



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

RESPOSTA TÉCNICA NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [REDACTED]

1.2. Origem:

1.3. Processo nº e senha:

1.4. Data da Solicitação: **11/07/2019**

1.5. Data da Resposta:

2. Paciente

2.1. Nome: [REDACTED]

2.2. Data de Nascimento/Idade: **20/03/1956 – 63 anos**

2.3. Sexo: **feminino**

2.4. Cidade/UF: **São Paulo**

2.5. Histórico da doença: Até 2017, quando iniciou a reposição enzimática, apresentava os principais sinais clínicos da Doença de Fabry, como: perda de proteína na urina, anidrose, crises de enxaqueca e acroparestesias em braços, mãos e pernas. Após o início do tratamento, em 10/10/2017, apresentou melhora significativa na qualidade de vida, principalmente em relação à dor, desaceleração da progressão da função renal e diminuição das crises de enxaqueca.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

Magistrado considera que não existem evidências suficientes para a eficácia e segurança (perito médico), existindo poucas revisões sistemáticas.



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. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**

4.2. Princípio Ativo: **Agalginase 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 há**

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

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **Alfagalsidase**

4.7.2. Laboratório: **Shire Human Genetic Therapies Inc.**

4.7.3. Marca comercial: **Replagal**

4.7.3. Apresentação: **frasco ampola para infusão intravenosa = 1mg/ml (fr com 3,5ml)**

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 4.777,81**

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

4.8: Tratamento mensal: **4 frascos a cada 15 dias**

4.8.1: Dose diária recomendada: **doses quinzenais**

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 38.222,48**

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: **R\$ 66.182,80**

4.9. Fonte do custo da tecnologia: **Lista de preços de medicamentos – ANVISA - consultado em 16/07/2019, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>**



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

4.10. Recomendações da CONITEC: Não recomendado incorporação ao SUS pela Portaria nº 76, 14/12/2018, por unanimidade da alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, por incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos na mudança da história natural da doença e aos critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento, de acordo com a análise das evidências em literatura.

5. Discussão e Conclusão

Doença de Fabry – Aspectos clínicos e patofisiológicos

A doença de (Anderson) Fabry (DF) é uma esfingolipidose de herança ligada ao X, na qual os pacientes apresentam atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A). A deficiência da α GAL-A leva ao acúmulo de glicoesfingolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo.

O GL-3 se acumula 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 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). Outros achados comuns são córnea verticilada; hipo ou anidrose; intolerância ao calor, ao frio e ao exercício. A manifestação mais comum da DF é a neuropatia dolorosa.

O comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves. Por sua



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

vez, a disfunção renal progressiva leva à necessidade de diálise e transplante. A doença cerebrovascular também é frequente nesta população, apresenta-se como lesões na substância branca, paresias, vertigem, acidente vascular encefálico (AVE) precoce e ataques isquêmicos transitórios (AITs). Não se sabe ao certo o tempo necessário para o desenvolvimento dos sintomas e das lesões nos órgãos-alvo. A insuficiência renal e cardíaca juntas representam as principais causas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos e contribuem para redução da expectativa de vida que é de cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres.

A Doença de Fabry tem sido tratada com medidas paliativas e de suporte para alívio dos sintomas. O SUS oferece medicamentos para: alívio da dor crônica, além de analgésicos e anti-inflamatórios; tratamentos dos sintomas gastrointestinais; prevenção de acidentes trombóticos; hipertensão arterial; dislipidemia.

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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

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, principalmente os mais agressivos, a saber, disfunção ventricular e doença renal. Ao mesmo tempo, não consegui encontrar na literatura médica dados que apontassem redução na mortalidade com a terapia de reposição enzimática. No caso específico, os parâmetros apontados pelo médico para iniciação do tratamento (sintomas neurológicos sensitivos, cefaleia e alterações renais mínimas), quando procurados na literatura médica também não trazem respostas. Aparentemente os dados mostram melhora dos parâmetros em pacientes com doença mais avançada, e uma única pesquisa em que foi avaliada qualidade de vida (Arends et al.), o tratamento não mostrou diferenças.



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

5.3. Conclusão Justificada:

A análise da literatura médica pertinente **ao caso não justifica**, frente ao quadro mostrado da doença da paciente, o uso de tal medicação. Caso as manifestações cardíacas e renais da paciente fossem mais graves, haveria mais parâmetros para justificar tal tratamento.

5.4. Referências bibliográficas:

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica. Advocacia Geral da União. Nota Técnica nº 08/12. Brasília. Maio, 2012. Disponível em: file:///C:/Users/paulasc/Downloads/betagalsidase_fabrazyme_atualizada_em_14-02-2014.pdf

BRASIL. Advocacia-Geral da União. Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde. Parecer nº 00285/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU. NPU: 00737.0135010/2016-16. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/13/00285-2017-alfagalsidase-repragal.pdf>

BRASIL. ANVISA. Lista de preços de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

BRASIL. ANVISA. Bula Replagal (alfa-agalsidase). Disponível em: 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. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 384. Dezembro/2018. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Agalsidase_DoencaFabry.pdf

Arends M et al. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. J Inher Metabol Dis: 2017, Oct 16

Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. BMC Pharmacol Toxicol; 18(1): 43, 2017 Jun 07



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

Ortiz A et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J Med Genet*: 53(7): 495-502, 2016 Jul

Anderson et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis*: 37(6): 969-78, 2014 Nov

Prabakaran T et al. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*: 29(3): 619-25, 2014 Mar

Terryn W et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 28(3): 505-17, 2013 Mar

5.5. Outras Informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP