

# Nota Técnica 106

Data de criação: 05/11/2018 19:38:53

Data de conclusão: 05/11/2018 19:38:53

## Paciente

---

**Idade:**

26 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Guaíba/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

5a Vara Federal de Porto Alegre

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

-

**CID:**

-

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

-

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

alfa-agalsidase

**Via de administração:**

-

**Posologia:**

-

**Uso contínuo?**

-

**Duração do tratamento:**

-

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

-

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

-

**Oncológico?**

-

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

-

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

## **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

alfa-agalsidase

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Não há alternativa disponível no SUS.

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

Fabrazyme (betagalsidase) ou Replagal (alfagalsidase).

## **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

alfa-agalsidase

**Laboratório:**

-

**Marca Comercial:**

-

**Apresentação:**

-

**Preço de Fábrica:**

0,00

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

0,00

**Preço Máximo ao Consumidor:**

0,00

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

alfa-agalsidase

**Dose Diária Recomendada:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

0,00

**Preço Máximo ao Consumidor:**

0,00

**Fonte do custo da tecnologia:**

-

---

**Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

alfa-agalsidase

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

Ao avaliar a segurança, a TRE com agalsidase é segura, com reações relacionadas a infusão em aproximadamente 10% dos pacientes. Febre e rigidez transitória de leve a moderada intensidade são as alterações mais comuns, as quais são manejáveis com tratamento apropriado. Há também formação de anticorpos contra as enzimas reportados em 55% (alfa-agalsidase) e 83% (beta-agalsidase) dos pacientes, mas sem influenciar na eficácia clínica da terapia (2).

Ensaio Clínico Randomizado (ECR) com 26 pacientes com mais de 18 anos testou a efetividade do uso da TRE com alfa-agalsidase na redução de dor neuropática por 24 semanas. A randomização não foi cegada, entretanto os pacientes eram cegados (não sabiam se estavam recebendo o tratamento ativo ou placebo) para a intervenção. Dos 14 pacientes que receberam o tratamento ativo, 8 apresentaram alguma reação adversa leve, o que influencia no cegamento. Ao analisar o desfecho principal, tivemos uma diferença estatisticamente significativa. Entretanto, a diferença absoluta de apenas 0,4 pontos no escore da dor em uma escala de 0 a 10 entre os grupos não parece ser clinicamente importante (3,8 na linha de base para 2,7 ao fim do estudo no grupo intervenção e, 5,4 – linha de base - para 4,7 no grupo controle). Chama a atenção nesse estudo o viés na análise, visto que compara a diferença absoluta nos escores finais, quando é notório que o escore inicial não era igual entre os grupos (grupo intervenção apresentava um escore de dor 1,6 pontos menor, resultado de um número de participantes tão pequeno para randomizar). Além disso a escolha do desfecho principal do estudo igualmente é controverso (utiliza uma pergunta e não o escore total como desfecho principal) (3).

Outro ECR multicêntrico avaliou o efeito da beta-agalsidase em 82 pacientes adultos para um desfecho combinado de complicações renal, cardiovascular, cerebrovascular e morte em pacientes com doença de Fabry avançada (definida pela presença de doença renal leve a moderada) por um tempo médio de tratamento de 18 meses. O desfecho principal era a diferença no tempo para o primeiro evento clínico (esperava-se uma incidência do desfecho de 40% para o grupo controle e 10% para o grupo intervenção). A randomização foi cegada, 2:1. A diferença no tempo para ocorrência do evento na análise por intenção de tratar não foi significativa. Igualmente a diferença para o desfecho principal não foi significativa, ocorrendo em 42% no grupo controle (13 de 31 pacientes) e em 27% no grupo intervenção (14 de 51 pacientes). Eventos adversos leves a moderados ocorreram em 55% dos pacientes no grupo tratamento e 23% no grupo controle (4).

