

Data: 16 /12 /2013

NTRR 255/2013'

<b>Medicamento</b>	<b>x</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

Solicitante:

**Des. Vanessa Verdolim Hudson Andrade**

**Número do processo:** Agravo de Instrumento nº. 1.0024.13.255231-6/001

**Réu: Estado de Minas Gerais**

**TEMA: Terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry**

## Sumário

1. Resumo executivo.....	2
1.1. Recomendação .....	2
2. Análise da solicitação.....	3
2.1. Pergunta clínica estruturada. ....	3
2.2. Contexto 1 .....	3
2.3. Descrição da tecnologia a ser avaliada.....	4
2.3.1. Fabrazyme® (betagalsidase) .....	4
2.3.2. REPLAGAL® (alfagalsidase).....	4
2.4. Disponibilidade no SUS.....	5
3. Resultados <sup>4</sup> .....	5
4. Conclusão .....	6
5. Referências .....	6

## 1. RESUMO EXECUTIVO

- As evidências não confirmaram que o tratamento com reposição enzimática altera a sobrevida, o acometimento cardíaco ou a deterioração neurológica.
- As evidências comprovaram que o tratamento com reposição enzimática melhora a dor neuropática e a qualidade de vida.
- Em pacientes submetidos a transplante renal, principalmente mulheres com grave acometimento da doença, a terapia com reposição enzimática pode retardar o acometimento do rim transplantado.
- **As duas apresentações existentes no mercado apresentam resultados semelhantes.**

**FABRAZYME® (BETAGALSIDASE) VALOR ANUAL APROXIMADO: R\$432.000,00**

**REPLAGAL® (ALFAGALSIDASE) VALOR ANUAL APROXIMADO: R\$240.000,00**

### 1.1. RECOMENDAÇÃO

a) O medicamento é essencial para o tratamento da moléstia?

Para o caso específico da paciente, a terapia de reposição enzimática pode retardar a perda de função do rim transplantado, mas não há comprovação de que o tratamento diminua o risco de morte.

b) A demora no emprego do medicamento submeterá a paciente a risco de dano grave à saúde ou morte?

A demora no emprego do medicamento pode alterar a evolução da paciente quanto à perda da função renal, mas não impede o risco de morte.

c) O SUS disponibiliza opções terapêuticas com eficácia para o tratamento?

Não, ainda não existem diretrizes no SUS para o tratamento da doença de Fabry.

**Devido à grande diferença de preço entre as duas apresentações e os resultados semelhantes dos dois medicamentos, não encontramos justificativas técnicas para liberar o medicamento mais caro.**

## 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

Gostaria de solicitar esclarecimentos quanto ao caso clínico mencionado no relatório médico em anexo, com resposta as seguintes questões:

- a) o medicamento é essencial para o tratamento da moléstia?
- b) a demora no emprego do medicamento submeterá a paciente a risco de dano grave à saúde ou morte?
- c) os SUS disponibiliza opções terapêuticas com eficácia para o tratamento.?

O relatório médico informa que se trata de paciente portadora de Doença de Fabry confirmada por exames genéticos, já submetida a transplante renal.

### 2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

**População:** Paciente portadora de doença de Fabry pós-transplante renal.

**Intervenção:** terapia de reposição enzimática (Betagalsidase ou alfagalsidase)

**Controle:** Não intervenção

**Desfecho:** Melhora da qualidade de vida, estabilização da doença.

### 2.2. CONTEXTO 1

A doença de Fabry é um doença genética, de caráter hereditário, que causa a deficiência ou a ausência da enzima alfa-galactosidase (á-Gal A) no organismo de seus portadores. É uma das 45 doenças de depósito lisossômico. A deficiência enzimática interfere na capacidade de decomposição de uma substância adiposa específica, denominada globotriaosilceramida (Gb3). A doença é crônica, progressiva e atinge vários órgãos e sistemas do organismo. No Brasil foram identificados até o momento cerca de 220 pacientes. Estima-se que, no mundo, existam mais de 25 mil pessoas atingidas pela doença. A doença de Fabry é um erro inato do metabolismo, sendo possível diagnosticar precocemente, mesmo que os sintomas clínicos, em geral, tendam a aparecer apenas anos depois.

A Gb3 está presente em muitos tipos de células do corpo, particularmente nas membranas dos glóbulos vermelhos. Visto que cerca de 1% dos glóbulos vermelhos em circulação é substituído a cada dia (lembando-se a concordância nesse caso se faz com a porcentagem), o corpo sempre tem uma quantidade significativa de Gb3 para decompor. Uma das principais enzimas lisossômicas envolvidas nesta decomposição é justamente a  $\alpha$ -Gal A, que se encontra deficiente ou ausente nos pacientes portadores da doença de Fabry. Como resultado, a Gb3 se acumula nos lisossomos de todo o organismo e prejudica a função de diversos órgãos importantes, incluindo os rins e o coração. Isso pode se tornar um problema relevante nas partes do corpo que dependem de pequenos vasos sanguíneos, uma vez que estes podem ser obstruídos pela Gb3 acumulada. As áreas mais afetadas pela oclusão de pequenos vasos sanguíneos são rins, coração, sistema nervoso e pele.

