



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 220/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: **MMJD Dra. Rosana Ferri**
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5003568-20.2018.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **05/11/2020**
- 1.5. Data da Resposta: **11/11/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
 - 2.2. Data de Nascimento/Idade: 19/09/1969 – 51 anos
 - 2.3. Sexo: masculino
 - 2.4. Cidade/UF: Guarulhos - SP
 - 2.5. Histórico da doença: o autor apresenta **Doença de Fabry** (CID – E75.2) confirmada por exames e pela história clínica e familiar, além disso o autor já realiza hemodiálise.
- Solicita **Algasidase Alfa**

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento - Replagal
- 4.2. Princípio Ativo: Algasidase Alfa
- 4.3. Registro na ANVISA: 1697900020012
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há



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

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: alfa-galsidase

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\$ 4.816,05

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 8.331,75

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 4 frascos a cada 15 dias (08 frascos mensais)

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 38.528,40

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 66.654,00

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Ministério da Saúde. ANVISA. Tabela de preço máximo de medicamento por princípio ativo – CMED. Atualizada em novembro de 2020.

4.10. Recomendações da CONITEC: Há recomendação para não incorporação do medicamento alfa-galsidase (custo vs benefício). Embora o parecer técnico emitido pela CONITEC (portaria nº 76, 14 de dezembro de 2018) tenha concluído que a TRE com alfa ou beta-galsidase 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-galsidase e beta-galsidase 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-galsidase e R\$ 49.448.569,66 com beta-galsidase. 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:

Paciente tem o diagnóstico confirmado de Doença de Fabry (DF) por meio de estudo genético. Consta que o tipo de mutação genética de sua família está altamente associada a eventos cardiovasculares, cerebrais e renais importantes e graves.

As evidências disponíveis sobre a melhora causada pela terapia de reposição enzimática (TRE) na DF 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, variando de 6 a 82 pacientes nos ERC e de 84 a 351 pacientes nas matanálises, 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. No caso da DF 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 morbidades 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 na DF, diz respeito à questão do melhor momento para se iniciar a terapia, o que não foi avaliado



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

diretamente em nenhum dos ECRs ou metanálises analisados. 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.

E frente aos dados apresentados, conclui-se que a TRE com alfa ou beta-agalsidase têm efeito relevante na melhoria da hipertrofia cardíaca e da dor de origem neuropática dos pacientes com DF. 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 TRE
- 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 concluíram que a TRE se associaria à melhora na dor neuropática
- Qualidade de vida: resultados controversos

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A DF é uma doença grave, multissistêmica, com morbimortalidade significativa. A deficiência da α GAL-A leva ao acúmulo de glicoesfingolipídios (GL) em todo o organismo, em especial nas células do epitélio renal, nas células endoteliais



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

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 é, portanto, sistêmica e 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 da DF 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

5.3. 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. O paciente apresenta insuficiência renal em uso de terapia substitutiva (hemodiálise), e o benefício do uso da terapia de reposição enzimática pode ser menor nessa fase, porém pode ter benefício na prevenção de acometimento cardíaco, 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
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

5.4. Referências bibliográficas:

1-Bula REPLAGAL® (alfagalsidase). Marca: SHIRE. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9853932013&pIdAnexo=1874428

2- Ministério da Saúde. ANVISA. Tabela de preço máximo de medicamento por princípio ativo – CMED. Acesso em: 24/06/2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-06-06.pdf/54213680-aae4-48f7-a307-86e02fef8bc9

3-Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de recomendação: ALFA-AGALSIDASE E BETA-AGALSIDASE COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE FABRY. Dez 2018.

4-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

5. 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. Ciên Saúde Colet.2012; 17 (10):2717-28

6. 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.

7. 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.

8. 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.



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

9. 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.
10. 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 for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2013 Jul;109(3):269-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.015.
11. Golán L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski 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.
12. 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.
13. Alegria 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.
14. 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.
15. 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.
16. El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12 ;(5): CD006663. eCollection 2015.
17. 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.



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

18. Alegria 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.
19. 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 Inher Metabol Diseases*. 2014, 37(3):341052.
20. 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.
21. El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12 ;(5): CD006663.
22. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28; 2: CD006663

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