes disponíveis no Brasil (Bulas Benefix, Elprolix, Rixubis).

Segundo as Diretrizes Clínicas de Manejo da Hemofilia de 2012 da Federação Mundial de Hemofilia não existe um posicionamento de preferência por tipo de concentrado – seja recombinante ou derivado de plasma - a escolha entre estas classes de produtos deve ser feita de acordo com critérios locais (WHF, 2012).

2.4. Necessidades médicas não atendidas

O demandante apresentou informações sobre necessidades médicas não atendidas relacionadas aos seguintes pontos:

Segurança

O concentrado plasmático do FIX é derivado a partir de sangue humano e pode conter conservantes, ou componentes de origem animal ou humano agregado, o que possibilita a existência e contaminação por agentes infecciosos. Apesar dos métodos de inativação viral existentes, estes foram desenvolvidos contra vírus lipídicos envelopados, como HIV, HCV e HBV. Entretanto, a preocupação persistiria em relação aos vírus lipídicos não envelopados (Hepatite A e parvovírus) e príons (variante Creutzfeldt-Jacob). Além disso, infecções emergentes também devem ser consideradas. Um fórum interdisciplinar envolvendo hematologistas, infectologistas, e epidemiologistas identificaram diversos vírus emergentes que teoricamente podem comprometer a segurança dos fatores plasmáticos. Dentre estes, estão incluídos os flavivírus (ex. dengue e zika), enterovírus (ex. enterovírus 70 e 71), circovírus e parvovírus, e poliomavírus (EX. BK) (Lambert et al., 2007; Ludlam et al., 2006; Bolton-Maggs & Pasi, 2003; Key & Negrier, 2007)



Uso pediátrico

Monahan e colaboradores avaliaram a segurança e eficácia de BeneFIX® (alfanonacogue) em crianças menores de 6 anos de idade portadores de hemofilia B grave sem inibidores. O estudo foi conduzido de forma aberto, por 6 a 12 meses de duração, para pacientes sob demanda e/ou profilaxia. A conclusão do estudo demonstrou controle eficaz e prevenção da hemorragia em pacientes com hemofilia grave, menores de 6 anos, com infusões regulares de fator IX recombinante. Resultados do estudo demonstraram que uma ou duas infusões de fator IX recombinante por semana foram bem tolerados em 22 crianças, incluindo 6 pacientes menores de 2 anos (Monahan & Di Paola, 2010).

Ações judiciais no Brasil relacionadas a portadores de Hemofilia

Atualmente existem 20 processos de judicialização de hemofílicos que adquiriram HIV e ou hepatites após transfusão de plasma sanguíneo no Brasil, registrados após 2009. Desta forma quando há a transmissão de alguma doença, além dos diversos fatores intangíveis que diminui a qualidade de vida destes pacientes o custo global de tratamento torna-se elevado quando comparado ao tratamento de um paciente somente com hemofilia. Atualmente um paciente com tratamento plasmático para hemofilia tipo IX custa para o SUS R\$ 49.917,00. Porém, em caso de contaminação poderá custar até R\$ 83.578,15 (JUSBRASIL, 2014).

3. A TECNOLOGIA (BeneFIX® bula)

BeneFixTM contém fator IX de coagulação recombinante (alfanonacogue). Esse fator recombinante é uma glicoproteína de cadeia única com massa molecular aproximada de 55.000 Daltons que pertence à família das serinoproteases dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. O fator IX de coagulação recombinante é uma glicoproteína à base de DNA recombinante com características estruturais e funcionais equivalentes às do fator IX endógeno. O fator IX é ativado tanto pelo complexo fator VII/fator tecidual na via extrínseca, quanto pelo fator XIa na via intrínseca. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X. Isso resulta na conversão da protrombina em trombina. A trombina, então, converte o fibrinogênio em fibrina e ocorre a formação de um coágulo. A atividade do fator IX está ausente ou bastante reduzida em pacientes com hemofilia B, podendo ser necessário instituir terapia de reposição.



O BeneFIX[®] foi o primeiro fator IX recombinante desenvolvido e é completamente livre de plasma e albumina. É fabricado por células cultivadas em um meio completamente isento de soro, não havendo necessidade de qualquer sangue ou produtos derivados do plasma (46,52). Para produzir BeneFIX[®] (alfanonacogue), o gene do fator IX (FIX) é primeiro integrado às células hospedeiras, de uma linha de células CHO (Ovário de Hamster Chinês) transfectadas (processo de introdução intencional de ácido nucléicos nas células) com um plasmídeo que codifica a PACE-SOL humana (enzima de clivagem de aminoácidos básicos emparelhados). Essas células crescem em meio isento de soro, que não contem sangue ou produtos derivados do plasma. Uma vez que o BeneFIX[®] (alfanonacogue) é produzido em biorreatores, ele é, a partir de filtração, extraído das células de produção e é purificado através de quatro etapas de cromatografia. Nenhuma proteína plasmática animal ou humana é utilizada durante a produção ou formulação do BeneFIX[®].

TIPO: medicamento

PRINCÍPIO ATIVO: Alfanonacogue

NOME COMERCIAL: Benefix[®]

FABRICANTE: Wyeth Farma, S.A., Madrid - Espanha (Bula).

PATENTE: Medicamento sem proteção patentária.

INDICAÇÃO APROVADA NA ANVISA: está indicado para o controle e prevenção de episódios hemorrágicos e para profilaxia de atividades rotineiras e cirúrgicas de pacientes com hemofilia B (deficiência congênita de fator IX ou doença de Christmas), incluindo controle e prevenção de sangramento em procedimentos cirúrgicos.

INDICAÇÃO PROPOSTA PELO DEMANDANTE: controle e prevenção de episódios hemorrágicos e para profilaxia de atividades rotineiras e cirúrgicas de pacientes com hemofilia B, **menores de 19 anos de idade.**

POSOLOGIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO:

O número de unidades de FIX administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), em conformidade com o padrão atual da OMS para produtos com FIX. Isso significa que



uma Unidade Internacional (UI) de atividade do FIX equivale à quantidade de FIX em um mL de plasma humano normal (Dossiê).

O tratamento com produtos que contenham fator IX, inclusive BeneFix™, requer ajuste de dose individualizado. A dose e a duração do tratamento com todos os produtos com fator IX dependem da gravidade da deficiência desse fator, da localização e extensão da hemorragia e da condição clínica do paciente. A dose de BeneFix™ pode diferir da utilizada para produtos com fator IX derivado do plasma.

Para garantir que o nível de atividade pretendido do fator IX seja atingido, aconselha-se um monitoramento detalhado utilizando o ensaio da atividade do fator IX, particularmente em intervenções cirúrgicas. Para ajuste posológico adequado, as doses devem ser tituladas levando-se em consideração a atividade do fator IX, os parâmetros farmacocinéticos (tais como meia-vida e recuperação), bem como a condição clínica.

A farmacocinética deve ser avaliada regularmente em todos os pacientes e a dose deve ser devidamente ajustada.

Pacientes >15 anos

Em pacientes > 15 anos, em média, uma unidade internacional de BeneFix™ por quilograma de peso corporal aumentou a atividade de fator IX circulante em $0,8 \pm 0,2$ (intervalo de 0,4 a 1,4) UI/dL. Se a estimativa for de aumento médio de 0,8 UI/dL de fator IX por UI/kg administrado por peso corporal, então:

$$\text{Número de fator IX necessário em UI} = \text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{Aumento pretendido de fator IX (\% ou UI/dL)} \times 1,2 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

Pacientes <15 anos

Em pacientes < 15 anos, em média, uma unidade internacional de BeneFix™ por quilograma de peso corporal aumentou a atividade de fator IX circulante em $0,7 \pm 0,3$ (intervalo 0,2 a 2,1 UI/dL e mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). Se a estimativa for de aumento médio de 0,7 UI/dL de fator IX por UI/kg administrado por peso corporal, então:

$$\text{Número de fator IX necessário em UI} = \text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{Aumento pretendido de fator IX (\% ou UI/dL)} \times 1,4 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$



Posologia para Episódios de Sangramento e Cirurgia

No caso dos eventos hemorrágicos mencionados na tabela a seguir, a atividade do fator IX não deve ficar abaixo do nível de atividade plasmática fornecido (em % do valor normal ou em UI/dL) no período correspondente (Quadro 4).

Tipo de hemorragia	Atividade do Fator IX circulante necessário (em % ou UI/dL)	Intervalo posológico (horas)	Duração do tratamento (dias)
Menor: Hematomos não complicados, músculo superficial ou tecido mole.	20-30	12-24	1-2
Moderada: Intramuscular ou em tecido mole com dissecação, membranas mucosas, extrações de dente ou hematúria.	25-50	12-24	Tratar até cessar a hemorragia e começar a cicatrização; cerca de 2 a 7 dias
Maior: Faringe, retrofaringe, retroperitônio, SNC, cirurgia.	50-100	12-24	7-10

Quadro 4. Posologia para episódios de sangramento e cirurgia (BeneFIX® bula).

