



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

**NOTA TÉCNICA 21/2020 - NAT-JUS/SP**

**1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: MMJD Dr. José Carlos Francisco
- 1.2. Origem: 14ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5025686-87.2018.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **12/02/2020**
- 1.5. Data da Resposta:**17/02/2020**

**2. Paciente**

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: 12/05/1945 -
- 2.3. Sexo: feminino
- 2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.5. Histórico da doença: Paciente é portadora de **Doença de Fabry** (CID-E75.2) confirmada pela presença de variante patogênica hemizigota localizada no exon 06(c.870G>A9p.Met290Ile)). Apresenta sinais clínicos: angioqueratomas, acroparestesias, alteração cardíaca importante (indicação de marca-passo) e anidrose. Visando evitar evolução da doença foi indicado terapia de reposição enzimática com **Agalsidase Alfa**.

**3. Quesitos formulados pelo Magistrado**

**4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4.2. Princípio Ativo: **Agalsidase Alfa.**

4.3. Registro na ANVISA: 1.6979.0002

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: alfa-agalsidase

4.7.2. Laboratório: Shire Farmacêutica Brasil 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\$ 4.782,00

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 8.272,85

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose recomendada: 06 frascos quinzenalmente – 12 fracos mensalmente

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 57.384,00

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 99.274,20

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos. Portal Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Referência: 07/02/2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: A CONITEC não recomenda a incorporação do medicamento ao rol do SUS, principalmente pela falta de dados concretos da literatura médica mostrando redução da mortalidade ou mesmo da progressão da doença com a medicação. Embora o parecer técnico emitido pela CONITEC (portaria nº 76, 14 de dezembro de 2018) tenha concluído que a



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa ou beta-agalsidase tem efeito relevante na melhoria da hipertrofia cardíaca e da dor de origem neuropática destes pacientes, optou-se pela **não incorporação** do medicamento no SUS após análise de impacto orçamentário. Cabe destacar que alfa-agalsidase e beta-agalsidase já são adquiridas pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais de pacientes com doença de Fabry. Dados fornecidos pelo Departamento de Logística em Saúde, Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (DELOG/SE/MS) relatam que, em 2017, foram gastos R\$ 90.633.037,97 com alfa-agalsidase e R\$ 49.448.569,66 com beta-agalsidase. Essas compras são referentes somente aos processos de judicialização na União e não abrangem os valores gastos pelos outros entes da federação.

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A Doença de Fabry é uma doença grave, multissistêmica, com morbimortalidade significativa. A deficiência da αGAL-A leva ao acúmulo de glicoesfingolipídios em todo o organismo, em especial nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo. Assim, as manifestações clínicas decorrentes do acúmulo de GL-3 ocorrem principalmente no endotélio vascular da pele, coração, fígado, rins e sistema nervoso central. Pode ainda haver alterações do trato gastrointestinal, auditivas, vestibulares e oftalmológicas.

Esta doença manifesta-se com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perdas auditivas, lesões de pele típicas (angioqueratomas), distúrbios gastrointestinais (como diarreia e dor abdominal). A manifestação mais comum é a neuropatia dolorosa. Incluindo as acroparestesias intermitentes, as denominadas crises de Fabry com dor aguda durando de horas a dias.

O único tratamento específico para esta doença disponível no Brasil é a TRE com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país desde 2006 e disponíveis comercialmente.

A análise da literatura médica mostra que o tratamento de Doença de Fabry com os medicamentos agalsidase alfa e beta mostra uma melhora nos parâmetros cardíacos e nefrológicos dos pacientes tratados, com relativa segurança no seu uso.



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Por ser uma doença rara, as evidências científicas não são “robustas”, inegáveis. Em pacientes com doença estabelecida, há uma melhora nítida dos parâmetros, como disfunção ventricular e doença renal.

As evidências disponíveis sobre a melhora causada pela TER advindas de ensaios clínicos randomizados (ECR) são ainda escassas. Foram analisados 14 ECRs e 5 revisões sistemáticas com metanálise/custo-efetividade.

Foram observadas importantes limitações à produção de evidências devido a fatores como pequeno número de pacientes avaliados, heterogeneidade da apresentação da doença e da severidade dos casos incluídos nos estudos. Esse conjunto compromete os achados e dificulta a interpretação dos dados. Outro aspecto relevante é o curso lento e progressivo (ou mesmo desconhecido) das complicações de muitas destas doenças. O tempo que decorreria entre o surgimento das lesões endoteliais iniciais, o desenvolvimento das lesões nos órgãos alvo e por fim, a disfunção dos órgãos e sistemas é uma **incógnita**.

