

NOTA TÉCNICA Nº 1581/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo -TRF3
- 1.3. Processo nº: 5014871-89.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 19/07/2022
- 1.5. Data da Resposta: 26/07/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/08/1953 – 68 anos
- 2.2 Sexo: M
- 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)

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor (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.

Há evidências robustas, obtidas pela Medicina com Base em Evidência (MBE), que comprovem a eficácia do medicamento demandado para o tratamento da doença do autor, considerando seu quadro clínico?

Vide item 5,1 e 5,4.

O medicamento está registrado na Anvisa? Está incorporado no SUS?

Possui registro na ANVISA. Não está incorporado ao SUS.

Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

Incorporação não recomendada pela Conitec.

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.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Sim.

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.

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.

Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Fabrazyme (Beta-Agalsidase) – 70mg via EV, a cada 2 semanas.

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: O SUS oferece tratamento sintomático e paliativo aos pacientes com DF. O tratamento sintomático consiste em modificações de estilo de vida e medicamentos profiláticos direcionados, por exemplo, à dor e aos sintomas gastrintestinais. As ações paliativas podem incluir diálise e transplante renal nos casos mais avançados.

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, mas não estão disponíveis 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\$ 21.859,80

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose recomendada: Fabrazyme (Beta-Agalsidase) – 70mg, EV, a cada 2 semanas.

4.8.2. Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 12.408,04

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 21.859,80

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência julho de 2022. 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. (Registros de Deliberação nº 568/2020 e 569/2020, respectivamente.)

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 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 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.

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:

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

10. Conitec. Relatório de Recomendação nº574/2020. Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. 2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio Alfagalsidase Betagalsidase Doenca de Fabry 574 2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Alfagalsidase_Betagalsidase_Doenca_de_Fabry_574_2020.pdf)

11. PORTARIA CONJUNTA Nº 20, DE 06 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/20211230_portal-portaria-conjunta-no-20_diretrizes_doenca-de-fabry.pdf

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