Posologia para Tratamento Profilático

Em um estudo clínico de profilaxia secundária de rotina, a dose média para pacientes adultos previamente tratados foi de 40 UI/kg (intervalo de 13 a 78 UI/kg) em intervalos de 3 ou 4 dias. Em pacientes mais jovens, pode ser necessário utilizar intervalos posológicos mais curtos ou doses mais altas.



REAÇÕES ADVERSAS

Sistema Corpóreo/ Frequência por Infusão	Reações Adversas
Organismo como um todo	
Raros:	Hipersensibilidade / reações alérgicas (incluindo, mas não limitado a urticária, urticária generalizada, calafrios, rubor, angioedema, dor no peito em aperto, laringoespasma, broncoespasma, dispneia, sibilância, desmaios, hipotensão, taquicardia, visão turva,) Anafilaxia
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	
Raro:	Inibidor do Fator IX ^a
Distúrbios Vasculares	
Raro:	Flebite no local da administração
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Incomuns:	Tontura, cefaleia
Raros:	Tremor, sonolência
Distúrbios do Sistema Urinário e Renal	
Raro:	Isquemia renal ^b
Distúrbios Cardíacos	
Raros:	Hipotensão, taquicardia
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinos	
Raro:	Dificuldade respiratória
Muito raro:	Tosse seca
Distúrbios Gastrointestinais	
Incomum:	Náusea
Raro:	Vômito
Pele	
Raros:	Angioedema, celulite no local da administração, urticária, rash
Órgãos dos Sentidos	
Incomum:	Alteração do paladar
Distúrbios Gerais e no Local da Administração	
Incomuns:	Reação no local da aplicação (incluindo prurido e eritema no local de aplicação), dor no local da aplicação (incluindo irritação no local de aplicação)
Raro:	Febre

^a Formação de inibidor transitório de baixa titulação.

^b A isquemia renal desenvolveu-se em um paciente com anticorpos-positivos para Hepatite C 12 dias após uma dose de BeneFIX[®] para um episódio de sangramento. A relação da isquemia com a administração prévia de BeneFIX[®] é incerto.

Quadro 5. Frequência de Eventos por Infusão (BeneFIX[®] bula).

CONTRAINDICAÇÕES: BeneFixTM é contraindicado em pacientes com história conhecida de hipersensibilidade a qualquer constituinte da fórmula ou em pacientes com história conhecida de hipersensibilidade a proteínas de hamster.

PRECAUÇÕES:

Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade do tipo alérgica, incluindo anafilaxia, com todos os produtos com fator IX, inclusive BeneFixTM. Frequentemente, esses eventos ocorreram em



relação temporal estreita com o desenvolvimento de inibidores do fator IX. Foi relatada síndrome nefrótica após a indução de tolerância imunológica com produtos com fator IX em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e história de reações alérgicas ao fator IX. A segurança e a eficácia do uso de BeneFix™ para indução de tolerância imunológica ainda não foram estabelecidas. No caso de reações alérgicas graves, medidas hemostáticas alternativas devem ser consideradas.

Anticorpos neutralizadores de atividade

Foram detectados inibidores em pacientes tratados com produtos com fator IX. Assim como ocorre com todos os produtos com fator IX, os pacientes em uso de BeneFix™ devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores de fator IX. Os pacientes com inibidores do fator IX podem apresentar maior risco de anafilaxia com uma exposição futura ao fator IX. Os pacientes que apresentarem reações alérgicas devem ser avaliados quanto à presença de inibidor.

Trombose

Historicamente, a administração dos concentrados complexos do fator IX derivados do plasma humano, contendo os fatores II, VII, IX e X, estava associada com o desenvolvimento de complicações tromboembólicas. Embora BeneFix™ não contenha fatores coagulantes, com exceção do fator IX, o risco potencial de trombose e de coagulação intravascular disseminada observado em outros produtos contendo o fator IX deve ser reconhecido. Em razão do risco potencial de complicações tromboembólicas, deve-se ter cautela ao se administrar este produto em pacientes com doença hepática, pacientes no pós-operatório, recém-nascidos ou pacientes com risco de fenômenos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada. A segurança e eficácia da administração de BeneFix™ através da infusão contínua não foi definida. Houve relatos pós-comercialização de eventos trombóticos, incluindo a síndrome fatal de veia cava superior com risco de morte em recém-nascidos criticamente doentes, ao receber infusão contínua de BeneFix™ através de um cateter venoso central. Em cada uma dessas situações, o benefício do tratamento com BeneFix™ deve ser avaliado em relação ao risco dessas complicações.

Gravidez

Estudos de reprodução e lactação em animais não foram conduzidos com o BeneFix™. Não existe experiência suficiente com o uso dos produtos com fator IX em mulheres grávidas.



Portanto, o fator IX deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se a indicação for clara. BeneFix™ é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.

Lactação

Não existe experiência suficiente com o uso dos produtos com fator IX em mulheres lactantes. Portanto, o fator IX deve ser administrado a mulheres em fase de amamentação apenas se a indicação for clara.

Uso Pediátrico

Foram avaliadas a segurança e eficácia em pacientes pediátricos previamente tratados e previamente não tratados.

PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO:

APRESENTAÇÃO (UI)	PF 0% (R\$)	PMVG 0% (R\$)	Preço para incorporação	Valor UI (R\$)
Benefix 1000	2.248,60	1.843,85	1.826,54	1,83
Benefix 500	1.183,44	970,42	961,31	1,92
Benefix 250	622,87	510,75	505,96	2,02

Quadro 6. Preços propostos para incorporação do BeneFIX® (alfanonacogue) (Fonte: Demandante).

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Demandante: Laboratórios Pfizer Ltda.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório Pfizer Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento Fator IX recombinante (BeneFIX®) em pacientes com hemofilia B, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde. Além dessas evidências científicas, serão analisados estudos adicionais provenientes da busca realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.



4.1. Estratégia de busca realizada pelo demandante

Para a revisão da literatura, o demandante estruturou a questão de pesquisa no formato PICO conforme quadro 7.

PERGUNTA: O uso do Fator IX recombinante (BeneFIX®), além de tão eficaz quanto comparado às opções disponíveis atualmente no SUS, proporciona vantagens de segurança aos pacientes com Hemofilia B?

Patologia	Hemofilia B
Intervenção (tecnologia)	Fator IX recombinante (BeneFIX®)
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Eficácia e segurança: sem restrição de desfechos Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de estudo	Eficácia e segurança: Metanálise, Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado. Avaliação econômica: Estudos observacionais e de custo da doença, análises econômicas.

Quadro 7. Pergunta estruturada para elaboração da busca sistematizada realizada pelo demandante (PICO).

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Buscaram-se ensaios clínicos aleatórios e estudos observacionais que avaliaram o alfanonacogue no tratamento da hemofilia B. As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2016 nas seguintes bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD - Centre for Reviews and Dissemination e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e de instituições correlatas Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.



Na seleção de estudos, foram incluídas as metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e de coorte única e estudos observacionais que avaliaram pacientes que utilizaram o BeneFIX® (alfanonacogue) para o tratamento da hemofilia B. Estudos estritamente de análise farmacocinética foram excluídos.

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em critérios de qualidade e indicadores metodológicos estabelecidos por Guyatt e Rennie 2006 e avaliados conforme a Classificação de Nível de Evidência *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

4.2. Estratégia de busca realizada pelo DGITS

Com o objetivo de realizar um levantamento de evidências científicas focado na comparação do Fator IX recombinante (Benefix®) com a opção disponível no SUS, o fator IX plasmático, foi realizada busca sistematizada considerando a pergunta abaixo, estruturada no quadro 8.

PERGUNTA: O uso do Fator IX recombinante (BeneFIX®) é tão eficaz e seguro quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS para pacientes com hemofilia B?

População	Pacientes com Hemofilia B
Intervenção (tecnologia)	Fator IX recombinante (Benefix®)
Comparação	Fator IX plasmático e fator IX recombinante
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia e segurança
Tipo de estudos	Estudos clínicos controlados, revisões sistemáticas e metanálises

Quadro 8. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

Foi realizada busca na literatura até a data de 22 de setembro de 2016 nas seguintes bases de dados:



Base de dados	Termos	Encontrados	Selecionados
Cochrane Library (via Wiley Online Library)	"factor ix" in Title, Abstract, Keywords and recombinant in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	1	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(factor IX) AND (recombinant)	6	0
Medline (via Pubmed)	(Hemophilia B[MeSH Terms] AND Factor IX[MeSH Terms] AND recombinant[Title/Abstract]) Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III	41	1

Quadro 9. Termos, descritores e combinações utilizadas na estratégia de busca realizada pelo DGITS.

