

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE ENVOLVENDO DOENÇAS
RARAS E TRATAMENTOS INOVADORES: DOENÇA DE FABRY E TERAPIA DE
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA.**

ALUNA: MÔNICA VINHAS DE SOUZA

ORIENTADORA: PROF. DRA. IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

TESE DE DOUTORADO

JUNHO 2013

MÔNICA VINHAS DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE ENVOLVENDO DOENÇAS
RARAS E TRATAMENTOS INOVADORES: DOENÇA DE FABRY E TERAPIA DE
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA.**

**Tese apresentada para obtenção do grau de Doutor.
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande
do Sul (UFRGS)**

ORIENTADORA PROFA. DRA. IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

PORTO ALEGRE

ANO 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Vinhas de Souza, Mônica
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE ENVOLVENDO
DOENÇAS RARAS E TRATAMENTOS INOVADORES: DOENÇA DE
FABRY E TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA. / Mônica
Vinhas de Souza. -- 2013.
216 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Avaliação de tecnologias de saúde. 2. Doenças
raras. 3. Doença de Fabry. 4. Tratamento. 5.
Medicamentos. I. Doederlein Schwartz, Ida Vanessa,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Na seara de genética, entre o herdado e o adquirido tento me manter em equilíbrio. Dedico este trabalho, com um amor igualmente imenso, à minha parte 'herdada', minha mãezona, meu pai e meus irmãos Marco e Lúcio e à minha parte 'adquirida', Leo meu marido, Paulo Henrique meu amigo-irmão e meus filhos peludos.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço de forma especial à Ida, minha orientadora e amiga de tanto tempo, que me permitiu procurar com liberdade as respostas para as muitas perguntas advindas deste trabalho e corajosamente me ofereceu independência, na medida certa. Um exemplo de profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo a meus pais, por me darem a oportunidade de participar da vida, esta hospedaria curiosa ("esta vida é uma estranha hospedaria/ de onde se parte quase sempre às tontas/ pois nunca as nossas malas estão prontas/ e a nossa conta nunca está em dia." Mario Quintana). A minha amada mãe, Sônia, minha viga mestra, dona de uma força imensa, sendo ao mesmo a pessoa mais doce e bondosa que conheci. Ao meu querido pai, Rômulo pela hombridade diante da vida e pela visão de que para crescer é preciso ter mais perguntas e menos certezas.

Ao Leo, sempre ao meu lado (de près ou de loin) me fazendo rir nos momentos mais improváveis e participando de tantas andanças sem mapas. Agradeço a sorte de dividir a vida com alguém que não tem medo de 'uma certa' desarrumação, já que como disse Drummond "a conquista da liberdade é algo que faz tanta poeira, que por medo da bagunça, preferimos, normalmente, optar pela arrumação".

A Marco, meu muito amado irmão 'gêmeo'. Um lado de minha alma, aquele que vê muito além do óbvio. A quem sempre admirei por sua inteligência aguda e detalhada, combinada uma generosidade extremada. A personificação do que disse Henry James: "Há três coisas importantes na vida humana. A primeira é ser boa pessoa; a segunda é ser boa pessoa; a terceira é ser boa pessoa".

A Lúcio, meu muy querido irmão, que me ajudou muito no crescimento profissional. Um exemplo de solidez intelectual e determinação inquebrantável ("Energia e persistência conquistam tudo", Benjamin Franklin); e, uma lembrança de que a vida, para ser plena, deve ser bem maior do que o trabalho apenas.

A Paulo Henrique, meu amigo há mais de trinta anos (!), um irmão que a vida me presenteou. Sempre em meu coração, mesmo que longe dos meus olhos, me lembrando sempre que, a vida tem mais mistérios do que apenas aqueles de Clarice.

A meus filhotes tão amados, meu descanso e meu despertar diário— "até que você tenha amado um animal, parte da sua alma permanecerá adormecida", Anatole France.

A todos estes que próximos a mim, sobreviveram junto comigo aos dias de estresse, cansaço, desatenção e 'quase-psicose'. Às muitas mãos que Marco e Leo me deram!!

