



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 278**

Solicitante: 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0189380-
75.2015.8.06.0001

Data: 05/06/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	7
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	8
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	8
7. Conclusões	8
8. Respostas aos questionamentos	9
9. Referências	9



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso do Betagalsidase (Fabrazyme®) para o tratamento da Doença de Fabry (CID 10: E75.2 Outras esfingolipidoses).

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

O que é a doença e formas de diagnóstico

A Doença de Fabry (DF) é considerada doença de depósito lisossômico. Trata-se de erro inato do metabo-lismo dos glicoesfingolipídeos, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A redução ou ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sobretudo sob a forma de globotriasilceramida ou GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de variados órgãos, principalmente pele, rins, coração, olhos e cérebro, com o resultante aparecimento da doença. A DF é mais frequente na raça branca, mas pode acometer todas as raças. Estima-se a incidência da doença em um caso a cada 40.000 homens ou um a cada 117. 000 nascidos vivos, representando, assim, a segunda alteração mais frequente por acúmulo lisossômico nos humanos. É possível que a incidência esteja subestimada devido à existência das variantes intermediárias da doença, como também aos casos diagnosticados post mortem e aqueles diagnosticados no contexto de um familiar afetado. O diagnóstico da Doença de Fabry pode ser realizado através da história individual e do exame físico, histórico familiar, exames laboratoriais ou através de exame anatomopatológico.

Diagnóstico clínico:

O diagnóstico geralmente pode ser suspeito em homens e mulheres com diminuição da capacidade de concentração urinária, proteinúria ou doença renal de etologia desconhecida, especialmente quando estiverem associadas



a história de dor neuropática, angio-queratoma (lesões cutâneas), dor abdominal e diminuição da sudorese.

O exame oftalmológico e dermatológico feito por especialistas, podem sugerir o diagnóstico.

Diagnóstico laboratorial:

O diagnóstico laboratorial da Doença de Fabry em homens pode ser feito através da detecção do nível de atividade da a-GAL A. Resultados abaixo do normal ou muito reduzidos podem ser verificados pela medida da atividade da a-GAL A em leucócitos, plasma e cultura de fibroblastos. Geralmente, níveis abaixo de 20% são considerados diagnósticos e níveis entre 20% e 35% levam à suspeita de DF. Nas mulheres, os níveis de atividade da a-GAL A podem variar de normal, abaixo do normal e valor indeterminável. Mehta e colaboradores verificaram a atividade enzimática da a-GAL A no plasma de 152 homens e 119 mulheres, identificando atividade enzimática reduzida em 113, normal em um e indeterminável em 38 homens. Nas mulheres, a atividade enzimática estava reduzida em 62, normal em 56 e indeterminável em uma. Assim sendo, as mulheres portadoras podem necessitar de genotipagem para identificação específica da mutação no gene da a-GAL A.1 Com muitas mutações descritas e identificadas, a verificação de uma mutação numa nova família requer o sequenciamento completo do gene. 1 A d-Galactosidase A é codificada por um gene housekeeping (GLA, MIM No. 300644) localizado no braço longo do cromossomo X, na região Xq21.33-Xq22. O gene GLA é composto por 12 kb divididos em sete éxons que variam de tamanho entre 92 a 291 pb e seis íntrons que variam de 0,2 à 3,7kb. A tradução do gene origina uma proteína precursora que é processada à glicoproteína funcional de 398 aminoácidos que age como um homodímero. Já foram descritas mais de 500 mutações no gene GLA até o momento. Dentre essas, apenas uma (p.D313Y) causa pseudodeficiência e uma (c.1-30G>A) é relacionada com transcrição aumentada. As demais mutações, disponíveis para acesso público no banco de dados HGMD (www.hgmd.cf.ac.uk) são descritas como tendo relação com a doença. Apesar disso, algumas alterações como g.1168G>A (c.-12G>A) e g.1170C>T (c.-10C>T) já foram descritas como não tendo relação com a diminuição da atividade enzimática, sendo consideradas polimorfismos. 2 O diagnóstico de DF é feito em geral pelo menos 3 anos (e em alguns casos até 20 anos) depois do aparecimento dos sintomas. Razões para isso incluem a raridade da doença e a diversidade de sintomas não específicos.