Foram encontrados 41 estudos na base PUBMED, 6 na base do CRD e 1 na base da Cochrane Library. Dentre eles, 47 foram excluídos pelos seguintes motivos: estudos sem grupo controle; estudo que compararam diferentes regimes de administração (profilaxia vs demanda; doses diferentes) para o mesmo medicamento; estudos referentes ao fator VII recombinante; estudos de farmacocinética e revisões narrativas. Assim, foi selecionada uma revisão sistemática que levantou estudos sobre fatores de coagulação para hemofilia e doença de von Willebrand para avaliar reações adversas (Franchini, 2012).

4.3. Evidência Clínica

Dentre as evidências apresentada pelo demandante, apenas um estudo retrospectivo comparou o fator IX plasmático (pdFIX) com o fator IX recombinante (rFIX). Esse estudo avaliou a incidência de reações alérgicas moderada a severa com o uso de ambos medicamentos. Como resultado, de 180 pacientes, sete indivíduos (3,89%) apresentaram reações alérgicas a algum dos produtos (recombinantes ou plasmático). Entre aqueles que receberam rFIX, quatro (2,45%) tiveram uma reação alérgica (IC 95%, 0,08–4,83%) e em relação àqueles que receberam pdFIX, três (3,41%) apresentaram uma reação alérgica (IC 95%, 0–7,20%). Como conclusão, a frequência de reações alérgicas e do desenvolvimento de inibidores entre os pacientes que receberam ambos fatores IX foi bem similar (Recht et al., 2011).



Os demais estudos apresentados pelo demandante avaliaram o uso do Benefix comparado diferentes formulações do medicamento (formulação original vs formulação mais nova), ou comparado a esquemas diferentes de administração (sob demanda, profilaxia de rotina e profilaxia cirúrgica). Os desfechos avaliados foram hemostasia, resposta à hemorragia, atividade de Fator IX, desenvolvimento de inibidores e reações adversas. Nenhum estudo apresentado comparou o uso do Benefix ao uso do fator IX de origem plasmática em relação a desfechos de eficácia. Os estudos apresentados pelo demandante demonstram que o medicamento Benefix é capaz de aumentar a atividade de FIX e de controlar sangramentos. Os principais resultados estão resumidos no quadro 10.



ESTUDO	PAÍS DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	DESENHO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO E COMPARADOR	RESULTADOS
Roth et al., 2001	20 locais na Europa e América do Norte	Estudo clínico aberto não controlado	Pacientes de qualquer idade com hemofilia B grave e moderada; N=56	rFIX (sob demanda, profilaxia)	A infusão de 50 UI/kg de rFIX aumentou a atividade média do FIX para 0,75 UI/dL por UI/kg. Todas as hemorragias foram controladas e 80,9% necessitaram de apenas uma infusão. Não houve EAs graves.
Ragni et al., 2002	12 locais na Europa e EUA	Estudo clínico aberto não controlado	Pacientes de qualquer idade com hemofilia B leve, moderada e grave; N=28	rFIX (pré-operatório)	Hemostasia foi avaliada como excelente ou boa em 34 de 35 (97,1%) dos procedimentos operatórios. Transfusões foram necessárias em cinco dos 36 (13,9%) procedimentos. Sem EAs graves.
Shapiro et al., 2005	41 locais no Canadá, EUA, Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Itália, Holanda e Reino Unido	Estudo de coorte-simples, multicêntrico, aberto	Pacientes com hemofilia B grave ou moderadamente grave. Idade até 14 anos. N=67	rFIX (sob demanda, profilaxia de rotina ou profilaxia cirúrgica)	Sangramento foi bem controlado, com 75% das hemorragias requerendo apenas uma infusão. A resposta ao rFIX foi 'excelente' ou 'boa' em 94% dos casos. Total de 22 EAs.
Lambert et al., 2007	França	ECR duplo-cego, cruzado	Pacientes com hemofilia B grave ou moderadamente grave. Idade acima de 12 anos. N=34	rFIX (dose única de 75 UI kg ⁻¹ de BeneFIX®) original vs reformulado	A resposta à hemorragia no tratamento sob demanda inicial foi excelente ou boa para a maioria dos episódios (91% vs. 85,3% para BeneFIX® original e reformulado, respectivamente).
Monahan et al., 2010	EUA	Estudo clínico prospectivo aberto	Crianças <6 anos com hemofilia B grave; N=25	rFIX (tratamento de episódios hemorrágicos e/ou profilaxia)	Redução de sangramentos de escape na profilaxia (77% apresentaram um sangramento ao ano).
Recht et al., 2011	Europa e América do Norte	Estudo retrospectivo, multicêntrico	Pacientes de qualquer idade com hemofilia B leve a grave; N=180	rFIX vs pdFIX	Sete indivíduos (3,89%) apresentaram reações alérgicas a algum dos produtos (recombinantes ou plasmático). Já entre os que receberam rFIX, quatro (2,45%) tiveram uma reação alérgica (IC 95%, 0.08–4.83%). Entre os que receberam pdFIX, três (3,41%) tiveram uma reação alérgica (IC 95%, 0–7.20%).



ESTUDO	PAÍS DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	DESENHO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO E COMPARADOR	RESULTADOS
Berntorp et al., 2012	52 locais na Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido	Estudo multicêntrico, aberto, de coorte prospectivo observacional	Pacientes de qualquer idade com hemofilia B leve a grave; N=218	BeneFIX® original vs reformulado	Houve uma baixa incidência de eventos de interesse especial (7,3%), de efeito terapêutico abaixo do esperado (2,2%), de desenvolvimento de inibidores de rFIX (0,9%) e de reações alérgicas (3,7%).
Yang et al., 2012	China	Estudo aberto	Pacientes > 6 anos com hemofilia B leve a grave; N=36	rFIX (sob demanda)	Pontuação de avaliação de eficácia hemostática: 1,70 e 1,58 para 8 e 24 horas pós infusão, respectivamente. Classificação da resposta de rFIX: excelente ou boa para 85% e 86% das infusões para 8 e 24 horas, respectivamente. Média da incidência de infusão e de dosagem de rFIX por hemorragia: 1,2 infusões e 1723,7 UI, respectivamente.
Valentino et al., 2014	Estados Unidos, Canadá e Europa	Estudo multicêntrico, randomizado, aberto.	Pacientes do sexo masculino com idade entre 6 e 65 anos , com hemofilia B moderada a grave. N=50	BeneFIX® sob demanda e profilaxia	As diferenças entre a taxa de sangramento anualizada (ABR) na terapia sob demanda versus ambos os regimes de profilaxia foram significativas (P <0,0001); Nenhuma diferença significativa foi observada entre os regimes de profilaxia (P = 0,22). Sete eventos adversos graves ocorreram em cinco indivíduos, nenhuma relacionada com o medicamento do estudo.
Kavakli et al., 2016	17 centros no Canadá, Europa, Ásia e México	Estudo multicêntrico, pivotal	Pacientes do sexo masculino e idade entre 12-65 anos , com hemofilia B moderadamente grave a grave, ≥12 episódios hemorrágicos no período de 12 meses antes do estudo (seis dos quais hemartrose), e ≥100 dias de exposições para produtos de FIX; N = 25	BENEFIX® sob demanda e profilaxia	A taxa de sangramento anualizada na profilaxia 1x/semana foi significativamente menor em relação ao período de sob demanda (p < 0,0001), e manteve-se significativamente menor quando avaliado em relação ao mesmo período de 6 meses a determinar se havia um efeito sazonal (p < 0,0001). Considerando os eventos hemorrágicos, as respostas da primeira infusão de BeneFIX foram excelentes ou boas em quase 90 % dos eventos e a maioria destes eventos não exigiram tratamento posterior. O tratamento de profilaxia 1x/semana foi bem tolerado, e não foram observados problemas de segurança inesperados.

Quadro 10. Resumo dos estudos apresentados pelo demandante.



Franchini et al., 2012

Após busca realizada pelo DGITS, esse foi o único estudo incluído. Trata-se de revisão sistemática com o objetivo de levantar os dados publicados na literatura científica sobre a avaliação dos tipos e frequência das reações adversas - não trombóticas e não associadas a inibidor - relacionadas aos fatores de coagulação utilizados em pacientes com hemofilia A, hemofilia B e doença de von Willebrand. A busca foi realizada nas bases de dados Medline, Embase e Scopus, no período de 1990 até setembro de 2011. Os critérios de inclusão foram: estudos prospectivos que recrutaram pelo menos 10 pacientes com hemofilia A, hemofilia B ou doença de von Willebrand. Evento adverso foi definido como qualquer sinal desfavorável ou não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporalmente associada com a utilização de um tratamento médico analisado no estudo. Eventos adversos relacionados com a administração do fator concentrado foram considerados graves se um ou mais dos seguintes critérios foram atendidos: risco de vida, necessidade de internação ou prolongamento de internação, inabilidade ou incapacidade persistente ou significativa, câncer, anomalia congênita ou deficiência ao nascimento, ou morte. Todos os demais eventos adversos foram definidos como eventos adversos sem gravidade (NSAEs).