À grande amiga Yelena Kalyuzhnova, professora de Economia da School of Economics da Universidade de Reading, que me possibilitou um período de aprendizado na Inglaterra, e que, junto com sua família (Andrey e Maximilliam), generosamente me abriu as portas de seu coração e de sua casa.

Aos meus bons e queridos amigos, dos dois lados do oceano Atlântico e que em momentos variados estavam 'lá' para mim e para os meus: Tina, Paty, Yolanda, Rô, Mada, Fafis, Thiane, Bá, Cris, Lello, Cristiano, Pedroca e Sahid.

Ao Dr. Scott Grosse, Senior Health Economist do CDC por suas palavras encorajadoras e seu apoio ao meu trabalho presente e futuro.

Ao professor Sérgio Pinto Ribeiro a quem muito agradeço sempre por sua correção, simplicidade e gentileza. Obrigada.

À professora Maria Beatriz Ferreira pela amizade carinhosa e franca. Ao professor Marino Bianchin que conheci quando eu ainda engatinhava na medicina e que me deu uma ajudinha neste doutorado. Ao professor Sérgio Menna Barreto, por ter me apoiado quando precisei. Ao Paulinho por lembrar sempre da ética.

E a todos aqueles que me auxiliaram, de uma forma ou de outra, em momentos dos mais diversos, mesmo sem o saber. Finalmente aos que colocaram obstáculos em meu caminho, fortalecendo assim minha vontade e determinação. E que ainda me fizeram lembrar o admirável José Lutzenberger "Por que nado contra a corrente? Porque é a única forma de chegar às nascentes."

EPIGRAFE

“The true sign of intelligence is not knowledge but imagination”.

Albert Einstein

RESUMO

INTRODUÇÃO

As doenças raras são epidemiologicamente caracterizadas por ocorrerem entre 0,65-1:1.000 indivíduos. Houve importante incremento no surgimento de tratamentos específicos para muitas destas condições a partir da publicação de legislações específicas em diferentes países (sendo o pioneiro em 1983 nos EUA o chamado 'Orphan Drug Act').

Dentre as doenças que dispõem atualmente de tratamento específico está a Doença de Fabry, uma doença genética classificada erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas e caracterizada pelo acúmulo de glicosfingolipídios no endotélio vascular, o que ocasiona problemas renais, cardiovasculares e neurológicos. Os problemas renais e cardiovasculares são os responsáveis pela maior morbi-mortalidade entre os portadores da doença. Esta ocorre em homens e mulheres, com manifestações heterogêneas entre indivíduos e diferentes gêneros.

O tratamento específico da doença é através da chamada Terapia de Reposição Enzimática (TRE) havendo duas opções existentes: a agalsidase alfa e a agalsidase beta. Não há, porém, consenso sobre os resultados da TRE sobre desfechos clínicos relevantes. O alto custo associado a esta terapêutica (cerca de 200 mil dólares/ano/por paciente adulto) é o que dificulta o acesso dos pacientes à mesma.

Uma das formas de racionalizar a incorporação de tecnologias novas na área de saúde, que se caracteriza em empreender uma avaliação objetiva de benefícios e custos associados é a chamada Avaliação de Tecnologias de

Saúde. Este conjunto de métodos é cada vez mais empregado para auxiliar ou nortear decisões na área de saúde. Existem, no entanto, dificuldades associadas ao seu emprego no campo das doenças raras.

Nossa proposta consiste em tendo como modelo a Doença de Fabry, obter um panorama da situação no Brasil ao acesso a tratamentos de alto custo para doenças raras, e, analisar a aplicabilidade dos princípios da avaliação de tecnologias de saúde no campo das doenças raras, tentando por fim colaborar no aprimoramento do processo de acessibilidade a estes tratamentos.

OBJETIVOS

Objetivo geral: Avaliar o acesso no Brasil a tratamentos de doenças raras e a aplicabilidade da avaliação de tecnologias em saúde no contexto específico destas.