Diagnóstico anatomopatológico e citologia urinária:

A biópsia de pele identifica os depósitos de glicosfingolipídeos sendo um meio de diagnóstico seguro. A biópsia renal mostrará alterações características da Doença de Fabry, porém não é um método de diagnóstico frequentemente utilizado. A citologia urinária é um exame diagnóstico não invasivo, pouco utilizado, ao mesmo tempo em que se mostra importante para a demonstração do envolvimento renal na DF. Contudo, a sensibilidade desse método, ainda é desconhecida.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O Betagalsidase é o Princípio Ativo presente no medicamento com o nome comercial Fabrazyme®. Este medicamento é uma cópia da enzima humana, produzida pela nova tecnologia de “recombinação do ADN”. É produzida por uma célula que recebeu um gene (ADN) que a torna capaz de produzir a enzima. A enzima de substituição ajuda a degradar a Gb3, deixando esta de se depositar nas células. Sua forma de apresentação é 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola contendo 37 mg de beta-galsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição. A dose recomendada de FABRAZYME é de 1,0 mg / kg de peso corporal, administrada a cada 2 semanas como uma infusão intravenosa (IV).

O mais recente dos ensaios publicados é de 2015, neste também foram avaliadas 3 doses diferentes da alfa-galsidase: 0,2mg/kg a cada 15 dias, 0,2mg/kg a cada 7 dias e 0,4mg/kg a cada 7 dias. Os 44 pacientes, todos já com hipertrofia ventricular esquerda foram seguidos por cerca de 1 ano (53 semanas). O desfecho primário foi redução na massa do VE (medida por ecocardiografia) e os secundários foram: teste de caminhada de 6 minutos, questionário Minnesota para insuficiência cardíaca, taxa de filtração glomerular estimada (por DCE), proteinúria, albuminúria e níveis de GL-3 no plasma. Ao final do seguimento não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos desfechos avaliados quer em relação ao estado basal ou ao se compararem os grupos entre si.

Durante a realização deste parecer, foi identificada revisão sistemática da Colaboração Cochrane, de 2016, que não foi considerada pelo Ministério da Saúde em seu último pronunciamento. Nesta revisão, realizada por Regina El Dib, que pesquisou o Registro de Ensaios de Erros Inatos de Metabolismo do Grupo de Fibrose Cística e Doenças Genéticas (data do mais recente até 08



de julho de 2016) e também na Biblioteca Cochrane, MEDLINE, Embase e LILACS (data do mais recente até 24 de setembro de 2015), com critério de seleção de ensaios controlados aleatórios de agalsidase alfa ou beta em participantes diagnosticados com a doença de Anderson-Fabry, se concluiu o seguinte:

Os ensaios que comparam a terapia de substituição enzimática com placebo mostram uma melhoria significativa com a terapia de substituição enzimática em relação a depósitos endoteliais microvasculares de globotriaosilceramida e na qualidade de vida relacionada à dor. Não há, contudo, evidências se a forma alfa ou beta é superior ou a dose ou frequência ótima da terapia de substituição enzimática. **No que diz respeito à segurança, os eventos adversos (isto é, rigidez, febre) foram mais significativas na agalsidase beta em comparação com o placebo.** A influência a longo prazo da terapia de substituição enzimática com seus riscos de morbidade e mortalidade relacionada à doença de Anderson-Fabry ainda não foi estabelecida. Esta revisão destaca a necessidade de pesquisa continuada no uso da terapia de reposição da enzima para a doença de Anderson-Fabry.

Ressalta-se que todos os estudos incluídos foram considerados de baixa qualidade.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material

O medicamento possui registro na ANVISA, sendo indicado para o uso no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e está registrado na ANVISA como medicamento para reposição enzimática.

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Nesta tabela, o custo da medicação para compras públicas é:

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO



			ANUAL
Fabrazyme 35 mg	8.261,92	4 ampolas mês	396.572,16

5) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação/material pelo SUS

Em relatório de recomendação de fevereiro de 2018, a recomendação da CONITEC em relação à Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry foi **não favorável à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS.**

A PORTARIA Nº 76, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018, do Ministério da Saúde do Brasil, torna pública a decisão de não incorporar a alfaagalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O medicamento beta-agalsidase não é disponibilizado pelo SUS.