Sobre o fator IX foram incluídos estudos com o fator IX plasmático (Mononine, AimaFIX, Alphanine, Haemonine) e recombinante (BeneFIX). Os eventos adversos não graves incluíram: náusea, irritabilidade, alteração do paladar, febre, hipertensão, urticária, reações alérgicas menores, erupção cutânea, rubor, dor de cabeça, espirros, tosse seca, flebite local, tontura, fibrilação atrial leve e prolongada fotossensibilidade, diarreias, aumento de ALP, AST e ALT, dispneia, asma, alteração do paladar e ansiedade (Quadro 11).



Estudo	Pacientes (n.)	Fator IX	Evento adverso grave	Evento adverso não grave	Prevalência AE/FIX infusões (%)
Shapiro, 1996	32 PUPs	pdFIX (Mononine)	Nenhum	6 (5 leves e 1 moderado): 1 náusea, 1 irritabilidade, 1 alteração do paladar, 1 febre, 1 hipertensão, 1 urticária	NR
Roth, 2001	57 PUPs	rFIX (BeneFIX)	Nenhum	55 em 9 indivíduos (4 reações alérgicas menores)	55/362 (0,74)
Ragni, 2002	28 PTPs	rFIX (BeneFIX)	Nenhum	4 (erupção cutânea, rubor, urticária, dor de cabeça, espirros, tosse seca, flebite local)	NR
Poon, 2002	244	rFIX (BeneFIX)	Nenhum	Nenhum	NR
Hoots, 2003	28	pdFIX (Mononine)	Nenhum	9 (flebite, irritação, tontura ligeira e transitória, 1 fibrilação atrial leve e prolongada)	NR
Shapiro, 2005	63 PUPs	rFIX (BeneFIX)	2 em 2 pacientes: 1 dispneia e 1 rigidez	18 em 14 pacientes: 1 rigidez, 1 reação no local da injeção, 1 fotossensibilidade, 5 diarreias, 1 ↑ALP, 1 ↑AST, 1 ↑ALT, 2 dispneias, 1 asma, 3 urticárias, uma erupção cutânea	20/5.032 (0,4)
Ruiz-Saez, 2005	13 PTPs	PdFIX (AimaFIX)	Nenhum	Nenhum	NR
Lambert, 2007	34 PTPs	rFIX (BeneFIX)	Nenhum	4 (leves) em 3 pacientes: dor de cabeça, náuseas, tonturas, alteração do paladar	4/1.179(0,34)
Monahan, 2010	25 PTPs	rFIX (BeneFIX)	Nenhum	1 erupção cutânea leve	NR
Serban, 2011	29 PTPs	pdFIX (Haemonine)	Nenhum	3: 1 urticária, 1 dispneia e ansiedade, 1 rubor	NR
Lissitchkov, 2011	25 PTPs	pdFIX (Alphanine)	Nenhum	Nenhum	0/889

Quadro 11. Reações adversas após a infusão de concentrado de fator IX em pacientes com hemofilia B. Fonte: Franchini et al., 2012.

AE: evento adverso; rFIX: fator IX recombinante; pdFIX: fator IX derivado do plasma; ALT: aminotransferase alanina; ALP: fosfatase alcalina; PUP: pacientes previamente não tratados; PTP: pacientes previamente tratados; NR: não relatado.

Considerando todos os medicamentos avaliados - fator VIII, fator VIII vW e fator IX - a diferença na taxa de eventos adversos entre os estudos que utilizaram fator plasmático ou recombinante não foi estatisticamente significativa [517 eventos adversos/420.893 infusões (0,12%) vs. 79 eventos adversos/34.047 infusões, $P= NS$]. Como conclusão, ambos os eventos adversos leves e graves relacionados à infusão de fatores de coagulação foram relativamente raros em pacientes com distúrbios de coagulação nos estudos selecionados. Assim, os autores acreditam que estes dados confirmam o elevado grau de segurança dos produtos atualmente utilizados para terapia de hemofilia A e B e doença da von Willebrand.



4.4. Avaliação Econômica - estudo de custo-minimização

Com o objetivo de prover estimativas de custos com a incorporação do medicamento BeneFIX® no SUS, o **demandante conduziu uma análise de custo minimização** (Quadro 12).

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo minimização	Não adequado
2. Tecnologia/intervenção	Benefix	Adequado
3. Comparador	Fator IX plasmático	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com hemofilia B abaixo de 19 anos de idade	Adequado
5. Tipos de custos	Custos com a aquisição do medicamento para tratamento em profilaxia primária, cirurgia de médio porte e tratamento sob demanda	Adequado
6. Custo incremental	Profilaxia primária: R\$ 474.978,00 Cirurgia de médio porte: R\$ 27.802,00 Tratamento de sangramentos espontâneos: R\$ 5.014,00	

Quadro 12. Parâmetros do estudo econômico apresentado pelo demandante.

População alvo

Para análise de consumo do medicamento em questão, foi considerada a população total de hemofílicos do tipo B no Brasil (N=1.881), e em seguida foi segmentada uma população abaixo de 19 anos de idade, somando um total de 658 pacientes em 2014 (WFH, 2014). Posteriormente foi feita uma projeção anual até o ano de 2021, considerando a taxa média de crescimento populacional de hemofílicos no país entre os anos de 2011 e 2014 (3% ao ano) (Tabela 1).



	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Projeção da população brasileira masculina (77)	100.159.507	100.955.522	101.726.102	102.471.274	103.189.829	103.881.681	104.546.709	105.183.853
Projeção da pop brasileira com hemofilia B (42)	1.881	1.936	1.994	2.052	2.113	2.175	2.239	2.306
Fator de Crescimento hemofílicos B Brasil % (42,73-75)		3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Indivíduos com hemofilia B < 4 anos em 2014 (5%)	94	97	100	103	106	109	112	115
Indivíduos com hemofilia B entre 5-13 anos em 2014 (17%)	320	329	339	349	359	370	381	392
Indivíduos com hemofilia B entre 13-18 anos em 2014 (13%)	245	252	259	267	275	283	291	300
População abaixo 19 anos	658	678	698	718	740	761	784	807

Tabela 1. Projeção de população com hemofilia B até 2021. Fonte: Demandante.

Custos

Na parte de custo, foi considerado apenas o custo do fator de coagulação, desconsiderando-se o custo de infusão. O preço das apresentações do fator de coagulação (pdFIX) foi considerado de acordo com a média do custo por UI. De acordo com o volume da última aquisição de Fator IX Plasmático pelo governo em licitação, no período entre 13/08/2015 e 12/08/2016, foram adquiridos um total de 94.500.000 UIs de pdFIX a um valor total de R\$ 51.795.450,00, resultando em um valor médio por UI de R\$ 0,55. Para o preço das apresentações de BeneFIX® (alfanonacogue), foi considerado o preço aprovado (PF) com isenção de ICMS (0%), além do desconto concedido, sendo o valor médio das apresentações disponíveis R\$ 1,92 por UI (Tabela 2).

	Apresentação do BeneFIX® por UI			pdIX plasmático	
	Custo com isenção de ICMS	Preço CONITEC	Custo por UI	Custo Portal da Transparência	Custo por UI
250	R\$ 622,87	R\$ 505,96	R\$ 2,02	R\$ 650,89	R\$ 0,55
500	R\$ 1.183,44	R\$ 961,31	R\$ 1,92	R\$ 1.236,73	R\$ 0,55
1000	R\$ 2.248,60	R\$ 1.826,53	R\$ 1,83	R\$ 550,00	R\$ 0,55
Desconto CONITEC	18,77%	Valor médio UI	R\$ 1,92	Custo médio	R\$ 0,55

Tabela 2. Preços de BeneFIX® (alfanonacogue) e do pdIX (Fonte: demandante).



A partir dos valores médios da UI (R\$ 1,92 e R\$ 0,55 para rFIX e pdFIX, respectivamente) foram calculados os custos de tratamento para diferentes perfis de utilização (tratamento em profilaxia primária, cirurgia de médio porte e tratamento sob demanda). Para o tratamento em profilaxia primária também foi utilizado o estudo kavakli et al, 2016 que representa a redução de dose na utilização do fator recombinante BeneFIX (Tabela 3 e 4).

	< 4anos	5-14 anos	15-19 anos
Peso (Kg)	14	35	65
Profilaxia - pdFIX (UI)	1.680	4.200	7.800
Profilaxia - recombinante BeneFIX® (alfanonacogue) (UI)	2.400	6.000	9.750
Pré Operatório - pdFIX (UI)	1.400	3.500	6.500
Pré Operatório - recombinante BeneFIX® (alfanonacogue) (UI)	2.000	5.000	8.125
Pós Operatório - pdFIX (UI/dia)	560	1.400	2.600
Pós Operatório - recombinante BeneFIX® (alfanonacogue) (UI/dia)	800	1.750	3.250
Sob demanda - pdFIX (UI)	1.344	3.360	6.240

Tabela 3. Parâmetros utilizados para análise de custos (Fonte: demandante).