Objetivos específicos: 1) Caracterizar as políticas existentes no Brasil em relação ao acesso de medicamentos para doenças raras e avaliar as formas empregadas para este acesso. 2) Colaborar no aprimoramento do processo de incorporação destes tratamentos (de alto custo) no segmento das doenças raras, através da aplicação de princípios de 'avaliação de tecnologias em saúde', usando como exemplo a Doença de Fabry. 3) Identificar e propor possíveis estratégias que possam colaborar para uma acessibilidade adequada e justa a tratamentos clinicamente efetivos no campo das doenças raras.

MÉTODOS

1) Foi realizada uma revisão da literatura caracterizando as políticas brasileiras na área de medicamentos e avaliando as formas de acesso utilizadas pelos pacientes; 2) Uma segunda revisão, de caráter sistemático, sobre os efeitos da TRE na DF, focada nos efeitos sobre a nefropatia e a cardiopatia

(sistemas cujo comprometimento em pacientes com DF causa maior morbi-mortalidade) da doença foi feita. Baseado nos dados obtidos elaborou-se um modelo probabilístico (markoviano) para avaliar o efeito da TRE sobre a nefropatia da DF seguido de avaliação do custo-efetividade. A partir de uma análise destes resultados e da literatura, foram identificados os aspectos que mais influenciariam a acessibilidade ao tratamento, seguida da elaboração de propostas para auxiliar a incorporação e a acessibilidade a estes tratamentos.

RESULTADOS

1) A política de assistência farmacêutica brasileira atual é baseada em elencos de medicamentos divididos em atenção básica e do 'componente especializado'. Não existe uma política específica direcionada aos tratamentos (de alto custo) dos portadores de doenças raras. 2) A revisão empreendida mostrou que dentre os dois sistemas avaliados de forma particular (pela morbi-mortalidade associada) havia mais dados quer sobre história natural, quer sobre efeitos da TRE em relação à nefropatia, tendo sido esta escolhida então como foco da modelagem. O modelo construído foi capaz de identificar um subgrupo de pacientes com DF que quando tratado com TRE tem redução significativa (diferença absoluta de 10%) na probabilidade de ter progressão da nefropatia (evoluir a estágio dialítico). Apesar dos benefícios observados a análise mostrou ser esta opção não custo-efetiva no contexto existente (custo é superior ao limite preconizado pela OMS de ≤ 3 vezes o PIB *per capita* do Brasil). 3) A acessibilidade é ainda um obstáculo ao uso destes medicamentos. O custo é o limitante central da acessibilidade aos tratamentos específicos destas patologias. Atuar em aspectos associados a este e às políticas vigentes seriam formas de tentar mudar este cenário.

CONCLUSÕES

1) Não há em nosso país políticas que sistematizem o processo de incorporação de tratamentos (de alto custo) para doenças raras. O acesso a estes é disperso, no caso da DF não existe disponibilidade da terapia de reposição enzimática via SUS. 2) A revisão sobre o efeito da TRE na nefropatia mostrou resultados muito heterogêneos. Foi possível, no entanto, elaborar um modelo avaliando TRE na nefropatia da DM, o qual é o primeiro conhecido utilizando este desfecho específico e elaborado dentro contexto brasileiro. Apesar de identificado um subgrupo de pacientes que poderia beneficiar-se significativamente com o tratamento específico a estratégia não foi custo-efetiva para este desfecho. Os custos associados foram o limitante central. Novas opções em termos de efetivação da incorporação destas tecnologias devem ser consideradas.

PALAVRAS-CHAVE

agalsidase, agalsidase alfa, agalsidase beta, avaliação econômica, avaliação de tecnologias de saúde (ATS), Doença de Fabry, doenças raras, doenças órfãs, medicamentos órfãos, terapia de reposição enzimática (TRE).

