

# Nota Técnica 3621

Data de criação: 28/05/2020 12:17:33

Data de conclusão: 28/05/2020 12:18:33

## Paciente

---

**Idade:**

60 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Garibaldi/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Doença de Fabry

**CID:**

E75.2 - Outras esfingolipidoses

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

Manifestações clínicas, história familiar e teste genético confirmando a doença.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Betagalsidase ou alfa-galsidase

**Via de administração:**

INTRAVENOSA

**Posologia:**

Fabrazyme® 35mg/ml uso contínuo, infundir 1mg/kg a cada duas semanas (dois frascos).

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

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

Sim

**Oncológico?**

Não

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

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Betagalsidase ou alfafalsidase

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

Não há tratamento específico, porém o tratamento das complicações da doença está disponível no SUS.

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

N/A

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

Betagalsidase ou alfafalsidase

**Laboratório:**

Sanofi Medley

**Marca Comercial:**

Fabrazyme

**Apresentação:**

35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

10.084,35

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

Betagalsidase ou alfafagsidase

**Dose Diária Recomendada:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

-

---

### **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

Betagalsidase ou alfafagsidase

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

As duas enzimas recombinantes existentes para TRE na DF são a beta-agalsidase, produzida a partir de células CHO (“chinese hamster ovary”) e a alfa-agalsidase, produzida a partir de células humanas.

Estudos in vitro sugerem que ambas as enzimas recombinantes, alfa-agalsidase e beta-agalsidase, seriam proteínas bioquímica e estruturalmente muito similares e com propriedades funcionalmente indistinguíveis, possuindo semelhança em relação à composição de aminoácidos, atividade específica, estabilidade e absorção por fibroblastos (5). Na avaliação dessa tecnologia, a CONITEC fez uma ampla revisão da literatura acerca de possíveis diferenças entre as duas enzimas, e concluiu que no que tange aos benefícios do tratamento ou em relação aos aspectos de segurança relevantes (efeitos adversos graves), ambas as formas enzimáticas podem ser consideradas semelhantes (4).

A avaliação da eficácia da TRE na DF já foi avaliada por diversos ensaios clínicos randomizados e os resultados desses estudos foram sumarizados em uma revisão sistemática da Cochrane, publicada em 2016 e que incluiu 9 estudos e 351 pacientes (6). Dois desses estudos incluídos compararam a alfa-agalsidase ao placebo. Um destes relatou como desfechos dor e qualidade de vida relacionada à dor e mostrou uma melhora para os participantes que receberam tratamento durante o período de observação de seis meses. Morte não foi um desfecho de interesse em nenhum dos dois estudos. Este estudo incluiu 26 pacientes, 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 pode ter influenciado 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). Essa diferença possivelmente está relacionada ao pequeno número de pacientes incluídos no estudo (7).

Por sua vez, três estudos incluídos na revisão sistemática compararam beta-agalsidase ao placebo. Não houve diferença de mortalidade e nenhum dos 3 estudos relatou resultados sobre a dor. O maior desses estudos randomizou 82 pacientes adultos e teve como desfecho de interesse uma combinação de complicações renal, cardiovascular, cerebrovascular e morte em pacientes com DF avançada (definida pela presença de doença renal leve a moderada). O desfecho principal era a diferença no tempo para o primeiro evento clínico e este não foi diferente na análise por intenção de tratar (HR 0,47 IC95% 0,21 a 1,03; P=0,06). Igualmente, a diferença da frequência do 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 (8).

Dessa forma, não há evidência inequívoca de benefício da TRE como tratamento da DF, especialmente em relação às complicações sistêmicas da doença. Além disso, persistem incertezas em relação à extensão dos benefícios da TRE, por quanto tempo esses benefícios persistiriam, que subgrupos de indivíduos poderiam se beneficiar mais deste tratamento e qual o momento ideal de uso.

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

A beta-agalsidase é produzida pela indústria farmacêutica Sanofi Medley, com o nome comercial Fabrazyme® e está disponível na apresentação endovenosa de 35 mg em 20 ml. A prescrição do paciente é dois frascos a cada duas semanas (4 frascos por mês, 48 frascos por ano), por tempo indeterminado. Com esta dose, o custo anual do tratamento conforme consulta na tabela CMED no dia 01/05/2020 é de R\$ 484.048,80.

