

Posicionamento GEDORAC em consulta pública da CONITEC

GEDORAC e o DCC se uniram ao COMDORA - Comissão de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia- e à Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica para a submissão de parecer favorável à incorporação das terapias de reposição enzimática para o tratamento da doença de Anderson Fabry em consulta pública promovida pela CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Esta comissão tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde - MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. No relatório nº 384 - Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, a CONITEC se posicionou de forma desfavorável a esta incorporação. Leia o documento na íntegra.

SCTIE/MS nº 76/2018 – Publicada em 17/12/2018

Revisão do Parecer da CONITEC

“Alfa-agalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry”

Documento científico elaborado pela Comissão de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia (COMDORA-SBN) e que tem como coassinatárias a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica e o Departamento de Cardiologia Clínica e do Grupo de Estudos em Doenças Raras Cardíacas (GEDORAC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Conclusão do Parecer: “O Plenário da CONITEC considerou que as melhores evidências científicas disponíveis são limitadas em número de pacientes incluídos e tempo de acompanhamento, e não demonstram benefício em desfechos clínicos importantes ou modificação do curso natural da doença. Soma-se a isso o grande impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS. Assim, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do medicamento alfa-agalsidase para pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-agalsidase para pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry.”

1. Baixo nível de evidência para o Tratamento da Doença de Fabry.

Acreditamos que a conclusão pela ausência de evidência no tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) para os pacientes com Doença de Fabry foi equivocada. Apesar de ser de conhecimento dos envolvidos em Pesquisa clínica, reforçamos que as evidências de desfechos de substituição, o número reduzido de pacientes e a comparação com grupo histórico devem ser levados em consideração na avaliação de evidências em Doenças Raras^{1,2}. No caso da Doença de Fabry, há estudos placebo controlados que demonstram a eficácia da TRE ^{3,4} e uma revisão sistemática da Cochrane, baseada em um compilado de estudos primários, que aponta a eficácia desta terapia ⁵. Desta forma, o entendimento da comissão da CONITEC sobre a incorporação da TRE deve levar em conta a melhor evidência em doenças Raras, a qual segundo reconhecido, em 2018, pelo FDA deve incluir estudos baseados em dados de vida real ⁶. O parecer da CONITEC não levou em consideração estudos de longo prazo devido ao seu desenho não randomizado, entretanto, estes estudos de vida real servem para validar os achados dos ensaios clínicos e avaliar os desfechos em longo prazo.

2. Heterogeneidade da Doença de Fabry

A doença de Fabry é heterogênea e o avanço do conhecimento nos permitiu entender que pacientes de fenótipo clássico não poderiam ser comparados com pacientes de fenótipo tardio ou mulheres por apresentar evoluções diferentes⁷. A recomendação de especialistas é que toda a evidência disponível deve ser levada em consideração⁷. Os estudos de registro de mais de 10 anos de pacientes tratados com TRE demonstraram, além da segurança, uma menor progressão da doença que o esperado pela história natural⁸⁻¹². Adicionalmente, pacientes tratados mais precocemente com TRE apresentaram estabilidade da doença^{13,14}. Estes fatos demonstram que o tratamento com TRE modificou a história natural da Doença de Fabry após sua aprovação para uso clínico a partir de 2001. Adicionalmente os mais de 20 anos de uso clínico da TRE permitiram a realização de estudos de coorte e de registro que demonstram, não somente em ensaios controlados, mas na prática clínica (vida real) a eficácia e segurança da TRE¹⁵. Notamos que a CONITEC não levou em conta estes importantes estudos mais recentes⁸⁻¹² que já incorporam a premissa de fenótipos diferentes em Fabry. Da mesma forma, como trata-se de uma doença de depósito o tratamento precoce oferece melhor resultado fato que somente recentemente pode ser documentado^{13,14}.

3. Avaliação da CONITEC em outras Doenças Lisossomais Raras

O entendimento da CONITEC recomendou a incorporação da alfa-glicosidase para o tratamento da Doença de Pompe. A doença de Pompe é uma doença lisossomal rara e, à semelhança da Doença de Fabry, existem poucos estudos placebo-controlados. Entretanto, a CONITEC considerou dados de vida real quando recomendou a incorporação da TRE para Pompe em 2019: “Dada a existência de menos de 5 ensaios clínicos randomizados (ECR) incluindo uma, outra ou ambas as formas da doença, foram avaliados também ensaios clínicos abertos prospectivos que avaliaram os desfechos de interesse e cujo tamanho amostral era igual ou superior a 5”¹⁶.

A doença de Gaucher é outra esfingolipidose com tratamento de reposição enzimática aprovada pela CONITEC¹⁷. De forma semelhante, a CONITEC recomendou a incorporação de TRE para o tratamento da mucopolissacaridose após reavaliação de seu parecer inicial desfavorável¹⁸.

Mediante a aprovação pela CONITEC da TRE para as doenças de depósito lisossômico (Pompe, Gaucher e Mucopolissacaridose IV e VI) levando em conta dados de vida real solicitamos que o mesmo tratamento seja considerado para a Doença de Fabry. Trata-se de outra doença lisossômica rara com terapia de reposição enzimática disponível e abundância de estudos clínicos de vida real^{8-10,13} que não foram considerados no parecer inicial. Solicitamos que seja dada uma justificativa para o tratamento diferente imposto para a Doença de Fabry. Salientamos que as duas apresentações de TRE têm registros válidos na ANVISA: alfa-galsidase (registro número 169790002) validade 07/2029 e beta-galsidase (registro número: 183260331) validade 04/2030.