ABSTRACT**BACKGROUND.**

According to the WHO definition rare diseases occur between 0.65-1/1,000 individuals. The U.S. 'Orphan Drug Act' in 1983', the first legislation with incentives for the development of therapies for rare diseases had an impact on the development of treatments for these diseases. Fabry Disease (FD) is a rare genetic disease characterized by accumulation of glycosphingolipids in vascular endothelium leading to systemic dysfunction (renal, cardiovascular, and neurologic disease). This disease has specific treatment available, with two options of recombinant enzymes (alfa or betagalactosidase) for enzyme replacement therapy (ERT). There are few controlled trials evaluating their effects, indicating some improvements in neuropathic pain, in heart abnormalities and in globotriaosylceramide (GL-3) levels. Nevertheless most of the clinical benefits of ERT are still unclear. Another aspect is the high cost associated with this treatment which makes it not easily accessible.

OBJECTIVES:

General Objective: Evaluate access to rare disease treatments in Brazil and the applicability of health technology assessment (HTA) in the context of these diseases.

Specific objectives: 1) Evaluate the Brazilian governmental policies for rare diseases treatment and how the access to the treatments is actually done. 2) Evaluate the applicability of health technology assessment (HTA) in the context of rare diseases,

using the example of Fabry disease. 3) Identify and propose strategies that could contribute to a fair access to clinically effective treatments for of rare diseases.

METHODS:

An extensive literature review about the Brazilian policies in the area was performed. In the sequence a systematic review about the subject ERT and FD was conducted. After this, a model estimating the likelihood of nephropathy progression with or without ERT was built, followed by a cost-effectiveness analysis. Another literature review focused in the identification of obstacles to accessibility and possible strategies to overcome them was conducted.

RESULTS:

1) There is no specific policy in Brazil regarding high cost drugs for the treatment of rare diseases. 2) ERT appears to slow the progression of nephropathy in the —only proteinuria subgroup '. However the cost associated is very high making this option not cost-effective. 3) The accessibility to innovative treatments for rare diseases is not adequate and the high cost of these therapies is a major obstacle to change this scenario.

CONCLUSION:

There are no policies in Brazil to systematize the access to the specific (high cost) treatments for rare diseases. The model evaluating TRE in FD nephropathy was able to identify benefits for a subgroup of patients. It was the first known model using this specific outcome and built focusing the Brazilian context. However the ERT strategy

was not cost-effective for this outcome. The costs associated with these therapies are very high and an important limiting factor to the access. the central. New options should be considered to offer adequate access to the (effective) therapies.

KEY WORDS:

agalsidase, alfagalsidase, betagalsidase, economic evaluation Enzyme replacement therapy (ERT), Fabry disease, health technology assessment (HTA), orphan diseases, orphan drugs, rare diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Progressão da Doença de Fabry (DF)— lesões em órgãos-alvo ou sistemas..... 32

Figura 2. Sobrevida (comparada) dos Pacientes Nefropatas em Diálise com Doença de Fabry, com Diabetes (DM) e sem diabetes..... 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para Doenças Lisossômicas existentes no mercado	26
Tabela 2. Características das enzimas recombinantes disponíveis para terapia de reposição enzimática (TRE) na Doença de Fabry.....	27
Tabela3. Características dos Ensaio s Clínicos Randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, avaliando a terapia de reposição enzimática (TRE) na Doença de Fabry.....	39
Tabela 4. Estágios de Doença Renal Crônica (ou Insuficiência Renal Crônica-IRC).....	43
Tabela 5. Custo da Enzima para Terapia de Reposição Enzimática (TRE) de acordo com o produto utilizado	61
Tabela 6. Estudos sobre efeitos terapia de reposição enzimática (TRE) na nefropatia da Doença de Fabry e seus principais resultados.	62

ICC- insuficiência cardíaca congestiva.

IC95%- intervalo de confiança de 95%.

IECA- inibidores da enzima conversora da angiotensina.

IAM- infarto agudo do miocárdio.

IRC- insuficiência renal crônica.

LREIM-HCPA- laboratório de erros inatos do metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MBE- Medicina baseada em evidências.

MS- Ministério da Saúde.

NHS- National Health Service.

NICE- National Institute for Health and Clinical Excellence

NIH-National Institutes of Health.

OMS- Organização Mundial de Saúde.