Profilaxia primária (DOU Profilaxia primária)	< 4anos	5-14 anos	15-19 anos	MÉDIA
Preço total por paciente com fator plasmático (52 semanas)	R\$ 48.048	R\$ 120.120	R\$ 223.080	R\$ 130.416
Preço total por paciente com fator recombinante BeneFIX® (alfanonacogue) (52 semanas)	R\$ 240.156	R\$ 600.391	R\$ 975.635	R\$ 605.394
Preço total por paciente com fator recombinante BeneFIX® (alfanonacogue) (Kavakli ,2016)	R\$ 192.125	R\$ 480.313	R\$ 780.508	R\$ 484.315

Cirurgia de médio porte (Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias)	< 4anos	5-14 anos	15-19 anos	MÉDIA
Preço total por cirurgia de médio porte - fator plasmático	R\$ 2.926	R\$ 7.315	R\$ 13.585	R\$ 7.942
Preço total por cirurgia de médio porte - BeneFIX® (alfanonacogue)	R\$ 14.625	R\$ 33.195	R\$ 59.414	R\$ 35.744

Tratamento sob demanda com pdFIX (DOU Profilaxia primária)	< 4anos	5-14 anos	15-19 anos	MÉDIA
Preço total por paciente usando fator plasmático	R\$ 739,20	R\$ 1.848,00	R\$ 3.432,00	R\$ 2.006,40
Preço total por cirurgia de médio porte - BeneFIX® (alfanonacogue)	R\$ 2.586,30	R\$ 6.465,75	R\$ 12.007,81	R\$ 7.019,95

Tabela 4. Custo total para cada tipo de evento (Fonte: demandante).

Considerando os custos acima, foi realizada uma análise de comparação de custo com a finalidade de demonstrar o custo incremental da incorporação do BeneFIX® (alfanonacogue) por paciente/ano. O demandante incluiu um cenário considerando o estudo de Kavakli e



colaboradores (2016), no qual foi avaliada a profilaxia utilizando infusão uma vez por semana ao invés de duas vezes por semana. O resultado está apresentado na tabela 5.

Indicação	Custo médio por tratamento			Incremental x plasmático
	BeneFIX®	BeneFIX® (Kavakli, 2016) (59)	pdFIX	
Profilaxia primária (52 semanas)	R\$ 605.394	R\$ 484.315	R\$ 130.416	R\$ 474.978
Cirurgia de médio porte	R\$ 35.744	R\$ 35.744	R\$ 7.942	R\$ 27.802
Tratamento de sangramentos espontâneos	R\$ 7.020	R\$ 7.020	R\$ 2.006	R\$ 5.014

Tabela 5. Resultado da análise de custo-minimização (Fonte: demandante).

4.5. Análise de Impacto Orçamentário

Considerando os custos de tratamento e população selecionada, considerou-se a migração do Fator Plasmático para o recombinante BeneFIX® (alfanonacogue) de forma gradual conforme identificado por painel de especialista (Tabela 6).

Perfil de tratamento com o fator IX	1a. Ano	2o. Ano	3o. Ano	4o. Ano	5o. Ano
Fator Plasmático					
Profilático	60%	40%	35%	30%	20%
Sob demanda	8%	8%	8%	8%	8%
Perfil de tratamento com o fator IX	1a. Ano	2o. Ano	3o. Ano	4o. Ano	5o. Ano
BeneFIX® (alfanonacogue)					
Profilático	30%	50%	55%	60%	70%
Sob demanda	2%	2%	2%	2%	2%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 6. Taxa de migração para do fator de coagulação para o fator recombinante (Fonte: demandante).

Como resultado, os custos totais incrementais variaram entre R\$ 728 milhões e aproximadamente R\$ 1,01 bilhão de reais considerando o horizonte de tempo de 5 anos.

	Cenário Atual Fator plasmático (pdFIX)	Cenário BeneFIX® + pdFIX	Cenário BeneFIX® (Kavakli, 2016) + pdFIX
2017	R\$ 114.476.982,33	R\$ 213.493.428,59	R\$ 183.826.807,21
2018	R\$ 117.854.053,30	R\$ 299.697.223,26	R\$ 248.794.245,41
2019	R\$ 121.330.747,88	R\$ 329.104.030,80	R\$ 271.458.953,53
2020	R\$ 124.910.004,94	R\$ 359.985.028,47	R\$ 295.244.366,24
2021	R\$ 128.594.850,08	R\$ 414.198.617,65	R\$ 336.439.687,25
TOTAL	R\$ 607.166.638,53	R\$ 1.616.478.328,77	R\$ 1.335.764.059,64
INCREMENTO		R\$ 1.009.311.690,24	R\$ 728.597.421,12

Tabela 7. Estimativa de impacto orçamentário para 2017 a 2021 (Fonte: demandante).



4.6. Considerações ao estudo econômico e ao impacto orçamentário

Na análise econômica, o demandante utilizou a premissa de que o Benefix tem eficácia equivalente aos fator IX plasmático, e assim, optou por realizar análise de custo-minimização. Entretanto, não foi apresentado nenhum estudo que apontasse tal equivalência de eficácia.

Para cálculo do custo incremental por indicação de uso e cálculo do impacto orçamentário, não fica clara qual a proporção foi utilizada para estimar a quantidade de UI necessária de Benefix para atingir a mesma atividade de fator IX plasmático. Além disso, no impacto orçamentário, foram consideradas apenas duas modalidades de tratamento (profilaxia primária e sob demanda), sendo que de acordo com o Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde de 2015, outras modalidades de tratamento também podem ser utilizadas, como profilaxia secundária, profilaxia intermitente e profilaxia voltada para procedimentos invasivos, odontológicos e em cirurgias. Diante disso, o impacto orçamentário calculado está subestimado.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Foi realizada busca por avaliação do fator IX recombinante por outras agências de ATS (CADTH, SMC, PBAC, NICE) e não foi encontrada nenhuma avaliação.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para embasar a solicitação de incorporação do medicamento Fator IX recombinante para pacientes com hemofilia B, menores de 19 anos de idade, o demandante conduziu busca por evidências a partir a seguinte pergunta: O uso do Fator IX recombinante (BeneFIX®), além de tão eficaz quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS, proporciona vantagens de segurança aos pacientes com Hemofilia B?

Os estudos apresentados pelo demandante demonstram a eficácia do medicamento Benefix em aumentar a atividade de FIX e controlar sangramentos. Entretanto, não foi apresentado estudo de eficácia que comparasse os fatores IX plasmático e recombinante, o que impossibilita posicionar o fator IX recombinante como igual, melhor ou pior do que o fator IX plasmático ofertado pelo SUS.



Apenas um estudo retrospectivo comparou o fator IX plasmático (medicamento atualmente ofertado pelo SUS) com o fator IX recombinante, e concluiu que a frequência de reações alérgicas e do desenvolvimento de inibidores entre os pacientes que receberam ambos os fatores IX foi bem similar (Recht et al., 2011). Os demais estudos apresentados pelo demandante avaliaram o uso do Benefix comparando diferentes formulações do medicamento (formulação original vs formulação mais nova), ou comparando esquemas diferentes de administração (sob demanda, profilaxia de rotina e profilaxia cirúrgica). Os desfechos avaliados foram hemostasia, resposta à hemorragia, atividade de Fator IX, desenvolvimento de inibidores e reações adversas.

Na revisão sistemática incluída pela Secretaria-Executiva da Conitec - DGITS - sobre tipos e frequência das reações adversas - não trombóticas e não associadas a inibidor - relacionadas aos fatores de coagulação utilizados em pacientes com hemofilia A, hemofilia B e doença de von Willebrand, os autores concluíram que os dados por eles apresentados confirmam o elevado grau de segurança dos produtos atualmente utilizados para terapia de hemofilia A e B e doença da von Willebrand (Franchini et al., 2012).

Em 1997, o medicamento Benefix conseguiu registro junto a Agência Regulatória dos Estados Unidos (Food and Drug Administration) com a designação de medicamento órfão. Antes dele, outros dois fatores IX plasmáticos já haviam conseguido tal designação. Na avaliação da agência, o Benefix teria uma superioridade presumida em termos de segurança, visto que seu processo de obtenção reduziria a chance de contaminação por agentes infecciosos. A agência manifestou preocupação de que os produtos fossem considerados diferentes com base em resultados triviais, embora o benefício de reduzir a chance de transmissão de doença pudesse ser benéfico e justificaria a autorização de mais um produto similar no mercado (FDA, 1997).

Até o momento, não há comprovação de que o Benefix confira benefício em relação aos fatores IX de origem plasmática utilizados atualmente pelo SUS. Diante disso, o impacto orçamentário de R\$ 728 milhões a aproximadamente R\$ 1,01 bilhão de reais considerando o horizonte de tempo de 5 anos, o qual possivelmente está subestimado, não se justifica frente falta à evidência de superioridade em termos de eficácia e segurança do Fator IX recombinante em relação ao Fator IX plasmático.

