

NOTA TÉCNICA Nº 2319/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5022279-34.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 29/09/2022
- 1.5. Data da Resposta: 04/10/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/03/1993 – 29 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Fabry - CID10 E75.2.

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

Quesitos do juízo - Aos especialistas do NATJ-JUS/SP:

3.1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)?

Sim, vide item 5,1.

Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

A terapia de reposição enzimática (TRE) com α -galactosidase A recombinante (r- α GAL A) para o tratamento da doença de Fabry está disponível há mais de 15 anos.

3.2. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

Sim possui registro na ANVISA desde 2006/2009 pela Anvisa no Brasil.

3.3. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

Não

3.4. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não há outros medicamentos fornecidos pelo SUS para a doença que acomete o autor.

3.5. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Vide item anterior.

3.6. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Sim.

3.7. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Manter o produto em sua embalagem secundária até o momento da utilização.

3.8 Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **Fabrazyme** - Infundir a dose de 65mg equivalente (2 ampolas) da solução, por via endovenosa, uma vez a cada 2 semanas, de modo contínuo e por tempo indeterminado.

4.2. Princípio Ativo: BETA-AGALSIDASE

4.3. Registro na ANVISA: 1832603310014

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

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: BETA-AGALSIDASE

4.7.2. Laboratório: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

4.7.3. Marca comercial: FABRAZYME

4.7.4. Apresentação: 35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 12.408,04

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 21.326,63

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência setembro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.0. 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 é um distúrbio genético raro de armazenamento lisossômico ligado ao X causado por mutações no gene GLA (posição Xq22), que codifica a enzima α -galactosidase A (α -GAL). A mutação pode levar a deficiência total ou parcial da enzima, resultando na incapacidade de catabolizar lipídios com resíduos terminais α -galactosil, principalmente a globotriaosilceramida (GB3). Estes, por sua vez, se acumulam na forma de depósitos lisossômicos que geram disfunção celular em células endoteliais, neurônios, cardiomiócitos e células renais, levando, finalmente, a processos degenerativos (fibrose) e perda de função em diferentes órgãos. Portanto, a doença de Fabry é um distúrbio multissistêmico com um amplo espectro de manifestações. Mais de 1000 mutações no gene GLA foram descritas (Human Genome Mutation Database). Contudo, nem todas são consideradas patogênicas. Cada mutação é específica para uma única família e, dependendo do seu tipo, diferentes níveis de atividade enzimática residual podem estar presentes. Isso ajuda, pelo menos em parte, a explicar a grande variabilidade de manifestações e diferenças na evolução clínica da doença. Os principais acometimentos são cardiovasculares, de sistema nervoso central e periférico e renal. Pacientes podem apresentar sintomas precoces caracterizados por dor neuropática, hipohidrose (redução produção de suor, levando a intolerância calor, intolerância a exercício, febre), e ao longo tempo apresentam risco de evoluir com doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, arritmias, e insuficiência renal.

O tratamento da doença de Fabry até 2001 era realizado com suporte e tratamento de sintomas, sem um tratamento específico para doença e que modificasse a evolução. Em 2001 o tratamento com reposição enzimática foi aprovado na Europa e pelo FDA nos EUA, em 2006/2009 pela Anvisa no Brasil. O tratamento com reposição enzimática (TRE) tem dois produtos autorizados alfa-agalsidase e beta-agalsidase, de preparação endovenosa. Estudos clínicos com ambas as preparações enzimáticas demonstraram diminuição da frequência das crises de dor, da massa cardíaca, e do depósito de GL-3 nos rins (com estabilização ou melhora da função renal nos casos de acometimento leve) e na pele, melhora a sudorese, os sintomas gastrointestinais. No entanto, ainda não está estabelecido claramente qual será o impacto a longo prazo da TRE na mortalidade da doença de Fabry. Não existe evidência científica do melhor momento de início da medicação, porém a literatura atual sugere que o uso precoce do tratamento antes de dano, traz maiores benefícios. As indicações de início de tratamento nos guidelines internacionais são: todos os homens homozigotos, mesmo assintomáticos, na infância, mulheres e homens

heterozigotos que apresentarem sintomas ou indícios de lesão de órgão pela doença de Fabry. Pelo consenso europeu para Doença de Fabry os critérios de não iniciar ou parar a reposição enzimática são: doença renal terminal, sem indicação de transplante associada à insuficiência cardíaca avançada; expectativa de vida menor que um ano, declínio cognitivo severo.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver item anterior

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A doença de Fabry é uma doença genética rara com evolução ao longo de décadas de vida, pode levar mortalidade precoce principalmente pelo acometimento cardiovascular e renal. Dentre as medicações aprovadas para uso estão a reposição enzimática solicitada neste caso. Pelo relatório apresentado o paciente tem diagnóstico estabelecido de Doença de Fabry e sinais e sintomas da doença apresentando indicação de tratamento. Pode apresentar benefício na prevenção de acometimento renal e progressão do acometimento renal (Início de proteinúria), dor e melhora da qualidade de vida.

Assim, pela perspectiva de melhora dos padrões de dor e qualidade de vida, sugiro liberação da medicação condicionada a reavaliação em 12 meses para verificar benefício clínico apresentado pela medicação.

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. Developments in the treatment of Fabry disease, J Inherit Metab Dis. 2020 Sep;43(5):908-921. doi: 10.1002/jimd.12228.
2. Wanner, C., Arad, M., Baron, R., Burlina, A., Elliott, P. M., Feldt-Rasmussen, U., ... Hilz, M. J. (2018). European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. Molecular Genetics and Metabolism, 124(3), 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>

3. El Dib, R. P., Nascimento, P., & Pastores, G. M. (2013). Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006663.pub3>
4. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). (2018). Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry: relatório de recomendação. 60.
5. Wanner, C., Arad, M., Baron, R., Burlina, A., Elliott, P. M., Feldt-Rasmussen, U., ... Hilz, M. J. (2018). European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(3), 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>
6. Germain, D. P., Elliott, P. M., Falissard, B., Fomin, V. V., Hilz, M. J., Jovanovic, A., ... Spada, M. (2019). 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. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 19(January), 100454. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100454>
7. Schiffmann, R., Hughes, D. A., Linthorst, G. E., Ortiz, A., Svarstad, E., Warnock, D. G., ... Wanner, C. (2017). Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 91(2), 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
8. Biegstraaten, M., Arngrímsson, R., Barbey, F., Boks, L., Cecchi, F., Deegan, P. B., ... Hollak, C. E. (2015). Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6>
9. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, Pasquali S, Savoldi S, Comotti C, Cianciaruso B *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):120

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