PA ou TA- pressão arterial.

PAD ou TAD- pressão arterial diastólica.

PAS ou TAS- pressão arterial sistólica.

PET- tomografia de emissão de pósitrons (pósitron emission tomography).

QoL- qualidade de vida

QALY- Quality-adjusted life-year

RN- recém-nascido.

RNM- ressonância nuclear magnética.

TFG- taxa de filtração glomerular.

TFGe- taxa de filtração glomerular estimada.

TRE- terapia de reposição enzimática.

UE - União Européia.

USRDS- United States Renal Data System.

VE- ventrículo esquerdo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	09
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1. DOENÇA DE FABRY- BREVE HISTÓRICO E FISIOPATOLOGIA	28
2.2. DOENÇA DE FABRY— HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	30
2.3. NEFROPATIA NA DOENÇA DE FABRY.....	40
2.4. TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE FABRY.....	49
3. POLÍTICAS BRASILEIRAS NA ÁREA DE MEDICAMENTOS	63
4. MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS	68
4.1. DOENÇAS RARAS E ACESSIBILIDADE AO TRATAMENTO (DE ALTO CUSTO) NO BRASIL	71
5. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM DOENÇAS RARAS.	73
5.1. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	74
5.2. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS.....	76
6. JUSTIFICATIVA.....	78
7. OBJETIVOS.....	79

	22
8. REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	80
9. ARTIGOS	98
9.1. ARTIGO 1 (PUBLICADO).....	99
9.2. ARTIGO 2 (SUBMETIDO).....	130
10. CONCLUSÕES.....	155
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	158
12. ANEXOS.....	162
12.1. ANEXO 1- ESTUDOS PUBLICADOS NA LINHA DE PESQUISA— AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS COM A PARTICIPAÇÃO DA AUTORA DA TESE.....	163
12.1.1. ARTIGO 1.....	164
12.1.2. ARTIGO 2.....	191
12.2. ANEXO 2 - PREMIAÇÃO DE TRABALHO APRESENTADO ADVINDO DA TESE	215

1. INTRODUÇÃO

As doenças denominadas de 'raras', de uma forma geral, são epidemiologicamente caracterizadas por ocorrerem entre 0,65-1:1.000 indivíduos. As doenças raras podem ser classificadas como metabólicas, infecciosas, onco-hematológicas, imunes, genéticas, endocrinológicas. Calcula-se que há de 6 a 8 mil doenças assim classificadas [1]. Uma estimativa europeia indica que entre 6-8% de toda a população mundial é portadora de uma doença rara [1] e cerca de 80% das doenças assim categorizadas são doenças genéticas.

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um grupo de doenças genéticas nas quais existe um defeito enzimático capaz de acarretar a interrupção de uma via metabólica, ocasionando assim alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo. A maioria destas doenças é de herança autossômica recessiva. Em conjunto há cerca de 500 EIM descritos (até o momento), e, se individualmente estas são doenças raras, o conjunto de EIM atinge 1:1.000 nascidos vivos [3]

Um subgrupo dos EIM compreende as chamadas doenças lisossômicas (DL). O termo DL foi introduzido por Hers (1965) [4] ao explicar a patogênese da doença de Pompe (glicogenose tipo II), DL causada pela atividade deficiente da enzima α -1,4-glicosidase. As DL são um grupo de erros inatos do metabolismo que engloba aproximadamente 50 doenças diversas [3] e que têm uma incidência conjunta estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos [5,6]. As DL podem ser classificadas, conforme o tipo de substrato acumulado em esfingolipidoses, mucopolissacaridoses, glicoproteinoses, doenças do armazenamento do glicogênio e outras DL [7, 8].