Atualmente existem três Fatores IX recombinantes registrados junto à ANVISA. Considerando o preço da UI de Fator IX recombinante - Benefix proposto pelo demandante, dependendo da apresentação a UI varia de R\$ 1,83 a R\$ 2,02. Para os outros dois



medicamentos registrados, Elprolix e Rixubis, utilizando o PMVG 0%, o valor da UI custa R\$ 3,03 e R\$ 1,32. Ressalta-se que ambos Elprolix e Rixubis não têm indicação de bula para uso em pacientes menores de 12 anos de idade.

Cabe destacar que, para atender a todos os 22.961 pacientes com coagulopatias no Brasil, o Ministério da Saúde adquire e disponibiliza 10 produtos pró-coagulantes (BRASIL, 2014), utilizando um orçamento de aproximadamente R\$ 1.217.600.000,00 em 2016. Para atender a demanda de 2016 de Fator IX (aproximadamente 1.881 pacientes), foi realizada a aquisição pelo MS de 135.000.000 UI por R\$ 0,54 por UI. Esse gasto representou em torno de 4,25% do gasto total do Programa de Coagulopatias.

Diante desses dados e considerando um impacto de R\$ 100 milhões em 2017 e 285 milhões em 2021, a incorporação do Fator IX recombinante de acordo com o *market share* projetado pela empresa, consumiria em torno de 8,2 % de todo o recurso do Programa de Coagulopatias no primeiro ano para atender aproximadamente 678 pacientes, podendo chegar a 23% no quinto ano.

7. RECOMENDAÇÃO INICIAL

Os membros presentes na reunião do plenário da Conitec realizada no dia 10 de novembro de 2016 deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do alfanonacogue (fator IX recombinante) para o tratamento da Hemofilia B.

Tal recomendação foi embasada na falta de evidências que demonstrem superioridade do medicamento Benefix frente à tecnologia já disponível no SUS para o tratamento da hemofilia B, e assim, sendo, não se justificaria o impacto orçamentário apresentado.

Quanto à questão de sustentabilidade de fornecimento do fator IX de origem plasmática, visto a limitação da matéria-prima, foi esclarecido pelo técnico da Coordenação de Sangue e Hemoderivados do MS presente na reunião que, a quantidade de pacientes com hemofilia B é muito menor que de pacientes com hemofilia A. Assim, a quantidade necessária para atender a demanda de hemofilia B é muito inferior (135.000.000 UI) em relação à demanda para hemofilia A, podendo ser atendida por apenas uma empresa ganhadora do pregão. Isso não ocorre com o fator VIII, pois o quantitativo de 600.000.000 UI por ano, normalmente tinha que ser atendido por mais de uma empresa. Além disso, também foi



confirmado que, na prática, não se observam diferenças entre os pacientes do SUS que utilizam o fator recombinante ou o plasmático, mesmo naqueles que desenvolvem inibidores.

8. CONSULTA PÚBLICA

Foi recebido um total de 155 contribuições, sendo 146 contribuições provenientes do formulário de experiência/opinião e 9 do formulário técnico-científico.

Formulário de experiência/opinião

Das 146 contribuições de experiência e opinião, 1 foi de pessoa jurídica e as demais de pessoa física. O gráfico 1 apresenta a distribuição das diferentes categorias das contribuições advindas de pessoa física.

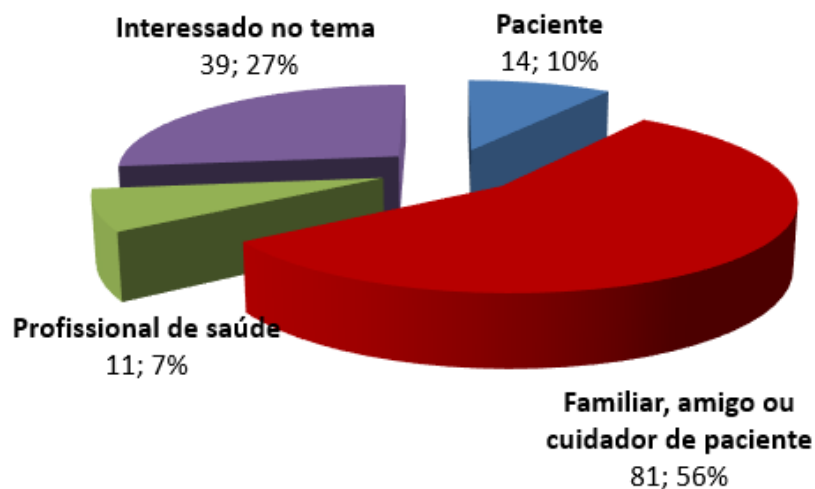


Gráfico 1. Categorias da origem das contribuições realizadas utilizando o formulário de experiência/opinião.

Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC, 3 concordaram totalmente, 2 discordaram parcialmente e 141 discordaram totalmente. Seguem argumentos:

a) 3 concordaram totalmente; 1 argumento:

Profissional de saúde: O Brasil possui convênio com a França para produção do F IX plasmático que atende muito bem à população de hemofílicos B com custo menor. O uso de F IX recombinante seria perfeito, caso o custo fosse similar e não tivéssemos o convênio para produção. O F IX plasmático atende muito bem à demanda, com custo mais baixo e inclusive



com produção nacional pela HEMOBRAS em andamento. Baixíssimo ou nulo risco de transmissão de patógenos.

b) 2 concordaram parcialmente; 1 argumento:

Amigos, colegas ou profissionais de trabalho: Por ser uma droga nova, se os pais ou o próprio paciente maior de 18 anos assinar um termo de responsabilidade, o medicamento pode ser aplicado.

c) 141 discordaram totalmente; 88 sem comentários/argumentos. Os principais argumentos estão apresentados no quadro 13. Uma das contribuições trouxe informações do Annual Global Survey de 2015 da Federação Mundial de Hemofilia sobre quais países disponibilizam o FIX recombinante no tratamento de seus pacientes com hemofilia B: Argentina, Austrália, Colômbia, República Tcheca, Dinamarca, Alemanha, Grécia, Japão, Iraque, Coreia, Nova Zelândia, Malásia, Paquistão, Polônia, Portugal, Eslovênia, Estados Unidos, e Reino Unido. Destes, Reino Unido, EUA, Coreia e Austrália utilizam na proporção de 90% de FIX recombinante para 10% de FIX plasmático. Na Dinamarca, Iraque e Catar, 100% dos produtos disponibilizados para tratamento da Hemofilia B são de origem recombinante.

COMENTÁRIO	NÚMERO DE CONTRIBUIÇÕES
Segurança contra contaminação do plasma	30
Equidade (Fator VIII recombinante já está no SUS)/direito	16
Opções no SUS/avanço no tratamento	14
Não dependência do plasma	14
Qualidade de vida	13
Não concorda com limite de idade	5
Menos risco de desenvolver inibidor/alergia contra o fator plasmático	3
Não onera / pregão	1
Eficácia	1
Economia: redução número de infusões	1
Economia: redução de hospitalizações e consequências da doença	1

Quadro 13. Comentários e argumentos provenientes das contribuições que discordaram totalmente da recomendação inicial da CONITEC.

Em relação à experiência com a tecnologia avaliada e com outra tecnologia, seguem quadros com os principais comentários (Quadro 14 e 15).



EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA	QTDE	COMENTÁRIO
Não	128	
Sim, como cuidador ou responsável (Fator VIII e fator IX)	11	- Pontos positivos: diminuição do desenvolvimento de inibidor, de alergias, de contaminação, melhora da qualidade de vida, redução das dores e permite levar uma vida normal - Pontos negativos: alergia, inibidores e resistência
Sim, como paciente	3	- Pontos positivos do Hemo R8: segurança e não medo da infusão - Ponto positivo do Fator VIII: melhora qualidade de vida - Ponto positivo do Fator IX: evita novos sangramentos - Nenhum ponto negativo para os fatores VIII e IX
Sim, como profissional de saúde	3	- Pontos positivos do Hemo R8: não dependência do plasma - Ponto positivo do Fator IX recombinante: segurança contra contaminação - Ponto negativo do Fator IX recombinante: desenvolvimento de inibidor

Quadro 14. Comentários relacionados à experiência com a tecnologia avaliada.

EXPERIÊNCIA COM OUTRA TECNOLOGIA	QTDE	COMENTÁRIO
Não	107	
Sim, como cuidador ou responsável (Fator VIII e fator IX)	21 (06 F. IX)	- Pontos positivos do fator IX plasmático: reversão da hemorragia - Pontos positivos do fator IX plasmático: possibilidade de contaminação e alergia
Sim, como paciente	9 (5 F. IX plasmático)	- Ponto positivo do Fator IX plasmático: efeitos positivos da profilaxia e contenção da hemorragia - Pontos negativos para o fator IX plasmático: 4 não identificaram e 1 relatou a possibilidade de contaminação viral
Sim, como profissional de saúde	9 (4 F. IX)	- Pontos positivos do fator IX plasmático: contenção da hemorragia - Ponto negativo do Fator IX plasmático: potencial de produção de inibidores e de alergia e dependência do plasma

Quadro 15. Comentários relacionados à experiência com outra tecnologia.