### **2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

#### **2.3.1. FABRAZYME® (BETAGALSIDASE)**

Fabricante: Genzyme

#### **Indicações terapêuticas**

Fabrazyme está indicado para a terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência da  $\alpha$ -galactosidase A).

Fabrazyme é indicado em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade.

Preço: R\$ 36.510,00/mês

#### **2.3.2. REPLAGAL® (ALFAGALSIDASE)**

REPLAGAL é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

Preço: R\$ 20.548,00/mês

#### 2.4. DISPONIBILIDADE NO SUS

Não.

### 3. RESULTADOS<sup>4</sup>

A terapia de reposição enzimática (TRE) consiste em administrar a enzima alfa-galactosidase A aos pacientes com diagnóstico de doença de Fabry.

Foram desenvolvidas duas formulações: agalsidase alfa (Replagal, produzido em células humanas através de engenharia genética) e agalsidase beta (Fabrazyme, produzida em células de ovário de hamster).

Os estudos disponíveis sugerem que TRE reduz a dor neuropática associada à doença, embora não esteja clara sua eficácia na gravidade, progressão ou outras manifestações da doença. A TRE reduz os depósitos tissulares de globotriaosilceramida (Gb3) no tecido endotelial do coração, pele, e na maioria dos tipos celulares renais.

TRE parece retardar o declínio da função renal com pacientes com acometimento renal moderado, mas parece ter menor benefício quando iniciada em pacientes com deterioração renal importante. São necessários maiores estudos para confirmar se o tratamento reduz o risco de acidente vascular, isquemia miocárdica e doença renal avançada ou morte.

Um estudo conduzido pelo National Institutes of Health (NIH) incluiu 26 pacientes randomizados para receber agalsidase alfa (Replagal) ou placebo (nenhum tratamento). Agalsidase alfa diminuiu significativamente os níveis de Gb3 no plasma e urina Gb3 e melhorou a dor neuropática. Não houve diferença significativa na função renal

Uma revisão sistemática realizada **por El Dib & Pastores, 2010 conclui não haver diferenças estatisticamente significativas entre betagalsidase e placebo nos testes cardiopulmonares, ou nos eventos cardíacos.** Comparada ao placebo, a betagalsidase foi eficaz em reduzir a concentração da GL-3 no plasma e nos tecidos (coração, rim e pele – células endoteliais), embora a significância clínica desse desfecho ainda não seja clara, pois os estudos não forneceram informações específicas com relação a eventos

clínicos ou sobrevivência. **Também não houve diferenças significativas entre placebo e betagalsidase nas taxas de morte.**

Houve um óbito de um total de 51 participantes em betagalsidase e nenhuma morte no grupo placebo (n = 31).

Em pacientes submetidos a transplante renal, todos os homens, e mulheres com grave acometimento da doença, a terapia com reposição enzimática pode retardar o acometimento do rim transplantado.

Embora não haja estudos comparando os dois tipos de enzimas disponíveis, os resultados obtidos com as duas apresentações foram semelhantes.

#### 4. CONCLUSÃO

- As evidências não confirmaram que o tratamento com reposição enzimática altera a sobrevida, o acometimento cardíaco ou a deterioração neurológica.
- As evidências comprovaram que o tratamento com reposição enzimática melhora a dor neuropática e a qualidade de vida.
- Em pacientes submetidos a transplante renal, principalmente mulheres com grave acometimento da doença, a terapia com reposição enzimática pode retardar o acometimento do rim transplantado.
- **As duas apresentações existentes no mercado apresentam resultados semelhantes.**

**FABRAZYME® (BETAGALSIDASE) VALOR ANUAL APROXIMADO: R\$432.000,00**

**REPLAGAL® (ALFAGALSIDASE) VALOR ANUAL APROXIMADO: R\$240.000,00**

#### 5. REFERÊNCIAS

1. Doença de Fabry . Acesso em: 16/12/2013.

Disponível em: <http://www.fabry.org.br/sobre-oque.php>

2.Fabrazyme bula.

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/000370/WC500020547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf)

3.Replagal bula

[http://www.shire.com.br/PDF/Replagal\\_Bula\\_Profissional.pdf](http://www.shire.com.br/PDF/Replagal_Bula_Profissional.pdf)

4.Mauer M., Kopp J.Treatment of Fabry disease. In: UpToDate. Acesso em:  
17/12/2013.

Disponível em:

www.uptodate.com