

NOTA TÉCNICA Nº 5027/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5013068-66.2025.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 24/06/2025
- 1.4. Data da Resposta: 05/09/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 27/09/2012 – 12 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID E75.5 - Distúrbios do Depósito De Lípidos

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

1. O medicamento solicitado, é fármaco Alfassebelipase (KANUMA) 20 mg é normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora?

R: O manejo clínico pode incluir:

- controle da hiperlipidemia com estatinas e dieta pobre em colesterol e triglicerídeos
- acompanhamento nutricional para lidar com má absorção e desnutrição
- prevenção de complicações secundárias, como uso de betabloqueadores em pacientes com varizes esofágicas
- monitoramento clínico regular, incluindo exames laboratoriais, avaliação hepatoesplênica por imagem
- transplante de fígado, indicado em casos de progressão para cirrose ou insuficiência hepática.

A terapia de reposição enzimática com sebelipase alfa é a única abordagem que atua diretamente na causa da doença, substituindo a enzima deficiente e reduzindo o acúmulo de lipídios nos tecidos, especialmente no fígado, baço e sistema cardiovascular.

2-Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença da autora?

R: A terapia de reposição enzimática (TER) para substituir a deficiência da LAL foi aprovada na Europa e nos Estados Unidos em 2015.

A alfassebelipase foi aprovada pela ANVISA em 18 de outubro de 2017 como terapia de reposição enzimática para LAL-D.

3- Integra a lista do SUS de medicamentos fornecidos, observados os critérios de universalidade e isonomia?

R: Não. Até o momento, o medicamento Kanuma® não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do SUS. Portanto, não é fornecido regularmente pelo sistema público de saúde.

4- Juntar Relatório relativo à Incorporação desse medicamento.

R: Medicamento não incorporado ao SUS.

5- Caso não esteja incorporado, já houve recomendação da CONITEC para incorporar ou para não incorporar. Comentar a decisão.

R: Até o momento, não há registro público de recomendação da CONITEC para incorporação da alfassebelipase ao SUS.

6- O medicamento solicitado é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

R: Não. A alfassebelipase é o único medicamento que atua diretamente na causa da LAL-D, substituindo a enzima deficiente. Os demais medicamentos disponíveis no SUS, como estatinas e ezetimiba, apenas tratam os sintomas secundários da dislipidemia e não impedem a progressão da doença hepática ou o acúmulo lisossômico de lipídios.

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

R: O uso exclusivo de medicamentos sintomáticos como estatinas pode levar à progressão da esteatose hepática, fibrose e cirrose, além de não controlar adequadamente o risco cardiovascular. A ausência da terapia específica pode resultar em piora clínica, necessidade de transplante hepático e aumento da morbidade.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
KANUMA 20 MG	ALFASSEBELIPASE	1981100030016	NÃO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CONTROLE DA HIPERLIPIDEMIA COM ESTATINAS E DIETA POBRE EM COLESTEROL E TRIGLICERÍDEOS. ▪ ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL PARA LIDAR COM MÁ ABSORÇÃO E DESNUTRIÇÃO. ▪ PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES SECUNDÁRIAS, COMO USO DE BETABLOQUEADORES EM PACIENTES COM VARIZES ESOFÁGICAS. ▪ MONITORAMENTO CLÍNICO REGULAR, INCLUINDO EXAMES LABORATORIAIS, AVALIAÇÃO HEPATOESPLÊNICA POR IMAGEM ▪ TRANSPLANTE DE FÍGADO, INDICADO EM CASOS DE PROGRESSÃO PARA CIRROSE OU INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA. 	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
KANUMA	KANUMA	TORRENT DO BRASIL LTDA	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD TRANS X 10 ML	R\$ 32.803,77	APLICAR 25 MG COM VOLUME TOTAL DE INFUSÃO 50ML DILUÍDO EM SORO FISIOLÓGICO	R\$ 1.705.796,04**
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 1.705.796,04**		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

** Laudo médico não informa a frequência de aplicação do medicamento. De acordo com abula do medicamento, a administração da dose recomendada deve ser feita como uma infusão IV uma vez a cada duas semanas na população pediátrica e adulta. Após diluição: a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência agosto/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC:

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

Sobre a Deficiência de Lipase Ácida Lisossômica (LAL)

A lipase ácida lisossômica (LAL) é enzima codificada pelo gene LIPA e a deficiência dessa enzima leva a uma desordem lisossômica genética denominada deficiência da lipase ácida lisossômica (LAL-D). A LAL é essencial para o metabolismo lipídico, pois é responsável pela hidrólise de ésteres de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos, gerando colesterol e ácidos graxos livres que estão envolvidos na regulação da homeostase do colesterol. A deficiência dessa enzima, leva ao acúmulo maciço de ésteres de colesterol e triglicerídeos pelos lisossomos, mas também acarreta aumento na síntese endógena de colesterol.