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Atualmente não existe nenhum Protocolo clínico ou Diretriz Terapêutica específico para o tratamento da Doença de Fabry no SUS. O que existe são as DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014.

Conforme já informado, não há cura para a doença e, portanto, são realizados tratamentos paliativos para controlar os sintomas e agravos no intuito dos pacientes manterem a qualidade de vida e as atividades diárias.

O SUS oferece as seguintes opções terapêuticas para tratamento dos sintomas e complicações da doença:

Angioqueratomas:



Podem ser destruídos por diferentes métodos:

04.01.01.004-0 – Eletrocoagulação de lesão cutânea.

04.05.03.003-7 – Crioterapia ocular

04.01.02.007-Exerese de cisto dermóide.

Acroparestesias:

O tratamento da dor crônica no âmbito do SUS é realizado de acordo com o Protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas (PCDT) Dor crônica, por meio do qual são disponibilizados medicamentos analgésicos, antiinflamatórios, opioides, antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos.

Doença vascular cerebral e retiniana

Realiza-se prevenção com agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. A proteção vascular pode ser intensificada com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), ácido fólico e estatinas (fornecidas pelo PCDT da dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite).

Doença renal

Controle da hipertensão arterial, diálise, até transplante renal. É indicado tratamento agressivo com IECA ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina para reduzir a proteinúria, além de procedimentos em casos mais complexos:

05.05.02.001-7 / 05.05.02.002-5 – Transplante renal.

03.05.01.001-8 / 03.05.01.002-6 – Diálise peritoneal intermitente: Doença cardíaca

Controle das arritmias com drogas antiarrítmicas, marcapasso (quando houver indicação), até transplante cardíaco.

Pacientes com doença coronariana podem ser candidatos à revascularização coronária:

04.06.01.093-5 – Revascularização miocárdica.

05.05.02.004-1 – Transplante de coração.

04.06.01.065-0 – Implante de marcapasso.



7) Conclusões

A doença de Fabry faz parte de um grupo de doenças para as quais não há tratamento para cura. Como essa doença é extremamente rara, os pacientes que estão usando o medicamento, automaticamente, estão fazendo parte do estudo clínico. Portanto, pode-se concluir que o registro de um medicamento órfão não significa que o mesmo seja eficaz e seguro. Essa resposta vai ser obtida empiricamente durante o tratamento de algumas pessoas em diferentes centros e países. Devido à quantidade baixa de estudos realizados não é possível que se analise de forma adequada a eficácia e segurança do medicamento, sendo necessária a pesquisa continuada sobre o uso da terapia de reposição enzimática para doença de Fabry.

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que não há evidência de superioridade entre a forma beta e a forma alfa, e **os ensaios clínicos até aqui publicados não permitem elucidar todas as questões relativas à mera existência de eficácia deste tratamento.**

Em relatório de recomendação de fevereiro de 2018, a recomendação da CONITEC em relação à Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry foi **não favorável à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS.**

A PORTARIA Nº 76, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018, do Ministério da Saúde do Brasil, torna pública a decisão de **não incorporar a alfaagalsidase e beta-agalsidase** como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

8) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Não.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

Resposta: Não.



c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Resposta: Em relatório de recomendação de fevereiro de 2018, a recomendação da CONITEC em relação à Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry foi **não favorável à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS**.

A PORTARIA Nº 76, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018, do Ministério da Saúde do Brasil, torna pública a decisão de **não incorporar a alfaagalsidase e beta-agalsidase** como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Resposta: Não.

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Sim.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Sim.

g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*

Resposta: Não é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade.

9) Referências

1. PORTARIA Nº 76, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018, do Ministério da Saúde do Brasil. Brasil, 2018.



2. Relatório de recomendação. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. CONITEC. Brasil, 2018.
3. EL DIB, Regina, GOMAA, Huda, CARVALHO, Raíssa Pierri, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, no 7.
4. KAMPMANN, Christoph, PERRIN, Amandine, et BECK, Michael. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015, vol. 10, no 1, p. 125.