Estudo realizado no Canadá com 363 pacientes (todos os pacientes com Doença de Fabry no país) e desenho complexo está acompanhando 3 coortes de pacientes: a) pacientes que já utilizavam TRE; b) pacientes virgens de tratamento com critérios para TRE, randomizados para usar alfa ou beta-agalsidase; c) pacientes virgens de tratamento sem critério para TRE, ou que se negaram a utilizar a terapia. Os critérios para indicação da TRE são nefropatia (diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), TFG abaixo do normal ou proteinúria), doença cardíaca, AVC ou AIT prévios, dor neuropática incapacitante ou sintomas gastrintestinais. Não foi encontrado diferença significativa entre os tratamentos na coorte b. Dos 209 pacientes da coorte C (sem TRE) acompanhados por uma média de 52,2 meses, 25 pacientes iniciaram tratamento na coorte B, e outros 10 tiveram algum evento no período. Provavelmente nenhum desses 10 pacientes teriam algum benefício do início precoce da terapia para prevenção (5).

Estudo de coorte (observacional) que avaliou pacientes em uso de beta-agalsidase por um tempo máximo de 5 anos demonstrou que a taxa de eventos clínicos combinados (insuficiência renal, eventos cardíacos, AVC e morte) foi de 111 por 1000 pacientes ano nos primeiros 6 meses de tratamento (intervalo de confiança- IC de 84 a 145) para 40-58 eventos por 1000 pacientes ano nos períodos subsequentes (6). Em outro estudo de coorte de usuários da alfa-agalsidase com 10 anos de duração foi demonstrada pequena taxa de eventos nos pacientes (apenas 19% dos pacientes), e os pacientes com menos de 40 anos e sem lesão renal no momento do início do tratamento tiveram menor taxa de eventos (7).

Revisão sistemática do grupo editorial Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group atualizou em 2016 sua revisão sobre a TRE para Doença de Fabry. Esta é, na visão deste parecerista, a melhor evidência científica sobre o assunto, apesar do limitado número de ECRs utilizados na avaliação. Os resultados dos artigos avaliados demonstram um benefício clínico discreto somente para alívio da dor (artigo apresentado acima de Schiffmann), o qual apresenta um viés na análise já relatado. Os ECRs que avaliaram desfechos duros como efeito sobre função renal, eventos cardíacos, cerebrovasculares ou morte não mostraram diferença significativa entre a TRE com alfa ou beta-Algasidase e placebo. Os autores concluem que não há ainda evidências do efeito no tratamento a longo prazo com TRE na redução de risco de morbidade ou mortalidade provocado pela Doença de Fabry (2).

Por fim, estudo complementar capitaneado por Dib e colaboradores que realizou uma regressão linear e análise combinada dos estudos de coorte (com um total de 15.305 participantes) concluiu que a beta-agalsidase é superior a alfa-agalsidase e placebo para prevenção de complicações em órgãos-alvo para pacientes com Doença de Fabry. Essa avaliação tem limitações técnicas pela significativa heterogeneidade dos estudos (pelas diferenças na seleção de pacientes, severidade da doença, regimes de tratamento, sexo dos participantes) (8).

Consenso europeu relata que pacientes que iniciaram a medicação devem ser reavaliados em um ano. Os seguintes critérios devem ser considerados para não iniciar ou descontinuar a

medicação em pacientes com (9):

- expectativa de vida menor que 1 ano;
- declínio cognitivo importante;
- doença renal terminal, principalmente aqueles não candidatos a transplante ou com presença de insuficiência cardíaca grave;
- indicação de tratamento somente por dor neuropática que não melhoraram após um ano de tratamento;
- baixa adesão ao tratamento.

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

A doença de Fabry é uma doença genética, de caráter hereditário, ligada ao cromossomo X, provocada pela deficiência ou a ausência da enzima alfa-galactosidase ( $\alpha$ -Gal A) no organismo de seus portadores. É a segunda mais frequente doença de depósito lisossômico, atingindo de 1:17.000 a 1:117:000 homens nas populações caucasianas, contudo essa prevalência pode estar subestimada visto dificuldade de realizar o diagnóstico. A deficiência enzimática interfere na capacidade de decomposição de uma substância adiposa específica, denominada globotriaosilceramida (Gb3) (1).