A deficiência da lipase ácida é uma condição autossômica recessiva localizada no gene LIPA que provoca uma doença de depósito. Quando a atividade da enzima LAL estiver diminuída ou ausente, os ésteres de colesterol e triglicérides se acumulam nos lisossomos; há redução de colesterol livre intracelular, diminuição da capacidade de inibição da atividade da 3-hidroxi-metil-glutaril-coenzima-CoA redutase e consequente aumento da síntese endógena de colesterol.

A LAL-D caracteriza-se por manifestar-se de duas maneiras distintas: a doença de Wolman (DW), em lactentes e a doença do acúmulo dos ésteres de colesterol (CESD, do inglês Cholesteryl Ester Storage Disease - CESD), em crianças e adultos.

Em lactentes, a doença tem progressão rápida com morte ocorrendo por volta dos 6 meses de idade. Nos demais, há evolução para cirrose e suas complicações.

A deposição de lipídios na parede do trato intestinal pode contribuir para a diarreia e perda de peso. A aterosclerose devido à hiperlipidemia é responsável por grande parte da morbidade associada à CESD de início tardio, como doença arterial coronariana e eventos vasculares catastróficos, incluindo acidente vascular cerebral. A doença hepática é comum. Pode se apresentar como função hepática alterada com ou sem icterícia, esteatose, fibrose ou cirrose. A doença hepática pode levar a varizes esofágicas, que estão associadas ao risco de hemorragia

Tratamento

O manejo clínico pode incluir o uso de medicamentos para controle dos níveis de colesterol e triglicerídeos, como estatinas e ezetimiba, principalmente nos casos de apresentação tardia. Outras medidas incluem: prevenção de complicações secundárias, como uso de betabloqueadores em pacientes com varizes esofágicas; acompanhamento nutricional para lidar com má absorção e desnutrição; monitoramento clínico regular, incluindo exames laboratoriais, avaliação hepatoesplênica por imagem e triagem para carcinoma hepatocelular. O transplante hepático é considerado em casos de falência

hepática avançada, embora a introdução da sebelipase alfa tenha reduzido significativamente essa necessidade. O acompanhamento multidisciplinar é essencial, envolvendo especialistas em genética, hepatologia, nutrição e outras áreas, com foco na melhora da qualidade de vida e na prevenção de complicações.

Sobre a tecnologia pleiteada:

ALFASSEBELIPASE (KANUMA)

A substância ativa do Kanuma, alfassebelipase, é uma lipase ácida lisossômica humana recombinante, produzida na clara de ovo de Gallus gallus transgênico por tecnologia de DNA recombinante (rDNA) para terapia de reposição enzimática destinada ao tratamento de longo prazo de indivíduos com deficiência de LAL, tratando a causa subjacente dessa patologia ao substituir a atividade da LAL que está ausente ou é deficiente em pacientes com LAL-D.

Foi encontrado apenas um ensaio clínico de fase 3 (Burtok BK, 2015). Os critérios de elegibilidade incluíram idade mínima de 4 anos, diagnóstico confirmado com base na atividade enzimática da doença com um nível de alanina aminotransferase pelo menos 1,5 vezes o limite superior da normalidade. Pacientes em uso de medicamentos redutores de lipídios deveriam estar tomando uma dose estável por 6 semanas ou mais antes da triagem e continuar com a mesma dose ao longo do estudo. Pacientes submetidos a transplante ou com disfunção hepática grave (classe C de Child–Pugh) foram excluídos. Um total de 66 pacientes foram randomizados a partir de 3 critérios: idade \geq 12 anos; ALT \geq 3 vezes o limite superior da normalidade; uso de estatinas. Os grupos receberam sebelipase alfa 1 mg/Kg ou placebo a cada 2 semanas por 20 semanas (total de 11 infusões). Houve 36 participantes no grupo intervenção e 30 no grupo controle. Em seguida, ocorreu um período de extensão do estudo com protocolo aberto para que todos recebessem o medicamento. O desfecho primário foi a normalização da ALT. Sebelipase alfa mostrou uma taxa significativamente maior de normalização do nível de alanina aminotransferase (o desfecho primário) em comparação com o placebo (31% vs. 7%, $P=0.03$) com uma redução média do nível de alanina aminotransferase em relação ao valor inicial significativamente maior no grupo sebelipase alfa em comparação com o grupo placebo (-58 U por litro vs. -7 U por litro, $P<0.001$). Resultados semelhantes foram observados em relação à normalização do nível de aspartato aminotransferase (42% vs. 3%, $P<0.001$; redução média em relação ao valor inicial, -42 U por litro vs. -6 U por litro; $P<0.001$). O grupo sebelipase alfa apresentou uma redução média percentual significativamente maior em relação ao valor inicial nos níveis de colesterol LDL (diferença em relação à mudança com o placebo, -22,2 pontos percentuais; $P<0.001$), níveis de colesterol não-HDL (diferença em relação ao placebo, -21,1 pontos percentuais; $P<0.001$) e níveis de triglicerídeos (diferença em relação ao placebo, -