Formulário técnico-científico

Quanto às contribuições técnico-científicas, 5 foram de pessoas físicas (4 de profissionais de saúde e 1 familiar, amigo ou cuidador de paciente) e 4 de pessoas jurídicas (Laboratórios Pfizer, Federação Brasileira de Hemofilia, Octapharma Brasil e Universidade Estadual de Campinas).



Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC, 1 concordou totalmente, 1 concordou parcialmente e 7 discordaram totalmente.

a) 1 concordou parcialmente; argumento:

- Vantagens do fator IX recombinante: segurança contra contaminação e não dependência do plasma, volume de infusão do fator IX recombinante menor (importante no grupo de pacientes pediátricos, com dificuldade de acesso venoso periférico).

- Impacto orçamentário: vantagens não justificam um impacto orçamentário tão significativo.

- Consenso entre os profissionais de saúde desta instituição que a oferta de fator IX recombinante aos pacientes com hemofilia B deve ter um custo proporcional aos benefícios que oferece, de modo que somos favoráveis à incorporação do fator IX recombinante desde que os custos para isso sejam revistos e sensivelmente reduzidos.

b) 1 concordou totalmente com a recomendação preliminar; argumento:

- Evidência clínica: confirmam e validam que não existe estudo comparativo entre recombinantes e plasmáticos.

- Avaliação econômica: a avaliação econômica apresentada pelo demandante apenas considerou o preço como fator contributivo para avaliar o custo do tratamento com Benefix®. Faltou mostrar de uma forma clara e transparente que a opção por esse FIX recombinante resulta também de um aumento na dose requerida e conseqüentemente na compra adicional de mais produto. Usando as fórmulas de dosificação indicadas nas bulas registradas na ANVISA pode-se comparar as doses necessárias em cada produto. Considerando um paciente adulto de 70 kg haveria um incremento de 50% da necessidade de fator IX e para pacientes com menos de 15 anos, o aumento seria de 75%.

OctanineF® (todos os grupos de idade) UI FIX necessárias:

Peso corporal (kg) x Aumento pretendido FIX (% ou UI/dL) x **0.8**

Benefix® (pacientes >15 anos) UI FIX necessárias:

Peso corporal (kg) x Aumento pretendido FIX (% ou UI/dL) x **1.2**

Benefix® (pacientes < 15 anos) UI FIX necessárias:

Peso corporal (kg) x Aumento pretendido FIX (% ou UI/dL) x **1.4**

- Impacto orçamentário: Considerando as fórmulas de acordo com a bula, haveria um gasto adicional de R\$ 78.400.000,00 por ano.



c) 7 discordaram totalmente da recomendação preliminar. O quadro 16 apresenta os principais comentários de 5 contribuintes. Na sequência, serão destacados os argumentos da Federação Brasileira de Hemofilia, da empresa Pfizer e da Associação De Voluntários Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias – Ajude-C.

COMENTÁRIO DE PESSOAS FÍSICAS (5 CONTRIBUIÇÕES)	NÚMERO DE CONTRIBUIÇÕES
Segurança contra contaminação do plasma	1
Disponibilidade	1
Benefícios da profilaxia	1 (anexo sobre envolvimento articular)
Sem argumento	3

Quadro 16. Comentários relacionados à experiência com outra tecnologia.

Federação Brasileira de Hemofilia

- Totalmente favorável à incorporação do medicamento Alfanonacogue ao SUS;
- Não onera automaticamente esse Sistema pois são adquiridos via pregão;
- Maior segurança contra contaminação;
- Não dependência do plasma;
- Países que disponibilizam o fator IX recombinante (Annual Global Survey de 2015 da Federação Mundial de Hemofilia);
- Equidade: fator VIII recombinante está no SUS há 4 anos;
- Evidências clínicas: ...”estudos comprovam que o risco de contaminação viral é menor em produtos de origem recombinante...” “...ônus enorme aos cofres públicos, tanto em gastos diretos quanto indiretos”.
- Economia com a retirada dos processos de judicialização.

Associação De Voluntários Pesquisadores e Portadores de Coagulopatias – Ajude-C

- O fator IX recombinante tem segurança maior que o fator IX plasmático;
- O fator IX recombinante tem eficácia compatível e à altura do fator plasmático (Bula);
- Impacto orçamentário:
 - Não há impactos orçamentários relevantes, levando-se em conta a quantidade de pacientes assistidos até 19 anos;



- Proposta de migração gradativa de fator de coagulação plasmático para o recombinante: 15 a 20% menor;
- Quantidade necessária de fator de coagulação recombinante é a mesma do fator plasmático para o mesmo tratamento.
- Os princípios da Bioética da Autonomia, Não-Maleficência, Beneficência, Justiça e Equidade serão mais bem espelhados no tratamento dos hemofílicos do Brasil, se adotado o fator IX recombinante para o hemofílico B, à semelhança do que ocorre com o hemofílico A.
- A HEMOBRAS tem um futuro incerto e não há garantia de produção de fator IX plasmático (Na primeira diligência (peça 15, p. 7), a Hemobrás informou que foram identificadas 91 bolsas de plasma contaminadas por vírus, em testes efetuados pelo LFB na França. Na segunda diligência nada foi acrescentado).
- A crescente adoção de fatores recombinantes IX pelo mundo é fato relevante que mostra a tendência global.



Empresa Pfizer

Seguem os principais argumentos da empresa Pfizer e as respectivas respostas da Comissão (Quadro 17).

Relatório da CONITEC	Argumentos da empresa	Resposta da CONITEC
Evidências insuficientes para demonstrar eficácia e segurança do medicamento em relação ao fator plasmático ofertado pelo SUS para manejo da hemofilia B.	<ul style="list-style-type: none">- Não são possíveis estudos clínicos head to head em doenças raras, pois a demonstração da análise de não inferioridade ou superioridade requer um número significativo de pacientes.- Evidências adicionais que demonstram, por inferência indireta, que o alfanonacogue (BeneFIX®) apresenta perfil de eficácia similar ao fator IX plasmático.- Demandante apresentou 7 estudos, sendo um deles uma revisão sistemática sobre o status quo de estudos atuais em hemofilia B e o nível geral de evidências geradas.- Os estudos farmacocinéticos foram realizados separadamente para alfanonacogue (BeneFIX®) e fator IX plasmático, com diferentes protocolos, sendo difícil a comparação dos achados. Apesar dessas dificuldades descritas, existem dados suficientes de farmacocinética publicados que permitem uma comparação geral das duas tecnologias, em termos de eficácia e segurança.	<ul style="list-style-type: none">- 6 estudos apresentados pelo demandante já foram discutidos no relatório (avaliaram o uso do Benefix comparado diferentes formulações do medicamento, ou comparado a esquemas diferentes de administração. Os estudos apresentados pelo demandante demonstram que o medicamento Benefix é capaz de aumentar a atividade de FIX e de controlar sangramentos, conforme já colocado no relatório.- Uma revisão sistemática apresentada: não teve como objetivo compilar os resultados dos estudos encontrados, mas apenas traz a luz a produção de evidências nesse tema.- Portanto, não houve nova evidência sobre eficácia clínica do medicamento.



<p>Apenas um estudo retrospectivo comparou o fator IX plasmático (medicamento atualmente ofertado pelo SUS) com o fator IX recombinante, e concluiu que a frequência de reações alérgicas e do desenvolvimento de inibidores entre os pacientes que receberam ambos os fatores IX foi bem similar (Recht et al., 2011). Os demais estudos apresentados pelo demandante avaliaram o uso do BeneFIX® comparando diferentes formulações do medicamento (formulação original vs formulação mais nova), ou comparando esquemas diferentes de administração (sob demanda, profilaxia de rotina e profilaxia cirúrgica). Os desfechos avaliados foram hemostasia, resposta à hemorragia, atividade de Fator IX, desenvolvimento de inibidores e reações adversas.”</p>	<ul style="list-style-type: none">- Evidências complementares que mostram a superioridade do alfanonacogue (BeneFIX®) em relação ao fator IX plasmático, tanto no perfil de efeitos adversos, quanto na proteção contra contaminação por agentes externos- Preocupações quanto à possível transmissão de outros agentes patógenos que não sejam neutralizados por estes métodos atuais (vírus não envelopados em lipídeos (por exemplo, parvovírus, hepatite A) e príons (por exemplo, variante da doença de Creutzfeldt-Jakob);- Janela imunológica dos principais vírus;- Preocupações sobre a incapacidade dos ensaios utilizados na atualidade para detectar diferentes variantes do HIV;- Primeiro fator IX disponível completamente isento de plasma e albumina;- Dados em conjunto sugerem que a mudança de fator IX plasmático para alfanonacogue (BeneFIX®) é pouco provável que leve a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores.	<p>Embora exista um benefício potencial do fator IX recombinante em relação à contaminação quando comparado ao fator IX derivado do plasma, não foram apresentadas evidências de contaminação proveniente de uso de fatores de coagulação de origem plasmática.</p>
<p>Falta de avaliação do medicamento pelas principais agências mundiais de avaliação de tecnologia em saúde e experiência de uso/incorporação da tecnologia em outros países.</p>	<p>Hoje, o alfanonacogue (BeneFIX®) é comercializado em mais de 70 países, com mais de 9.000 pacientes tratados, tendo sido o primeiro medicamento a ser aprovado para pacientes com hemofilia B nas principais agências regulatórias do mundo; ou seja, experiência clínica comprovada em seus 19 anos de comercialização. Assim, pode-se perceber que diversos países que realizam formalmente análises prévias à incorporação de tecnologias em saúde (Alemanha, Irlanda, Nova Zelândia e Reino Unido), possuem experiência de uso do fator IX recombinante para tratamento da hemofilia B, mesmo sem informar se realizaram ou não avaliação prévia.</p>	<p>Sem comentários.</p>