A doença de Fabry é crônica, progressiva, com manifestações clínicas que podem iniciar desde a infância. Seu curso clínico produz na idade adulta lesões em rins, coração e/ou sistema nervoso. A doença renal em estágio terminal é uma complicação frequente. Entretanto, os dados da literatura de incidência dessa condição clínica variam entre 32 a 100% para homens com 55 anos. Em pacientes adultos ocorre envolvimento cardíaco em até 80% e cerebrovascular em até 25% dos pacientes. Outras manifestações clínicas são dores neuropáticas, teleangiectasias (dilatação e proliferação de vasos capilares) e angioceratomas (tumores benignos provocados pela ectasia dos vasos sanguíneos da derme) (1).

No caso em questão o diagnóstico foi confirmado pela análise molecular do DNA, com genótipo 30delG, em hemizigose, a qual é compatível com a doença. O paciente também apresenta atividade enzimática acentuadamente reduzida = 0,16 nmol/h/mg proteína, quando a referência é 30-63 nmol/h/mg proteína. No laudo médico consta que o autor tem acroparestesias (parestesias em extremidades) desde a infância e córnea verticilata, achados compatíveis com a Doença de Fabry. Eletrocardiograma e dosagem de proteínas da urina (marcadores de lesão no coração e rins do paciente) juntados aos autos tiveram resultados normais, e por enquanto não demonstraram outras repercussões da doença conforme os referidos exames.

A parte autora justifica a solicitação do medicamento em questão visto que os tratamentos hoje disponíveis no SUS não

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

## **Conclusão**

---

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

Conclusão técnica: desfavorável.

Antes da análise do caso em questão, é importante explicar porque na avaliação de uma tecnologia os Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) tem maior importância que estudos de coorte, apesar dos últimos, notadamente na doença em questão, apresentar um número muito

maior de participantes. O cerne da questão é a alocação aleatória dos pacientes (na randomização não há definição pelos pesquisadores do que cada paciente vai receber) e o cegamento (pacientes e/ou pesquisadores não sabem o que está sendo utilizado em cada pessoa). Estudo que avaliou o impacto da alocação inadequada em ECRs mostrou que o efeito do tratamento experimental sobre seu controle é superestimado em 30 a 41% quando comparados com ECRs com alocação adequada. Nos estudos com ausência de cegamento o efeito era exagerado em 17% (10). Em estudos de coorte esses vieses na avaliação são ainda mais perigosos, visto que não conseguimos controlar as diferenças entre os grupos e, também, o viés de aferição do pesquisador responsável. Em suma, a inferência de causalidade para avaliação de um tratamento ou procedimento é factível e provavelmente verdadeira em ECRs de boa qualidade; e duvidosa (ou mesmo impossível de comprovar) em estudos de coorte, independentemente de sua qualidade.

A avaliação das evidências científicas com desenhos robustos (notadamente ECRs) não demonstra um benefício em desfechos duros para o tratamento da Doença de Fabry com TRE, apesar de ser um consenso entre os geneticistas da área demonstrado nas variadas diretrizes clínicas. A maior parte das evidências está corroborada em desfechos clínicos substitutos ou laboratoriais, ou em estudos de coorte. Por mais que seja compreensível a dificuldade de realizar um estudo experimental em doenças de menor prevalência com desfechos clinicamente relevantes, a falta desses estudos não permite suportar a indicação de tratamento tão específico, considerando ou não o valor que ele custe. São necessários estudos melhor delineados, com maior tempo de seguimento e para desfechos clinicamente relevantes, e também em pacientes com doença ainda sem manifestações clínicas moderadas/graves. Nesses casos é importante ressaltar que a plausibilidade biológica (repor uma enzima em um paciente que não produz a mesma) não é suficiente para justificar seu uso (11).