Uma revisão sistemática seguida de estudo de custo-efetividade sobre a TRE em DF avaliou este aspecto da terapia (9). Neste estudo os autores utilizaram os dados da revisão sistemática para construir um modelo dinâmico de decisão que levou em conta o impacto econômico associado aos principais eventos clínicos possíveis na DF, utilizando-se de pressupostos que favoreciam os efeitos da TRE (assumiram no modelo que a TRE permitiria ao paciente saúde plena e expectativa de vida normal). Ainda assim, o modelo não se mostrou custo efetivo e os resultados obtidos indicaram que o custo de 1 mg de beta-agalsidase teria de ser reduzido de cerca de £65 para cerca de £9 a fim de ser obtida uma razão considerada aceitável de custo-efetividade de £30.000 por QALY.

No relatório da CONITEC foi estimado o impacto orçamentário da incorporação da TRE para DF no SUS em três cenários. O cenário 1 contemplou a incorporação somente de alfa-agalsidase; o cenário 2 contemplou a incorporação somente de beta-agalsidase e; o cenário 3 contemplou a incorporação dos dois medicamentos simultaneamente com uma proporção de uso de 49,5% de alfa-agalsidase e 50,5% de beta-agalsidase. Além disso foram consideradas duas faixas de doses de cada medicamento. Após transcorridos 5 anos de incorporação, o impacto orçamentário variou de R\$ 1.654.734.887,20 a R\$ 2.815.636.817,65 (4).

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

Desfavorável

### **Conclusão**

---

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

A avaliação das evidências científicas não demonstra um benefício em desfechos clínicos maiores para o tratamento da DF com TRE e ainda há incerteza da capacidade da TRE em mudar a história natural da DF. 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. Ademais, essa questão foi analisada recentemente com mais profundidade e legitimidade pela CONITEC, que, após consulta pública, deliberou por unanimidade não incorporar a TRE ao SUS.

Para o paciente em questão, no qual o principal benefício buscado parece ser a prevenção das complicações crônicas, a ausência de benefício fica mais evidente, uma vez em que não há estudo com boa qualidade metodológica que comprove benefício a longo prazo da terapia para prevenção de doença renal, cerebrovascular ou cardíaca. 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.

#### **Há evidências científicas?**

Sim

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

Não

#### **Referências bibliográficas:**

- 1 - Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C et al. Fabry Disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J of Clin Invest. 2004; 34:236-42.
- 2 - Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Fabry Disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inher Metabol. 2007; 30:184-192.
- 3 - MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry Disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet. 2001; 38 (11): 750-60.
- 4 - BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - 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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Agalsidase_DoencaFabry.pdf).
- 5 - Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry Disease. Glycobiology. 2003; 13 (4):305-13.
- 6 - 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.

7 - 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. 285(21): 2743-2749.

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. Annals of Internal Medicine 2007;146(2):77-86.

9 - Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assess. 2006; 10 (20):1-113.

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

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

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudo médico que relata que o paciente é portador de doença de Fabry, diagnóstico realizado por quadro clínico característico, história familiar positiva (irmão mais velho é o caso índice na família) e teste genético confirmatório. Segundo o mesmo laudo, o paciente apresenta acometimento cardíaco (aumento da espessura das paredes do coração, hipertrofia ventricular) e renal (perda de proteínas na urina, proteinúria não nefrótica). Não é referido no laudo médico acometimento de nervos periféricos, porém na petição inicial está referido que o paciente apresenta “dores pelo corpo e fadiga”. Dentro deste contexto, é solicitado o fornecimento de betagalsidase ou alfa-galsidase, que são consideradas terapias de reposição enzimática (TRE) para doença de Fabry. Como os dois fármacos são tratados de forma indistinta dentro do processo, com citação de ambos como tratamento possível para o paciente, e apresentam eficácia semelhante, serão avaliados de forma conjunta nesta nota técnica e referidos ao longo do texto como TRE. Para o cálculo de custo serão utilizados os dados referidos na receita médica anexada ao processo.

A doença de Fabry (DF) 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) (1-3).

A DF 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, com incidência reportada na literatura variando entre 32 a 100% para homens com 55 anos ou mais. 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) (1-3).

Como a DF é multissistêmica, requer manejo abrangente. Até o início dos anos 2000 o tratamento da DF era inteiramente sintomático e focado no manejo das complicações advindas da doença, englobando desde o uso de medicamentos para sintomas, como as dores de origem neuropática, ou procedimentos como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio final. O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF, apenas foi disponibilizado no início deste século na forma da TRE. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no Brasil.