4. Avaliação de outras agências de Tecnologia em Saúde

Algumas agências de avaliação de tecnologia em Saúde concluíram pela não incorporação da TRE para Fabry, como a agência canadense em 2004¹⁹. Entretanto, há o fornecimento de TRE no Canadá através de uma associação (CFDI) que uniu indústria, governo e profissionais de saúde para garantir o fornecimento da medicação²⁰. Diferente do que foi apresentado no relatório da CONITEC, as agências de tecnologia em saúde do Reino Unido (NICE) e da Austrália ainda não analisaram o mérito da incorporação. Entretanto, estes dois países (Reino Unido e Austrália) fornecem a TRE no sistema público de saúde^{21,22} reconhecendo assim os benefícios da terapia específica. A Austrália tem o Programa chamado “Life Saving Drugs Program” que fornece terapia para 10 doenças raras, incluindo Fabry²³. A NICE avaliou

outra tecnologia para Fabry (migalastat) e aprovou sua incorporação comparando a TRE que foi considerada o tratamento padrão²⁴.

5. Análise econômica

Observamos que a análise orçamentária não incorpora a redução de custos de 30 a 50% com a incorporação e não faz um cálculo dos valores gastos com estes pacientes quando não tratados, ou seja, a análise de custo efetividade. Deve-se enfatizar que, atualmente, os valores gastos com a incorporação seriam menores que os valores já gastos com a judicialização. A incorporação da TRE seguindo protocolos clínicos traria mais segurança e previsibilidade para o SUS e melhor acesso a terapia para pacientes e profissionais de saúde. Não fornecer, portanto, a TRE no Sistema Público de Saúde Brasileiro seria privar o acesso a esta importante terapia de uma parcela da população possivelmente de menor renda e escolaridade que não podem arcar com a os custos da judicialização.

Resumo das propostas

- Reavaliar as evidências de Fabry à semelhança das outras doenças de Depósito Lisossômico (Pompe, Gaucher e mucopolissacaridose) e, neste contexto avaliar, as evidências incluindo Dados de Vida Real.
- Grande parte do volume do conhecimento de Fabry foi construído após os ensaios clínicos placebo controlados. Este conhecimento incluiu a heterogeneidade do Fenótipo e o tratamento precoce. Nenhuma destas evidências foi considerada pelo revisor da CONITEC.
- Solicitamos à CONITEC uma justificativa para que a doença de Fabry tenha tido tratamento diferente das outras doenças de Depósito Lisossômico.
- Propor a incorporação da TRE para Fabry a exemplo de outros grandes serviços Públicos de Saúde que fornecem a terapia, como o Reino Unido e a Austrália.
- A não incorporação não impede que seja mantido o acesso por via de judicialização. Pela judicialização, não há protocolos de indicação e ausência de previsões de gastos. Nos preocupa que o acesso por judicialização não seja uniforme por todas as classes sociais.
- A resposta a TRE comprovadamente é superior quanto mais precoce for instituída. Portanto, o estabelecimento de protocolos de indicação de início, término ou de contra-indicação da TRE

e monitoramento da resposta serão de grande valia no caso de incorporação. O COMDORA-SBN fica a disposição para auxiliar na confecção destes protocolos.

Referências

1. Document F guidance. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry.
2. S D. Evidence-Based Medicine and Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:207-220.
3. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE BR. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. - PubMed - NCBI. *JAMA.* Published 2001. Accessed March 1, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386930>
4. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16. doi:10.1056/NEJM200107053450102
5. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P BF. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD006663.
6. Wu J, Wang C, Toh S, Pisa FE, Bauer L. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States—Current status and future directions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;(December 2018):1-6. doi:10.1002/pds.4962
7. Elliott PM, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Wanner C FB. Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence. *Eur J Med Genet.* 2019;62(10):103702.
8. Kampmann C1, Perrin A2 BM. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:125.
9. Sandro Feriozzi, Joan Torras, Markus Cybulla, Kathy Nicholls, Gere Sunder-Plassmann MW. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):60-69.
10. Ramaswami U, Beck M, Hughes D et al. Renal Outcomes With Long- Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy: A 10- Year Fabry Outcome Survey (FOS) Analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3705-3715.
11. Ortiz A, Abiose A BD. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016;7(495-502).
12. Hopkin RJ, Cabrera G CJ. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy:

Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2016;119:151-159.

13. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB et al. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2149-2158.
14. Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M MLA. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2013;83(5):432-438.
15. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* Published online 2018:jmedgenet-2017-104863. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104863
16. Relatório CONDORA para incorporação alfa-glicosidase para Pompe.
17. Relatório CONITEC Gaucher.
18. Relatório CONITEC mucopolissacaridose.
19. Embrett M MN. Qualitative evaluation of the Canadian Fabry Disease Initiative. *Can Pharm J.* 2012;145(5):136-142.
20. Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI). <https://www.fabrycanada.com/canadian-fabry-disease-initiative/>.
21. Lysosomal Storage Disease Service.
22. Life Saving Drug Program: Fabry Disease. Published 2019. [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E959F2C329B6255ACA258308001F0EE1/\\$File/LSDP-Fabry-Review-protocol-Final-26.04.19.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E959F2C329B6255ACA258308001F0EE1/$File/LSDP-Fabry-Review-protocol-Final-26.04.19.pdf)
23. Life Saving Drugs Program.
24. NICE Migalastat. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/chapter/1-Recommendations>.