

## **NOTA TÉCNICA Nº 1420/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Origem: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5000417-04.2024.4.03.6143
- 1.3. Data da Solicitação: 15/03/2024
- 1.4. Data da Resposta: 03/04/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 14/10/1984 – 39 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: SÃO PAULO/SP
- 2.4. Histórico da doença: DOENÇA DE FABRY - CID E75.2

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

- 1 – Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do medicamento?  
Sim.
- 2 – Há evidências científicas que justifiquem o uso do medicamento para o tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, citar as evidências científicas.  
Sim, vide referências abaixo.
- 3- Justifica-se a alegação de urgência noticiada na petição inicial?  
Não. Trata-se de doença crônica, de tratamento ambulatorial.
- 4- O medicamento requerido é registrado na ANVISA?  
Sim.
- 5 – Em caso negativo, há pedido de registro do medicamento no Brasil? Se houver pedido de registro, apresentar informações sobre a tramitação do pedido de registro (data, fase em que se encontra, etc.);
- 6 – O medicamento pleiteado é registrado em renomadas agências de regulação no exterior (ex. EUA, União Européia, Japão)? Em caso positivo quais?  
Segundo o parecer da CONITEC: “Não foram encontrados processos formais de avaliação de tecnologia em saúde para o medicamento alfafalsidase nas seguintes agências: National Institute of Health and Care Excellence (NICE), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) e Scottish Medicines Consortium (SMC). É importante ressaltar que o acesso à TRE é feito a partir de programas especiais para doenças raras, como por exemplo, o programa Life Saving Drugs Program (LSDP) da Austrália (36). Na Inglaterra, os

Procedimentos Operacionais Padrão para pessoas com DF do NHS deixam claro que os pacientes têm acesso à TRE".

7- O medicamento pode ser considerado órfão ou existem outras tecnologias disponíveis no SUS, de eficácia comprovada cientificamente, sejam eles cirúrgicos, terapêuticos ou medicamentosos, que ainda não tenham sido ministrados à parte autora e que se encontrem no rol dos recursos disponibilizados pelo SUS?

As recomendações anteriores da CONITEC preconizam medidas de suporte.

8 – O medicamento requerido é o único possível para o tratamento da parte autora e, portanto, pode ser considerado imprescindível?

Existem outras opções como a beta-agalsidase e o migalastate.

9 – É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado?

Não.

10 – Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido?

Difícil determinar prejuízos, posto ser também difícil determinar ganhos com o uso da medicação. Parece haver ganho de qualidade de vida, e talvez aumento da sobrevida.

11 – Há algum posicionamento da CONITEC acerca do uso do medicamento requerido para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora?

Sim.

12 – Apresente outros elementos que considere importante para análise do caso:

13 – Há evidências científicas?

Sim.

14 – Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não.

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO  
AGALSIDASE ALFA 1MG/ML (REPLAGAL)**

4.2. Princípio Ativo: ALFAGALSIDASE

4.3. Registro na ANVISA: Sim

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Vide discussão.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não

4.7. Recomendações da CONITEC: A tecnologia passou pela avaliação da Conitec em 2018 e 2020, quando os integrantes da Comissão indicaram a não incorporação da tecnologia devido ao elevado impacto orçamentário que isso representaria para o SUS. Conforme nova demanda encaminhada pela empresa, uma nova proposta de preço foi

apresentada, com redução significativa de preço: o desconto representa 46% de redução do preço PMVG (preço máximo de venda ao governo). Em 2022 o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. A publicação do documento foi um passo importante para padronizar o atendimento a esses pacientes no SUS, além de orientar o diagnóstico, monitoramento e o tratamento para prevenir complicações da doença, tratar sintomas e a terapia de reabilitação (Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/primeiro-medicamento-para-pacientes-com-doenca-de-fabry-e-incorporado-no-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-acetilgalactosina (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 (globotriaosilesfingosina – 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% 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 migalstat, 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. Migalstat 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.

A terapia de reposição enzimática (TRE) reduz a deposição tecidual de globotriaosilceramida (Gb3), retardando o declínio da taxa de filtração glomerular, além de reduzir a hipertrofia miocárdica e reduzir a dor neuropática. O início da terapia mais precoce está associado a melhor prognóstico da função dos órgãos envolvidos. Mesmo assim, os estudos em relação à qualidade de vida não são consistentes em mostrar boa resposta.

O PCDT de doença de Fabry, de dezembro de 2021, diz: “O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF baseia-se na terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da  $\alpha$ 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.”

Nova resolução da CONITEC, de nº 803 de março de 2023 recomenda o uso a medicação, considerando que, apesar do alto custo, pode ser custo-efetiva frente à raridade da doença.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.

## 5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

## 5.4. Conclusão Justificada:

Em conformidade com o parecer da CONITEC sugerimos deferir a solicitação.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/primeiro-medicamento-para-pacientes-com-doenca-de-fabry-e-incorporado-no-sus>

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

NÃO

## 5.5. Referências bibliográficas:

1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:30.
2. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1797.
3. 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.
4. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967; 276:1163.
5. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol 2017; 28:1631.
6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001; 38:750.
7. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13 Suppl 2:S134.
8. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. Acta Paediatr Suppl 2005; 94:87.

9. 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.
10. 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.
11. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet* 2016; 89:5.
12. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33:164.
13. Möhrensclager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:189.
14. Suntuens EB, Smid BE, Biegstraaten M, et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38:351.
15. Gago MF, Azevedo O, Guimarães A, et al. Parkinson's Disease and Fabry Disease: Clinical, Biochemical and Neuroimaging Analysis of Three Pedigrees. *J Parkinsons Dis* 2020; 10:141.
16. 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.
17. Manara R, Carlier RY, Righetto S, et al. Basilar Artery Changes in Fabry Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38:531.
18. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788.
19. Cortés-Saladelafont E, Fernández-Martín J, Ortolano S. Fabry Disease and Central Nervous System Involvement: From Big to Small, from Brain to Synapse. *Int J Mol Sci* 2023; 24.
20. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.
21. 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.
22. 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.

23. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12:1470.
24. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis 2015; 10:125.
25. Weidemann F, Niemann M, Störk S, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. J Intern Med 2013; 274:331.
26. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-20-diretrizes-doenca-de-fabry.pdf>
27. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/primeiro-medicamento-para-pacientes-com-doenca-de-fabry-e-incorporado-no-sus>

#### 5.6. Outras Informações:

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

**Equipe NAT-Jus/SP**