Para o paciente em questão, com 23 anos, apresentando manifestações neuropáticas (acroparestesias), mas sem evidência de doença moderada/grave (não há lesão renal identificada, ou comprometimento cardíaco ou cerebral, ou mesmo dor neuropática intratável), a ausência de benefício fica mais evidente. Revisão sistemática não identificou estudo que mostre benefício da TRE para acroparestesias (2). Além disso, não há estudo com boa qualidade clínica que comprove benefício a longo prazo da terapia para prevenção de doença renal, cerebrovascular ou cardíaca (12).

Importante também ressaltar que a não utilização da TRE não imputa na ausência de tratamento. São inúmeras as alternativas de tratamento no SUS existentes para manejo da dor, redução da progressão da doença renal, tratamento das complicações cardíacas ou cerebrais, as quais são ofertadas para pacientes com ou sem uso da TRE. Além disso, é importante frisar que a história natural da doença atual ainda é desconhecida, visto a enorme discrepância de resultados nos desfechos de morbidade e mortalidade para pacientes sem tratamento. Mesmo a incidência de doença renal terminal, complicação crônica mais frequente entre os desfechos com alta relevância clínica para Doença de Fabry, varia entre 32 e 100% dos pacientes aos 55 anos nos estudos de coorte de não tratados, o que demonstra que não podemos afirmar que o paciente em questão apresentará alguma morbidade relacionada à doença no futuro.

### **Há evidências científicas?**

Sim

### **Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?**

Sim

### **Justificativa:**

Com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

### **Referências bibliográficas:**

1. Mauer M, Kopp JB. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. Uptodate [Internet]. [cited 2017 Oct 17]; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-fabry-disease?source=search\\_result&search=fabry&selectedTitle=1~52](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-fabry-disease?source=search_result&search=fabry&selectedTitle=1~52)
2. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7:CD006663.
3. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2743–9.
4. 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 Jan 16;146(2):77–86.
5. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014 Apr;111(4):499–506.
6. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : data from the Fabry Registry. *J Med Genet*. 2016 Jul;53(7):495–502.
7. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015 May;52(5):353–8.
8. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PloS One*. 2017;12(3):e0173358.
9. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Mar 27;10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383065/>
10. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):408–12.
11. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet Lond Engl*. 2008 Oct 18;372(9647):1427–35.
12. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mefford HC, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>

### **NATS/NAT-Jus Responsável:**

<sup>a</sup> VARA DA FAZENDA PÚBLICA - PORTO ALEGRE/RS

### **Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

### **Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Sim

## **Outras Informações:**

Quesitos Complementares:

### **I - QUESITOS DO JUÍZO**

1. ATENDIMENTO: ( x ) SUS ( ) Particular ( ) Convênio (qual?) \_\_\_\_\_
2. Qual a doença (CID) que acomete a parte-autora, seu estágio atual e prognóstico? Resposta contemplada no item “4.8 Justificativa” dessa nota técnica.
3. Existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) ou alternativas terapêuticas no SUS para tratamento da doença que acomete a parte-autora? Em caso positivo, o tratamento da parte-autora percorreu essas alternativas (em cada linha de tratamento para os quadros oncológicos)? Se não percorreu, haveria essa possibilidade no caso concreto? Não existe nenhum PCDT que contemple a doença em questão, e nem ao menos algum tratamento previsto pelo SUS que trate a cause base da Doença de Fabry. Entretanto, existem diversos tratamentos disponíveis para as consequências da doença, como os tratamentos para dor crônica, para lesão renal e para o acometimento cardíaco.
4. Há avaliação da CONITEC acerca do tratamento postulado na demanda judicial? Em caso positivo, qual foi a conclusão do órgão técnico? Justifique eventual discordância com a conclusão daquele órgão. Resposta contemplada no item “5.2 Parecer da CONITEC” dessa nota técnica.
5. O medicamento pode ser considerado como em estágio de pesquisa ou alguma outra qualificação que indique cautela no seu uso enquanto não forem ultimadas pesquisas conclusivas? O medicamento não está em estágio de pesquisa, e já está aprovado para uso para a doença em questão.
6. O medicamento pleiteado já foi aprovado pela ANVISA para a CID em questão? ( x ) SIM ( ) NÃO ( ) Seu uso, no presente caso, pode ser considerado off-label (para finalidade não prevista na bula) – Explicar
7. Existem evidências científicas e consensos sobre a adequação, a eficácia e a segurança do medicamento postulado para uso no caso da parte-autora, e sobre ser superior às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS? Qual é o nível de evidência do consenso em questão? Resposta contemplada no item “6.1 Efetividade, eficácia e segurança” dessa nota técnica.
8. Considerando o estágio da doença e performance clínica do paciente, é indicado o medicamento pleiteado, na dose, periodicidade e duração recomendados pelo médico assistente? Resposta contemplada nos itens “6.3 Conclusão Técnica e 6.4 Justificativa” dessa nota técnica.
9. Qual a eficácia do medicamento (p. ex. possibilidade de cura, melhora na qualidade de vida, aumento de sobrevida, maior segurança, redução de exacerbações e hospitalizações)? Resposta contemplada no item “6.1 Efetividade, eficácia e segurança” dessa nota técnica.
10. Pode existir algum risco ou dano à saúde da parte-autora na hipótese de início do tratamento com referida medicação e, posteriormente, interrupção de seu fornecimento? ( ) SIM - Indicar os possíveis danos e a probabilidade de sua ocorrência. ( x ) NÃO
11. Qual a periodicidade de revisão do uso do medicamento, após iniciado o tratamento? Resposta contemplada no item “6.1 Efetividade, eficácia e segurança” dessa nota técnica.
12. A administração da medicação é urgente sob o ponto de vista médico? ( ) SIM – Especificar efeitos decorrentes do não-uso ou retardo no início da utilização. ( x ) NÃO
13. Discorra o(a) perito(a) sobre aspectos não abordados e considerados relevantes para a compreensão da situação analisada. Todos os aspectos relevantes foram discutidos na elaboração dessa nota técnica.

### **II - QUESITOS DA UNIÃO**

14. Declaração de ausência de conflito de interesses:



( x ) Não possuo qualquer interesse na prescrição do medicamento postulado na demanda e tampouco mantenho vínculo (incluindo patrocínios diversos) com a indústria farmacêutica que o produz ou com a instituição ou o médico que assiste a parte-autora.

( ) Possuo interesse na prescrição do medicamento postulado na demanda e/ou mantenho vínculo com a indústria farmacêutica que o produz ou com a instituição ou o médico que assiste a parte-autora. Especificar o tipo de vínculo.

15. A parte-autora já se submeteu, a qualquer título, gratuito ou oneroso, formal ou informal, a procedimento médico ou uso de medicação com a participação do laboratório farmacêutico produtor da medicação pleiteada?

Não há nos autos referência a qualquer conflito de interesses da parte autora ou de seus médicos assistentes.

#### CUSTO:

A tabela CMED – Preço de Medicamentos para Compras Públicas, traz em 20 de outubro de 2017 os seguintes preços das medicações:

1. Alfagalsidade (Replagal) - 1 mg/ml solução injetável frasco ampola com 3,5 ml

a. Preço fábrica com alíquota de 18% (ICMS RS) – R\$ 5.481,40 por ampola, preço mês R\$ 43.851,20

b. Preço máximo ao consumidor com alíquota de 18% (ICMS RS) R\$ 7.577,71, preço mês R\$ 60.621,68

2. Beta-agalsidase (Febrazyme) - 35 mg pó liofilizado para solução injetável

a. Preço fábrica com alíquota de 18% (ICMS RS) – R\$ 11.848,26 por ampola, preço mês R\$ 47.393,04

b. Preço máximo ao consumidor com alíquota de 18% (ICMS RS) R\$ 16.379,52, preço mês R\$ 65.518,08