14,4 pontos percentuais; $P=0.04$), bem como um aumento médio percentual significativamente maior nos níveis de colesterol HDL (diferença em relação ao placebo, 19,9 pontos percentuais; $P<0.001$). Os eventos adversos descritos no grupo intervenção foram similares ao do grupo placebo, sendo mais comuns no grupo intervenção e com frequência acima de 10%: cefaleia (28 vs 20%), dor na orofaringe (17 vs 3%).

Uma revisão sistemática da literatura (Bashir A, 2021) incluiu 7 publicações. Além do único ensaio clínico randomizado e controlado, foram analisados dados de 2 estudos abertos de extensão e 4 estudos abertos de avaliação de dose. Os achados desta revisão são congruentes com os do ensaio clínico randomizado e controlado: foi observado um efeito significativo tanto nas transaminases séricas quanto nos lipídios séricos ($p < 0,01$), enquanto uma diferença não significativa foi observada sobre o volume hepático ($p = 0,08$). Os eventos adversos mais comuns pela revisão sistemática incluíram: taquicardia (70%), pirexia (48-60%), agitação (40%), urticária (40%), dor abdominal (35-63%), náuseas (63%), dor nas costas (50%), efeitos gastrointestinais (89%), distúrbios do metabolismo e nutrição (67%), distúrbios da pele e tecido subcutâneo (67%), e infecções e infestações (67%).

Em artigo publicado no Orphanet J Rare Dis em 2021, Vijay et al analisou os resultados de dois estudos (VITAL- fase 2/3 e CL08- fase 2) com 19 pacientes no total, houve sobrevivência prolongada, com desenvolvimento psicomotor normal e melhora de crescimento, parâmetros hematológicos e hepáticas, com boa tolerância.

Até o momento, a alfassebelipase (Kanuma®) não foi avaliada pela CONITEC para incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

A sebelipase alfa provoca redução de transaminases e melhora no perfil lipídico de pacientes com deficiência da lipase ácida. Apesar de não ter obtido redução no volume hepático e no grau de esteatose hepática, houve tendência favorável nesses parâmetros. Estudos sugerem haver melhora na sobrevida global também.

6. Conclusão

6.1. Parecer

(x) Favorável

() Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

A melhora do perfil lipídico e a normalização ou melhora de transaminases pode representar controle do mecanismo de lesão da doença e subsequente ganho clínico (redução ou retardo da evolução para cirrose e suas complicações).

Não há outra droga disponível que tenha obtido resultados similares em desfechos duros ou substitutos.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

7. Referências bibliográficas

- Vijay S, Brassier A, Ghosh A, Fecarotta S, Abel F, Marulkar S, Jones SA. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 6;16(1):13. doi: 10.1186/s13023-020-01577-4.
- Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, Zaki O, Gargus JJ, Hughes J, Plantaz D, Vara R, Eckert S, Arnoux JB, Brassier A, Le Quan Sang KH, Valayannopoulos V. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 8;12(1):25. doi: 10.1186/s13023-017-0587-3. PMID: 28179030 Free PMC article. *Clinical Trial.*
- Burton BK, Feillet F, Furuya KN, Marulkar S, Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):577-587. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.026. Epub 2021 Nov 10.
- Bashir A, Tiwari P, Duseja A. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature review. *Ther Adv Rare Dis.* 2021 Jul 18; 2:26330040211026928. doi: 10.1177/26330040211026928. eCollection 2021 Jan-Dec.
- Frampton JE. Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016 Dec;16(6):461-468. doi: 10.1007/s40256-016-0203-2.
- Malinová V, Balwani M, Sharma R, Arnoux JB, Kane J, Whitley CB, Marulkar S, Abel F. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int.* 2020 Sep;40(9):2203-2214. doi: 10.1111/liv.14603. Epub 2020 Aug 9.
- Burton B, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow T, Camarena Grande C, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010–1020.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. *Deficiência da lipase ácida lisossômica (LAL-D)*. Repositório Institucional – UNIFESP, São Paulo, 2022. Disponível em:

<https://repositorio.unifesp.br/items/c6247cfc-686e-4cd0-8484-b7bb719fadb1>.

Acesso em: 4 set. 2025.

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde,

regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os

medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.