<p>- Análise econômica (custo-minimização) inadequada, visto que não foram apresentadas evidências que mostrem que o fator recombinante (alfanonacogue - BeneFIX®) é, minimamente, tão eficaz e seguro quanto ao fator plasmático ofertado pelo SUS para hemofilia B</p> <p>- Impacto orçamentário apresentado representa um recurso incremental significativo (aproximadamente R\$ 730 milhões a R\$ 1 bilhão) em cinco anos, o que não pode ser justificado, visto a não comprovação de superioridade do fator recombinante (alfanonacogue - BeneFIX®) em relação ao fator plasmático ofertado pelo SUS para hemofilia B.</p>	<p>Ajustes realizados no estudo de custo-minimização:</p> <p>a) Ajuste da população-alvo (dados de 2015 publicados em 2016 pela WFH).</p> <p>b) Cálculo da estimativa de Market Share.</p> <p>c) Protocolo de Tratamento: cada tipo de tratamento, considerando o percentual de paciente em cada nível de gravidade e a recomendação de tratamento de acordo com Protocolo Clínico do Ministério da Saúde (para o fator IX plasmático) e a bula (para o alfanonacogue – BeneFIX®) (leve, moderado e grave).</p> <p>d) Quantidade de alfanonacogue (BeneFIX®) a ser utilizada pela população-alvo em relação ao fator IX plasmático: 40% a mais para profilaxia e para episódios de sangramento → profilaxia de acordo com a bula.</p> <p>e) Procedimento cirúrgico foi desconsiderado.</p> <p>Com base nos ajustes acima, o impacto em cinco foi recalculado. No cálculo apresentado inicialmente o impacto em cinco anos seria de R\$ 1.009.311.690,24 e após os ajustes foi de R\$ 162.401.491,42.</p>	<p>Faltam evidências que demonstrem superioridade do medicamento Benefix frente à tecnologia já disponível no SUS para o tratamento da hemofilia B, e assim, sendo, não se justificaria gasto adicional ao sistema de saúde.</p>
---	--	--

Quadro 17. Argumentos da empresa Pfizer e respectiva resposta da CONITEC.



De um modo geral, muitos argumentos a favor da incorporação do fator IX recombinante se repetiram. Assim, seguem as respostas da Comissão aos principais argumentos recebidos na consulta pública.

a. Segurança contra contaminação do plasma

Embora exista um benefício potencial do fator IX recombinante em relação à contaminação quando comparado ao fator IX derivado do plasma, não foram apresentadas evidências de contaminação proveniente de uso de fatores de coagulação de origem plasmática.

b. Não dependência do plasma

Quanto à questão de sustentabilidade de fornecimento do fator IX de origem plasmática, visto a limitação da matéria-prima, foi esclarecido pelo técnico da Coordenação de Sangue e Hemoderivados do MS presente na reunião que, a quantidade de pacientes com hemofilia B é muito menor que de pacientes com hemofilia A. Assim, a quantidade necessária para atender a demanda de hemofilia B é muito inferior (135.000.000 UI) em relação à demanda para hemofilia A, podendo ser atendida por apenas uma empresa ganhadora do pregão. Isso não ocorre com o fator VIII, pois o quantitativo de 600.000.000 UI por ano, normalmente tinha que ser atendido por mais de uma empresa.

c. Menos risco de desenvolver inibidor/alergia com o fator recombinante

Considerando os resultados dos estudos até o momento, não há conclusão sobre qual fator IX - plasmático ou recombinante - está associado a maior risco de desenvolver inibidores.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros presentes na reunião do plenário da Conitec realizada no dia 08 de março de 2017 mantiveram a recomendação desfavorável a incorporação do alfanonacogue (fator IX recombinante) para o tratamento da Hemofilia B.

Foi assinado o registro de deliberação 240/2017.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 17, DE 19 DE ABRIL DE 2017

Torna pública a decisão de não incorporar o alfanonacogue para hemofilia B em pacientes menores de 19 anos de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o alfanonacogue para hemofilia B em pacientes menores de 19 anos de idade no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 77, do dia 24 de abril de 2017, seção 2, pág. 57.



11. REFERÊNCIAS

1. BeneFIX® bula. Acesso em 03 de outubro de 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17600552016&pIdAnexo=3483145?>
2. BeneFIX® Coagulation Factor IX (Recombinant) Safety Record [Internet]. Acesso em 05 de outubro de 2016. Disponível em: <<http://www.BeneFIX.com/learning-about-BeneFIX/safety-manufacturing.aspx?psr=1#/1>>
3. Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri a, Male C, Mauser-Bunschoten EP, et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia*. v. 18, n.4, p. 503–9, 2012.
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. v 361, n9371, p. 1801-9, 2003.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed; 2015b.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 364, de 6 de maio de 2014. Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave .Acesso em 17 de outubro de 2016. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0364_06_05_2014.html>
9. CMED, 2016. Acesso em 20 de setembro de 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>
10. Elprolix® bula. Acesso em 05 de outubro de 2016. Disponível em: https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/Elprolix_bula_paciente.pdf
11. Food and Drug Administration. Clinical Superiority of Genetics' Institute coagulation factor IX product, BeneFixTm. Acesso em 19 de novembro de 2016. Disponível em:



<<http://www.fdalawblog.net/BENEFIX%20-%20Superior%20Safety.pdf>>

12. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. v 18, n.3 p. e164-72.2012.
13. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed; 2006.
14. JUSBRASIL. JUDICIALIZAÇÕES DE HEMOFÍLICOS QUE ADQUIRIRAM HIV e/OU HCV APÓS TRANSFUSÃO DE PLASMA SANGUÍNEO JUSBRASIL. Acesso em 10 de outubro de 2016. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/busca?q=hemof%C3%ADlico+HIV+HEPATITE+&p=3>>
15. Kavakli, K; Smith, L; Kuliczowski, K; Korth-Bradley, J; You, CW; Fuiman, J; Zupan-Salek, S; Abdul Karim, F; Rendo, P. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* v. 22, n3, p. 381-8, 2016.
16. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. v.370, n. 9585, p.439-48, 2007.
17. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFIX: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. V. 13, p 233-243, 2007.
18. Ludlam CA, Powderly WG, Bozzette S, ET AL. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. *Lancet*. V. 367, n. 9506, p. 252-61, 2006.
19. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth D a. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*. V. 16, n. 3, p.460-8, 2010.
20. Monahan, PE, Di Paola, J. Recombinant factor IX for clinical and research use. *Semin Thromb Hemost*. V. 36, n5, p. 498-509, 2010.
21. Nazeef, M.; Sheehan, J.P. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*. V. 7, p. 27-38, 2016.
22. Ragni M V, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia*. V. 8, n 2, p.91-7, 2002.



23. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri a, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. V. 17, n.3, p. 494–9.
24. Rixubis® Bula. Acesso em 03 de outubro de 2016. Disponível em: https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/Elprolix_bula_paciente.pdf
25. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*. V. 98, n. 13, p. 3600–6, 2001.
26. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel M a, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. V. 105, n. 2, p.518–25, 2005.
27. Valentino L, Russen L, Elezovici, et al. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* v. 20, p.398–406, 2014.
28. WFH - World Federation of Hemophilia [Canadá]. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA. Montréal; 2012 p. 1–76.
29. White, G.C.; Rosendaal, F.; Aledort, L.M.; Lusher, J.M.; Rothschild, C.; Ingerslev, J. 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*. v. 85, n. 3, p.560,2001.
30. Yang R, Zhao Y, Wang X, Sun J, Jin J, Wu D, et al. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. *Haemophilia*. V. 18, n. 5, p. e374–8, 2012.