As evidências da literatura indicam a possibilidade de retardo na progressão de algumas morbididades destes pacientes. Em particular na dor de caráter neuropático e na cardiopatia secundária, particularmente a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), os dados indicam não apenas estabilização ou redução na velocidade de progressão da doença, mas a possibilidade de reversão parcial da HVE—uma resposta que parece ser, no entanto, variável entre diferentes grupos de pacientes.

Outro aspecto relevante e controverso sobre a TRE, diz respeito à questão do melhor momento para se iniciar a terapia, o que não foi avaliado diretamente em nenhum estudo. Se considerarmos o que a literatura indica, a resposta apropriada parece ser: antes do desenvolvimento das complicações da doença ou quando este comprometimento é ainda inicial. Porém não é possível traçar considerações mais profundas sobre este tópico devido à já mencionada escassez de dados.

Frente aos dados apresentados, conclui-se que a TRE com alfa ou betagalsidase têm efeito relevante na melhoria da hipertrofia cardíaca e da dor de origem neuropática na doença de Fabry. Sobre o momento de introdução do tratamento, não há clareza sobre isso, mas provavelmente no início das alterações (ou mesmo antes dessas).

### Desfechos analisados:

- Morte: Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de morte na comparação com placebo após 35 meses de TER



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

- Eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares combinados: houve benefício da TRE em relação ao placebo nos pacientes aderentes ao tratamento. A magnitude do efeito foi maior nos pacientes com doença renal leve, sugerindo que a TRE possa ser benéfica a pacientes com disfunção inicial.
- Cardiopatia; TRE teria efeito benéfico sobre a hipertrofia de câmaras esquerdas.
- Nefropatia: Não houve melhora da função renal e nem diferença entre os grupos tratados
- Dor neuropática: As metanálises de Alegra e de El Dib concluíram que a TRE se associaria à melhora na dor neuropática
- Qualidade de vida: resultados controversos

#### 5.3. Conclusão Justificada:

A análise da literatura médica pertinente ao caso **justifica**, frente ao quadro mostrado da doença da paciente, **o uso de tal medicação**, tanto pelas manifestações cardíacas quanto manifestações sensitivas. Devido ao alto custo do medicamento, há de se comprovar os benefícios que justifiquem a continuidade da terapia. Pode-se recomendar **reavaliação em um ano dos parâmetros neurológicos** (alterações de sensibilidade) e **cardíacos** (há menção do uso de marca-passo, mas não está descrito por que motivo). A Doença de Fabry classicamente leva à disfunção de ventrículo, o que **não está mencionado no relatório médico** para justificar a continuidade do uso da medicação.

#### 5.4. Referências bibliográficas:

Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de recomendação: ALFA-AGALSIDASE E BETA-AGALSIDASE COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE FABRY. Dez 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Agalsidase\\_DoencaFabry.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Agalsidase_DoencaFabry.pdf)



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Bula REPLAGAL® (alfagalsidase). Marca: SHIRE. Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9853932013&pIdAnexo=1874428](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9853932013&pIdAnexo=1874428)

Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA Nº 76, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018. Torna pública a decisão de não incorporar a alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry no âmbito do Sistema Único de Saúde - S

Sartori Junior D, Leivas PG, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IV. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a Doença de Fabry no Rio Grande do Sul, Brasil. Ciênc Saúde Colet.2012; 17 (10):2717-28

Vandvik PO, Santesso N, Akl EA, You J, Mulla S et al. Formatting modifications in GRADE evidence profiles improved guideline panelist's comprehension and accessibility to information. A randomized trial. J Clin Epidemiol. 2012; 65(7):748-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.11.013.

Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry Disease. Muscle Nerve. 2006; 34 (1):53-6.

Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry Disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart. 2008; 94 (2):153–8.

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M et al. Agalsidase- Beta Therapy for Advanced Fabry Disease- A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2007; 146:77-86.

Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP  
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4  
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2  
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital  
CEP 01415-001  
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

for Fabry disease. Mol Genet Metab. 2013 Jul;109(3):269-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.015.

Goláň L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotowski M et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of Agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. Drug Des Devel Ther. 2015; 9:3435-44. doi: 10.2147/DDDT.S80928.

Schaefer RM, Tylki-Szyanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. Drugs. 2009, 69(16):2179-2205.

Alegra T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Pereira TV, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry Disease: A systematic review and meta-analysis. Genetics and Molecular Biology. 2012; 35 (S4):947-954.

Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. J of Inh Metabol Diseases. 2014, 37(3):341052.

El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, et al Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 25; 7: CD006663.

El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12 ;( 5): CD006663.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP