

NOTA TÉCNICA Nº 1019/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 5ª Vara Federal de Guarulhos
- 1.3. Processo nº 5000557-23.2018.4.03.6119
- 1.4. Data da Solicitação: 28/02/2024
- 1.5. Data da Resposta: 15/03/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 21/11/2002 – 21 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Guarulhos/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Fabry – CID10 E75.2

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

- 1) Considerando-se o estado de saúde atual da parte autora, há necessidade de continuidade do tratamento com o medicamento REPLAGAL (algaside alfa)? Por quanto tempo? Qual a dosagem adequada?
- 2) Se for possível aguardar o fornecimento dos medicamentos indicados, é possível precisar por quanto tempo sem que haja piora no seu quadro de saúde?
- 3) Caso seja descontinuado o tratamento com REPLAGAL (algaside alfa), quais os riscos para a saúde da paciente?
- 4) Caso seja descontinuado o tratamento com referida medicação, quais os riscos para a saúde de terceiros, considerando as possibilidades de transmissão?
- 5) Existe atualmente tratamento alternativo ao REPLAGAL (algaside alfa) no SUS para a moléstia que acomete a parte autora?
- 6) Os exames trazidos são suficientes para diagnosticar as doenças indicadas no item 1?

Vide Discussão

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
REPLAGAL 3,5MG/ML
- 4.2. Princípio Ativo: ALFAGALSIDASE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1697900020012
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não há tratamento específico, porém o tratamento das complicações da doença está disponível no SUS.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há

4.7. Recomendações da CONITEC: A Conitec, durante a 91ª reunião ordinária, realizada nos dias 7 e 8 de outubro de 2020, recomendou a não incorporação da alfa-agalsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes acima de 7 anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-agalsidase para tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, devido à não comprovação de benefícios importantes com o uso dos medicamentos e ao elevado impacto orçamentário que as incorporações representariam ao SUS.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença de Fabry (também chamada Doença de Anderson-Fabry) é uma doença lisossomal, com herança ligada ao cromossomo X. Há um defeito no caminho metabólico de glicosfingolípides, resultando na acumulação desses glicosfingolípides, especialmente globotriaosilceramida (Gb3).

A hidrolase lisossomal alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) catalisa a quebra hidrolítica da galactose terminal das porções de alfa D-galactosil de glicolípides como globotriaosilceramida (Gb3) e glicoproteínas. Gb3 é um intermediário no metabolismo de globosida, um glicoesfingolípide presente em membranas de hemácias e nos rins. É uma ceramida ligada a três resíduos de açúcares e um resíduo N-acetilgalactosaina (ceramida-Glc-Gal-Gal-GalNAc). Gb3 é metabolizado em lisossomos, particularmente em baço, fígado e medula óssea, e pode acumular nos tecidos quando a ação da alfa-Gal A está insuficiente. Os derivados hidrofílicos de acetilados de Gb3 (globotriaosilceramida – lysoGb3 e seus análogos) têm ação citotóxica, pró-inflamatória e pró-fibrótica. O endotélio vascular e músculo liso vascular são locais proeminentes de acúmulo, levando a morte de células musculares lisas, oclusão de vasos, isquemia e infartos. O acúmulo de Gb3 em gânglios autonômicos, células glomerulares, intersticiais e tubulares renais, músculo cardíaco, fibras de condução, células endoteliais na córnea levam às múltiplas manifestações da doença. O gene da alfa-galactosidase A (GLA) fica no cromossomo X, levando a maior seriedade da doença em homens, Mulheres heterozigotas podem apresentar desde quadro assintomáticos até fenótipos graves, como vistos em homens. As manifestações clínicas são diversas, e se iniciam na infância e adolescência. Dores neuropáticas, telangectasias, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, constipação), opacidades corneais (achado muito característico), manifestações renais (proteinúria, poliúria, isostenúria), intolerância a frio, calor e exercícios, boca seca, perda auditiva. Acometimento cardíaco costuma aparecer em adultos, e responde pela maioria das mortes associadas à doença, aparecendo sobrecarga ventricular esquerda, fibrose miocárdica, doença coronariana, insuficiência cardíaca, alterações de valva mitral e aórtica, dilatação da raiz da aorta. Acidentes isquêmicos transitórios e derrames, além

de sintomas de doença de Parkinson e depressão podem ser manifestações do sistema nervoso central. O diagnóstico é feito com a dosagem da atividade de alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) leucocitária, e atividade <3 por cento faz o diagnóstico de Doença de Fabry clássica, e testes genéticos confirmam a doença e permitem aconselhamento genético para a família.

A doença de Fabry não tem cura. As opções de tratamento, além de terapia de suporte para as complicações (renais, cardíacas, neurológicas, gastrointestinais e outras), são a reposição da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), e migalastat, um medicamento que corrige a produção de alfa-Gal A mutante. A terapia de reposição enzimática atualmente pode ser feita com três formulações, a agalsidase alfa, agalsidase beta e pegunigalsidase alfa iwxj. Agalsidase alfa não está aprovada para uso nos Estados Unidos. Migalastat é um “acompanhante” (chaperone) de uso oral que se liga e estabiliza formas mutantes da alfa-galactosidase, facilitando o tráfego para os lisossomos, aumentando sua atividade.

Segundo o PCDT da CONITEC de 2021:

“O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF baseia-se na terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α GAL-A. Atualmente, duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente com registro na Anvisa: alfa-agalsidase e beta-agalsidase. Apesar de estudos indicarem que as enzimas recombinantes atuam nos órgãos e sistemas mais afetados pela DF, seus efeitos sobre desfechos clinicamente relevantes, como redução da dor, melhora da disfunção cardíaca e renal, melhora da qualidade de vida e redução ou interrupção da progressão da doença são limitados, não tendo sido recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec). A não recomendação considerou a paucidade de evidências científicas que indiquem que esta intervenção interrompa a progressão da doença ou resulte em melhora de desfechos clínicos relevantes, como a melhora da qualidade de vida, melhora das disfunções renal e cardíaca e redução da dor, entre outras; a ausência de dados de longo prazo (superior a seis meses); e o elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria para o SUS.”

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora dos sintomas

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

As evidências científicas atuais mostram benefícios no uso de TER para pacientes com doença de Fabry. Porém, não há demonstração concreta de melhorias na morbidade ou mortalidade, por isso a CONITEC não recomendou a sua incorporação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-20_diretrizes_doenca-de-fabry.pdf

Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:30.

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122.

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447.

Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:184.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11:790.

El Dib R, Goma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.

Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 19:100454.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:353.

Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:30.

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122.

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447.

Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:184.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11:790.

El Dib R, Gooma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.

Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 19:100454.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:353.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP