



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 487/2020

Vitória, 16 de março de 2020

Processo Nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado
por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única Mucurici sobre o medicamento: **Agalsidase alfa 3,5mg/ml.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico juntado aos autos, emitido em 16/10/19, o requerente nascido em 28/08/75, apresenta diagnóstico de Doença de Fabry (CID E75.2). Está realizando consultas ambulatoriais e exames clínicas laboratoriais e de diagnóstico por imagem desde fevereiro de 2019. O paciente supracitado foi diagnosticado com Doença de Fabry a partir de sua história clínica e familiar. Teve confirmação de sua doença por métodos diagnósticos padrão para Doença de Fabry comprovando a presença de mutação patológica no DNA. De antecedentes familiares, vale ressaltar que há história familiar positiva para outros casos de Doença de Fabry, tais como dois irmãos (incluindo um já em tratamento, e com doença cardiovascular em estágio avançado), duas sobrinhas e uma prima que foram diagnosticadas por dosagem enzimática e análise molecular para essa doença e atualmente em estadiamento da doença para definir necessidade de tratamento. Mãe falecida precocemente, aos 72 anos, em decorrência de Ave que poderia ser decorrente da doença de Fabry sem tratamento. O paciente apresenta sinais clínicos marcantes da Doença de Fabry como: hipertrofia ventricular esquerda com disfunção diastólica e cardiopatia isquêmica (sinal de acometimento cardíaco da doença), além de relatar sintomas como dor neuropática em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

membros inferiores, intolerância à atividade física, intolerância ao calor e episódios recorrentes de angina estável e alteração do trânsito intestinal. Tais sintomas interferem diretamente na qualidade de vida da paciente, fazendo com que a mesma tenha limitação em suas tarefas diárias. Visando evitar a progressão da doença e eventos graves como acidentes vasculares cerebrais, manifestações cardiológicas importantes (como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas) e progressão da doença renal que pode levar a necessidade permanente de hemodiálise, a indicação do início da Terapia de Reposição Enzimática (T.R.E.) se faz necessária imediatamente. O tratamento eficaz para estabilizar e/ou regredir o comprometimento dos órgãos alvos na Doença de Fabry, é a Terapia de Reposição Enzimática com Agalsidase Alfa.

2. Consta exame genético positivo, com história clínica de Hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, história familiar de doença de Fabry.
3. Consta Parecer da GEAF/CEFT com indeferimento da solicitação.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. A Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Entre os princípios dessa política está: a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde: (RAS), incluindo no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados; cujas incorporações devem resultar das recomendações formuladas e avaliadas por meio da CONITEC e sua subcomissão de PCDT.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PATOLOGIA

1. 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. A alteração genética manifesta-se em todos os subtipos celulares, mas o grau de envolvimento varia muito entre os diferentes tipos de células e órgãos, refletindo a heterogeneidade das diferentes taxas de metabolismo de esfingolipídios nas diversas células e tecidos do nosso corpo.
2. 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. Incluindo as acroparestesias intermitentes, as denominadas crises de Fabry com dor aguda durando de horas a dias. Os achados neuropatológicos indicam que a dor é resultado da neurodegeneração das fibras nervosas das raízes dos gânglios dorsais, associadas à degeneração axonal das fibras curtas. Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade. Na maioria dos casos da DF, na idade adulta, os pacientes desenvolvem doença renal e cardíaca graves. As alterações cardíacas incluem: hipertrofia ventricular esquerda, doença valvular (particularmente insuficiência mitral), doença arterial coronariana e anormalidades de condução, levando com o tempo à insuficiência cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio. O envolvimento dos podócitos nos glomérulos renais leva a proteinúria e hematúria, geralmente detectadas na adolescência.
3. O comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves. Por sua 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).

4. 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. Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave; algumas podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor) e na idade adulta desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, doença cerebrovascular e, mais raramente, doença renal. Comparadas aos homens com mutações semelhantes, em geral as manifestações clínicas são menos graves e de início mais tardio.

DO TRATAMENTO

1. 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.
2. O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF apenas foi disponibilizado no início deste século na forma da terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α GAL-A. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no Brasil. Segundo os estudos disponíveis, as enzimas recombinantes agiriam nos órgãos e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

sistemas mais frequentemente comprometidos pela doença, algo até então inexistente.

3. Outras possibilidades terapêuticas, além da TRE para a DF, vêm sendo estudadas, mas a maioria ainda se encontra em estágios experimentais. Em 2016, foi publicado um ECR com indivíduos com DF utilizando uma chaperona, migalastat, para o tratamento desta doença, com resultados promissores, mas iniciais. Não há processo de registro iniciado para esse medicamento no Brasil.

DO PLEITO

1. **Agalsidase-alfa (Replagal):** é indicado para o uso no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry. É usado como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, onde o nível de atividade da enzima α-galactosidase está ausente ou inferior ao normal.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **agalsidase alfa** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde. Pontuamos que não foi localizado substituto específico padronizado na rede pública de saúde.
2. Atualmente não existe nenhum Protocolo clínico ou Diretriz Terapêutica específico para o tratamento da Doença de Fabry no SUS. O que existe são as DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014. Conforme já informado, não há cura para a doença e, portanto, são realizados tratamentos paliativos para controlar os sintomas e agravos no intuito dos pacientes manterem a qualidade de vida e as atividades diárias.
3. As duas enzimas recombinantes existentes para TRE na DF são a beta-agalsidase,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

produzida a partir de células CHO (“Chinese hamster ovary”) e a alfa-agalsidase, produzida a partir de células humanas. A primeira delas, a beta-agalsidase, foi aprovada em 2001 pela EMA e pelo FDA (sua aprovação foi baseada em um ensaio clínico fase III, duplo-cego, randomizado 9 contra placebo e foi licenciada no Brasil em 2009. Alfa-agalsidase foi aprovada para uso na União Europeia (UE) desde 2001 e no Brasil em 2006, com base no estudo de Schiffmann e colaboradores daquele mesmo ano. Essa ainda não foi aprovada pelo FDA para os EUA devido a regras específicas de proteção mercadológica para medicamentos que tratam doenças raras.

4. De acordo com parecer da CONITEC, as evidências disponíveis na literatura sobre a melhora causada pela TRE na DF advindas de ECRs são ainda escassas. E em doenças raras existem importantes limitações à produção de evidências devido a fatores como pequeno número de pacientes avaliados, 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.
5. No caso da DF, 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 VE, sobre esta última os dados indicam não apenas estabilização ou redução na velocidade de progressão da doença, mas a possibilidade de reversão parcial da hipertrofia do VE—uma resposta que parece ser, no entanto, variável entre diferentes grupos de pacientes.
6. As evidências indicam que ambas as enzimas têm uma ação clínica semelhante. E que ambas são muito seguras, não havendo relato de efeitos adversos graves na literatura avaliada.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

7. Concluem que a TRE com alfa ou betaagalsidase têm efeito relevante na melhoria da hipertrofia cardíaca e da dor (de origem neuropática) destes pacientes. Sobre o momento de introdução do tratamento, não há clareza sobre isso, mas provavelmente no início das alterações (ou mesmo antes dessas), no entanto, não foram favoráveis à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS.
8. Segundo a EMA, Agência de registro de medicamentos, trata-se de medicamento cuja segurança e eficácia ainda não foram comprovadas, razão pela qual o fabricante da medicação fica obrigado a monitorar, cuidadosamente, todos os pacientes que fazem uso do fármaco. Todavia, a mesma foi registrada por se tratar de uma questão específica: raridade da doença e se tratar de medicamento órfão para o tratamento.
9. Frente aos fatos expostos, apesar da ausência de estudos mais robustos para suportar o uso do medicamento Agalsidase alfa no âmbito do SUS, porém considerando tratar-se de medicamento órfão, considerando tratar-se de doença rara, considerando que as opções de tratamento da doença de Fabry são limitadas, este Núcleo entende que paciente pode se beneficiar do uso do referido medicamento para melhorar sua qualidade de vida, retardando a progressão de algumas morbidades, particularmente a dor neuropática e cardiopatia secundária.

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica**. n. 16. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd16.pdf>. Acesso em: 20 março 2019.

DUCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J.. Medicina **Ambulatorial: condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

WATSON CP, GILRON I, SAWYNOK J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. **Pain Research and Management**, v. 15, n. 3, p. 147-157, 2010.

SCHWARTZ IV ET AL., Tratamento de erros inatos do metabolismo. *Jornal de Pediatria* - Vol. 84, No 4 (Supl), 2008. <http://www.scielo.br/pdf/jped/v84n4s0/v84n4s0a03.pdf>. Acesso em: 20 março 2019.