



NOTA TÉCNICA 1676/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5018597-47.2017.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **23/11/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **29/11/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/10/1979 – 42 anos
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: Guarulhos - SP
- 2.4. **Histórico da doença:** Doença de Fabry (E75.2)

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**
Replagal
- 4.2. Princípio Ativo: ALFAGALSIDASE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1063902840014
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não, o medicamento em questão não está disponível no SUS.
- 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:



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

4.7.1. Denominação genérica: ALFAGALSIDASE

4.7.2. Laboratório: TAKEDA PHARMA LTDA.

4.7.3. Marca comercial: REPLAGAL

4.7.3. Apresentação: 1 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 3,5 ML

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 6.596,96

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 6.596,96

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 04 frascos EV a cada 2 semanas (0.2/ MG/KG A CADA DUAS SEMANAS)

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência novembro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. 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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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 intolerância calor, intolerância 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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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 ter 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.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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., ... Hiltz, 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., ... Hiltz, 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., Hiltz, 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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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