



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1529/2022

Rio de Janeiro, 27 de dezembro de 2022.

Processo nº 5009776-47.2022.4.02.5117,
ajuizado por [REDACTED],
representado por [REDACTED].

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 3ª Vara Federal de São Gonçalo, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Alfaftrenonacogue** (Elprolix).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foi considerado documento médico proveniente do Hospital Regional da Asa Norte - HRAN (Evento 1, OUT5, Páginas 1 a 17) emitido em 01 de novembro de 2022 pela hematologista [REDACTED].

2. Narra o documento que o Autor, nascido em 16/07/2019, apresenta diagnóstico compatível com **Hemofilia B grave**. Apresentou vários episódios de sangramentos graves desde o diagnóstico, como hematomas gigantes não relacionados a trauma ou após punções arteriais e venosas. Devido à gravidade e frequência repetitiva dos sangramentos, foi iniciado a profilaxia com Concentrado de fator IX de curta duração (meia vida de 18 – 42 horas). Contudo, após iniciar o tratamento profilático, o Requerente continuou a apresentar sangramentos (região glútea, coxa, membros superiores, inferiores, região lombar, hematomas em punções venosas), necessitando de internações emergenciais. Essas manifestações clínicas somadas a resultados de exames laboratoriais de coagulação indicam que o Suplicante apresenta fenótipo desfavorável. Foi participado pela médica assistente que o Autor recebe profilaxia insuficiente devido a baixas doses e longo intervalo entre as doses. A pouca idade do Autor dificulta a efetividade do tratamento visto que os medicamentos disponíveis atualmente têm infusão endovenosa, o que torna difícil as punções venosas frequentes pelo menos 4 vezes por semana, acrescentado as doses adicionais para controle de sangramentos extraordinários em crianças. Devido à severidade da enfermidade, associada às características desfavoráveis das manifestações clínicas do Autor, é fundamental a introdução no programa de profilaxia primária eficaz o mais precoce possível, para evitar as complicações (como sangramentos de variada gravidade, sangramentos em órgãos nobres, deficiência permanente do sistema músculo esquelético por sangramentos articulares de repetição) com o risco de morte e morbidade. Tendo sido prescrito ao Autor o seguinte Concentrado de fator IX de meia vida prolongada (meia vida de 82 horas):

- **Alfaftrenonacogue** (Elprolix) – 2000 UI cada 10 dias, aplicar via endovenosa.
- Em caso de sangramento de escape – doses extraordinárias de 2000 UI a cada 24 horas, até o controle do sangramento.
- Consumo médio mensal – 12.000UI.



3. Código da Classificação Internacional de Doenças citado (CID-10): **D67 – Deficiência hereditária do fator IX.**

II – ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica.
8. A Portaria no 007 de 25 de janeiro de 2018 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Gonçalo dispõe sobre a relação dos medicamentos que farão parte da grade de medicamentos da rede de atenção básica, os quais deverão estar disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde, a saber, a REMUME – São Gonçalo.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **hemofilia** é uma doença hemorrágica, de herança genética ligada ao cromossomo X. Ela se caracteriza pela deficiência do fator da coagulação VIII (hemofilia A) ou do fator da coagulação IX (hemofilia B). As hemofilias A e B ocorrem em cerca de 1:10.000 e 1:40.000 nascimentos de crianças do sexo masculino, respectivamente, não apresentando variação racial ou étnica. Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes. O diagnóstico diferencial entre elas é feito por exames laboratoriais de dosagens específicas da atividade de fator



VIII e de fator IX. A hemofilia é classificada de acordo com o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente, podendo ser leve [quando os níveis de atividade do fator são de 5% a 40%, moderada ou **grave** [nível de atividade de fator inferior a 1% (ou < 0,01 UI/ml)] . A manifestação clínica mais frequente nos pacientes com hemofilia grave são as hemorragias músculo-esqueléticas, principalmente as hemartroses. Hemartroses de repetição em uma mesma articulação (“articulação-alvo”) podem levar à degeneração articular progressiva, denominada artropatia hemofílica. A prevenção ou o tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos observados nos casos de hemofilia envolvem a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente, que pode ser feita em ambiente hospitalar, ambulatorial ou domiciliar¹.

DO PLEITO

1. O **Alfaeftrenonacogue** (Elprolix) é uma proteína de fusão recombinante, que consiste de uma molécula única do fator IX de coagulação humano covalentemente ligado ao domínio Fc de imunoglobulina humana G1 (IgG1). Esse produto foi desenvolvido como uma versão de longa duração do rFIX (Fator IX recombinante, “curta duração”), sendo indicado para para adultos e crianças (≥ 12 anos de idade) previamente tratados, com hemofilia B (deficiência congênita de fator IX de coagulação) para: controle e prevenção de episódios hemorrágicos; manejo perioperatório (profilaxia cirúrgica); e profilaxia de rotina para prevenir ou reduzir a frequência de episódios hemorrágicos².

