Nota Técnica 353747

Data de conclusão: 26/05/2025 17:00:22

Paciente

Idade: 29 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 10ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 353747

CID: E75.2 - Outras esfingolipidoses

Diagnóstico: outras esfingolipidoses

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: betagalsidase.

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: betagalsidase.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há tratamento específico, porém o tratamento das complicações da doença está disponível no SUS.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: betagalsidase.

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: betagalsidase.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: As duas enzimas recombinantes existentes para TRE na DF são a betagalsidase, produzida a partir de células CHO (“chinese hamster ovary”) e a alfagalsidase, produzida a partir de células humanas. Estudos in vitro sugerem que ambas as enzimas recombinantes 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 (8).
A avaliação da eficácia da TRE na DF já foi realizada 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 (9).
Dois desses estudos incluídos compararam a alfagalsidase 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, foi observada 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 (10).
Por sua vez, três estudos incluídos na revisão sistemática compararam betagalsidase ao placebo. Não houve diferença de mortalidade e nenhum dos três 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 (11).

Na sua última avaliação da alfagasidase, a CONITEC fez uma revisão sistemática da literatura (6). Foram encontradas 1.951 publicações. Ao final, foram incluídas sete publicações, sendo quatro revisões sistemáticas (uma com metanálise) e três estudos observacionais. O tratamento precoce foi associado a melhores resultados renais e cardíacos, em comparação com o início tardio do tratamento. A alfagalsidase apresentou resultados clinicamente significativos, como redução do nível de dor neuropática, melhora na qualidade de vida, função cardíaca e função renal, além de levar ao aumento do clearance de Gb3. A qualidade das evidências para tais desfechos foi classificada como moderada a baixa, por meio da ferramenta GRADE.

Em relação a comparação entre alfagasidase e betagalsidase, em sua primeira avaliação destas tecnologias, 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).

No processo, são citados dois estudos para justificar o uso da betagalsidase (12,13). O primeiro é um estudo observacional, de coorte retrospectivo multicêntrico. Foram incluídos 387 pacientes (192 mulheres), 248 pacientes receberam alfagalsidase alfa. A média de idade no início da terapia de reposição enzimática foi de 46 (±15) anos. A análise por escore de propensão revelou uma taxa de eventos semelhante para ambas as enzimas (HR 0,96, P=0,87). A diminuição do lisoGb3 plasmático foi mais robusta após o tratamento com betagalsidase, especificamente em homens com DF clássica (?: -18 nmol/L, P<0,001), persistindo na presença de anticorpos. O risco de desenvolver anticorpos foi maior nos pacientes tratados com betagalsidase (OR 2,8, P=0,04). O índice de massa ventricular esquerda diminuiu em maior proporção após o primeiro ano de tratamento com betaagalsidase beta (OR 2,27, P=0,03), enquanto as alterações da TFGe foram semelhantes (12). Ainda que interessantes, estes resultados devem ser vistos com muito cuidado. Trata-se de estudo observacional (com todos os vieses inerentes ao desenho de estudo) e os desfechos clínicos foram semelhantes com os dois medicamentos, havendo diferença somente nos desfechos substitutos. O segundo estudo é uma revisão sistemática da literatura que apresenta como resultado principal que a TRE diminui significativamente os níveis de globotriaosilceramida no plasma, na urina e em diferentes tipos de células renais, cardíacas e cutâneas, retarda o declínio na taxa de filtração glomerular estimada e reduz/estabiliza a massa ventricular esquerda e a espessura da parede cardíaca. A TRE também melhora os resultados do sistema nervoso, gastrointestinais, da dor e da qualidade de vida (13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
BETAGALSIDASE	1 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 3,5 ML	60	R$ 12.629,29	R$ 757.757,40

*Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG =

PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A betagalsidase é comercializada sob o nome comercial Fabrazyme®? e está disponível em apresentação injetável. De acordo com a prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED no site da ANVISA em dezembro de 2023, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento.
No seu relatório, a CONITEC fez também uma avaliação econômica do uso do outro fármaco para TRE, a alfagalsidase. Foi construído um modelo de Markov comparando o tratamento com alfagalsidase com tratamento de suporte. Utilizando um único dado de sobrevida e de anos de vida ajustados para qualidade (QALY) internacional, o custo incremental do uso de alfagalsidase foi de R$ 4.346.010, traduzidos em uma efetividade incremental de 24,40 QALY. A razão de custo-utilidade incremental (RCEI) foi de R$ 178.095 por QALY ganho. Foram utilizados dados de estudos únicos e internacionais. O impacto orçamentário incremental estimado do tratamento com alfagalsidase quando comparado ao tratamento de suporte variou de R$ 212 milhões, para o cenário de difusão lenta, a R$ 583 milhões para o cenário de difusão rápida em cinco anos (6).
Na consulta pública, a principal informação exposta se deu na introdução de um novo dado de sobrevida vindo de um estudo nacional, gerando uma mudança na RCEI para R$ 213.473 por QALY ganho. Por fim, a comissão levou em consideração ser uma doença ultra rara sem novas evidências, o medicamento com mais de 15 anos de mercado, no qual a empresa apresentou um custo por paciente variando entre R$ 150 mil a R$ 300 mil conforme peso, sendo um valor elevado, mas nem tanto frente a outras tecnologias apresentadas com valores acima de R$1 milhão por ano, com impacto orçamentário definido para um público específico entre 400 a 450 pacientes. No sentido que possui uma custo efetividade incremental acima do limiar, todavia na gama de pacientes observada as características da doença caberia flexibilização do limiar, sendo que a eficiência por custo encontra uma relação de ganho, uma vez que não está tão acima do limiar e é doença rara com ganho justificável, sendo favorável a recomendação (6).
Considerando que o custo por ampola da alfagalsidase é aproximadamente metade (R$ 5.842,73 - PMVG com ICMS de 17%) na comparação com betagalsidase, podemos inferir que a RCEI com o medicamento pleiteado não será custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: a TRE na DF leva a redução do nível de dor neuropática, melhora na qualidade de vida, função cardíaca e função renal, além de levar ao aumento do clearance de Gb3. Não se espera diferença significativa entre os dois fármacos disponíveis para TRE.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: betagalsidase.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A ocorrência rara da DF representa um desafio para a obtenção de dados de

eficácia. As evidências limitadas sobre o tratamento com TRE sugerem que ambas as enzimas são eficazes em comparação ao placebo, ainda que as evidências sejam de qualidade limitada. 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. No que tange a melhora da dor neuropática e qualidade de vida, parece haver algum benefício.
Cabe ainda ressaltar que a questão já foi analisada pela CONITEC em três ocasiões de forma detalhada e com ampla discussão na comissão, com a comunidade acadêmica e com a sociedade brasileira. Ainda que nas duas primeiras avaliações a recomendação foi de não incorporação no SUS, na última (em março de 2023) a CONITEC decidiu recomendar por unanimidade, a incorporação da alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade no SUS, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ainda que o PCDT não tenha sido atualizado (a última versão é datada de 2021), entendemos que o paciente apresenta os critérios de inclusão para TRE.
Entretanto, as evidências científicas apontam para equivalência entre os dois fármacos disponíveis para TRE no que tange aos benefícios do tratamento ou em relação aos aspectos de segurança relevantes (efeitos adversos graves). Uma vez que a betagalsidase apresenta custo de aproximadamente duas vezes o custo da alfagalsidase, nos posicionamos de forma desfavorável ao fornecimento da primeira..

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 Inherit 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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alfagalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Relatório Técnico nº 384. Dezembro/2018. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_agalsidase_doencafabry.pdf
5 - BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Relatório Técnico nº 574. Outubro/2020. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_alfagalsidase_betagalsidase_doenca_de_fabry_574_2020.pdf
6 - BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. Relatório Técnico nº 803. Março de 2023. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230522_relatorio_803_alfagalsidase_doenca_de_fabry-1.pdf
7 - BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-20_diretrizes_doenca-de-

fabry.pdf
8 - 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.
9 - 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.
10 - 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.
11 - 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.
12 - Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Bichet DG, Khan A, Iwanochko M, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, West ML, Hughes DA, Hollak CEM. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. J Med Genet. 2018 May;55(5):351-358.
13 - Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, Kantola I, Linhart A, Mignani R, Namdar M, Nowak A, Oliveira JP, Pieroni M, Viana-Baptista M, Wanner C, Spada M. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep. 2019 Feb 6;19:100454.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico relatando o diagnóstico de doença de Fabry, diagnóstico realizado por sequenciamento do gene GLA, com identificação da mutação p.R112C em hemizigose e redução da atividade enzimática de alfa-galactosidase em neutrófilos. Segundo o mesmo laudo, o paciente encontra-se em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, faz uso de enalapril por proteinúria e de carbamazepina por dores. Dentro deste contexto, é solicitado o fornecimento de betagalsidase, que é considerada uma terapia de reposição enzimática (TRE) para doença de Fabry. Os alvos terapêuticos incluem manter a taxa de filtração glomerular na faixa de normalidade, impedir ocorrência de doença renal, reduzir as dores e prevenir o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e arritmias. Em laudo complentar, há a informação que o paciente fez TRE com alfagalsidase por fornecimento judicial (processo número 5030162-17.2019.4.04.7100) até seu processo ser extinguido. Uma vez que o PCDT ainda não foi atualizado com a inclusão da alfagalsidase, o médico prescritor afirma que a demora em reiniciar o tratamento pode ser prejudicial para o paciente que apresenta doença grave e progressiva, associada a complicações potencialmente fatais. Além disso, o prescritor relata que existem estudos nos quais a betagalsidase foi associada a uma maior redução da massa do ventrículo esquerdo do coração e maior redução do biomarcador lyso-Gb3 no longo prazo. Neste contexto, é pleiteado o tratamento com betagalsidase.
A doença de Fabry (DF) é uma doença genética, de caráter hereditário, ligada ao cromossomo X, provocada pela deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase (?-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 a 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 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, telangiectasias (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 tratamento abrangente. Até o início dos anos 2000 o tratamento da DF era inteiramente sintomático e focado nas 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: alfagalsidase e betagalsidase.