III – CONCLUSÃO

1. De acordo com consulta ao sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no momento, o registro do medicamento **Alfaeftrenonacogue** (Elprolix®) se encontra com situação: **caduco/cancelado na data de 13/01/2020**³.

2. Em contato com o laboratório fabricante Sanofi, recebemos a informação de que o medicamento está em fase de lançamento no Brasil, contudo **ainda não está sendo comercializado**.

2. O medicamento **foi analisado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento da **hemofilia B**, a qual, em sua 74ª reunião ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de **fevereiro de 2019**, recomendou a **não incorporação no SUS** do **Alfaeftrenonacogue** para o tratamento de pacientes com hemofilia B⁴.

3. A comissão considerou que, apesar da evidência atual mostrar benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou **há grande incerteza a respeito da eficácia do medicamento quando comparado as opções de tratamento já disponíveis no SUS**, além disso a análise econômica apresentada e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 6, de 05 de abril de 2022. Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220408_portalportariaconjuntano62022_profilaxiaprimaria_hemofiliagrave.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2022.

² Bula do medicamento Alfaeftrenonacogue (Elprolix) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=ELPROLIX>>. Acesso em: 27 dez. 2022.

³ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Elprolix>>. Acesso em: 27 dez. 2022.

⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Alfaeftrenonacogue para o tratamento de pacientes com hemofilia B. Relatório de Recomendação nº 431. Fevereiro de 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_alfaeftrenonacogue_hemofiliab.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2022.



importantes que atribuíram elevada incerteza quanto as estimativas reais de custo-efetividade e de impacto orçamentário⁷.

4. Conforme bula aprovada pela ANVISA², a segurança e eficácia do **Alfaeftrenonacogue** (Elprolix) em crianças menores de 12 anos **ainda não foram estabelecidas**. Ressalta-se que o **Autor, na presente data, está com 3 anos de idade**.

5. Assim, informa-se que o pleito **Alfaeftrenonacogue não possui indicação descrita em bula**⁴ para o **tratamento de hemofilia B para pacientes pediátricos**, quadro clínico apresentado pelo Autor. Seu uso, nesta situação, configura uso *off label*.

6. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁵.

7. Conforme estudo clínico realizado por Monahan e colaboradores, a segurança e eficácia de Alfaftrenonacogue foi avaliada 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 anos⁶.

8. Acerca da disponibilização do medicamento pleiteado, informa-se que **Alfaeftrenonacogue** (Elprolix) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de São Gonçalo e do Estado do Rio de Janeiro.

9. Considerando que o medicamento, **no momento**, não está sendo comercializado no Brasil, **sua aquisição deve ser feita por importação**. A importação de bens e produtos, incluindo os não registrados no Brasil, é autorizada por meio da RDC n° 81, de 05 de novembro de 2008, alterada pelas RDC n° 28, de 28 de junho de 2011 e RDC n° 48, de 31 de agosto de 2012^{7,8}. Contudo, a autorização e entrega ao consumo se restringe aos produtos sob vigilância sanitária, que atendam às exigências sanitárias dispostas na referida portaria e legislação sanitária pertinente. Sendo assim, cabe esclarecer que a aquisição de bens e produtos importados sem registro na ANVISA passa por um processo complexo que exige um determinado tempo, devido aos trâmites legais e sanitários exigidos.

⁵ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, n° 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 27 dez 2022.

⁶ 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.

⁷ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 81, de 05 de novembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0028_28_06_2011.html>. Acesso em: 19 fev. 2021.

⁸ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulação. Legislação sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388704/lei_9782_99.pdf/92a497c2-9d19-4ce0-8eaa-624b8d6bd245>. Acesso em: 19 fev. 2021.



10. Para o tratamento do quadro apresentado pela Autora, cabe elucidar que o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo de uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave**¹, conforme a Portaria Conjunta nº 6, de 05 de abril de 2022. Segundo o referido Protocolo a profilaxia é feita utilizando o concentrado fator IX para hemofilia B. Os pacientes incluídos no Protocolo deverão ser registrados e acompanhados regularmente em um Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH).

11. De acordo com o documento médico o Autor iniciou a profilaxia com concentrado de fator IX de curta duração, contudo, após iniciar o tratamento profilático, o Requerente continuou a apresentar sangramentos (região glútea, coxa, membros superiores, inferiores, região lombar, hematomas em punções venosas), necessitando de internações emergenciais. Consta que a pouca idade do Autor dificulta o tratamento endovenoso.

É o parecer.

**À 3ª Vara Federal de São Gonçalo, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro,
para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.**

ALINE ROCHA S. SILVA
Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1


VANESSA DA SILVA GOMES
Farmacêutica/SJ
CRF- RJ 11538
Mat.4.918.044-1

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02