Ao contrário da maioria das doenças genéticas, muitos EIM são tratáveis através de opções terapêuticas específicas. As estratégias atuais de tratamento das doenças

lisossômicas [9] envolvem transplante de células hematopoiéticas (TMO), transplante de órgãos alvo lesionados (em especial transplante renal), terapia de reposição enzimática (TRE), inibição de síntese de substratos (evitando o acúmulo destes e\ou dos seus subprodutos) e remoção/depleção de substratos acumulados. O uso de chaperonas, terapia celular e terapia gênica e são ainda experimentais. Porém todas estas opções têm suas limitações. Em termos de TRE, até o momento este subtipo de terapia é uma opção aprovada e disponível para seis doenças lisossômicas: Doença de Gaucher, Doença de Fabry (DF), MPS I, MPS II, MPS VI e Doença de Pompe (Tabela 1), há, porém, outras medicações para reposição enzimática em fase de investigação para outras doenças [10]. Uma limitação particular da TRE é que a reposição enzimática se dá, geralmente, por via sistêmica, o que nem sempre garante níveis adequados da enzima em todos os sítios, como, por exemplo, o sistema nervoso central (SNC). Esta tem ainda um problema comum a todas as modalidades terapêuticas existentes para este grupo de doenças raras, que é a escassez de ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando estes tratamentos.

Dentre as chamadas doenças lisossômicas se encontra a DF, uma esfingolipidose, de herança ligada ao X, na qual os pacientes apresentam atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A)— EC 3.2.1.22. Esta doença é a segunda glicosfingolipidose mais comum, estando após apenas da Doença de Gaucher [11]. Por ser uma doença de herança ligada ao X, classicamente se acreditava que apenas pacientes do sexo masculino a apresentavam, e que as mulheres seriam apenas carreadoras do gene mutante, modernamente sabe-se que ambos os sexos têm manifestações da DF. Em termos de tratamento, a DF (Tabela 2) conta com duas enzimas recombinantes para TRE: a agalsidase alfa e a agalsidase beta, ambas licenciadas no Brasil (e na maior parte do mundo). Ambas são medicamentos de alto custo, e um ano de tratamento para um indivíduo adulto de cerca de 70 kg, teria um custo

mínimo de 400 mil reais (cerca de \$200,000 por ano).

Mundialmente o surgimento de tratamentos específicos para várias doenças raras ganhou impulso entre as décadas de 1980-1990, após a publicação nos EUA do chamado 'Orphan Drug Act'(1983) Na seqüência deste, outros países também elaboraram leis e políticas específicas incentivando a pesquisa e o desenvolvimento de tratamentos para doenças raras. Trinta anos após a lei americana, o cenário atual pode ser considerado de progresso em número de doenças com algum tratamento específico, por outro lado, o custo associado a estes produtos é muito elevado. Com isso o foco passou a ser a acessibilidade ao tratamento e sustentabilidade do sistema de saúde frente a despesas potencialmente elevadas. O Brasil, não possui até o momento uma política especificamente voltada para estes tipos de tratamentos [1,2].

A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) é um instrumento de grande valor quando se considera a inclusão de tecnologias na área de diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de uma condição ou patologia. Por ser baseada em aspectos técnicos e modelos matemático-probabilísticos, sua aplicação permite a quantificação de benefícios e custos em diferentes cenários. Há, no entanto, dificuldades quando se considera sua aplicação no campo das doenças raras.

Nossa proposta consiste em avaliar a situação no Brasil do acesso a tratamentos de alto custo para doenças raras (tendo como modelo a Doença de Fabry), construir um modelo de ATS voltado para desfechos clinicamente relevantes, que seja aplicável e válido no contexto desta patologia e por fim, tentar identificar aspectos que possam aprimorar o processo de acessibilidade a este tipo de medicamento. Objetiva-se colaborar no esforço para que as decisões de incorporação (ou não) de tecnologias inovadoras (e de alto custo) no segmento das doenças raras façam-se através de avaliações técnicas, adequadamente embasadas, replicáveis e que considerem aspectos como uso e racionalização dos recursos existentes no sistema de saúde.

Tabela 1- Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para Doenças Lisossômicas existentes no mercado.

Doença	Enzima Deficiente	Enzima recombinante	Fabricante	Dose	Aprovação na ANVISA	Aprovação no FDA	Aprovação na EMA	Parte do Componente Especializado do MS
Gaucher	Beta Glicosidase	Imiglucerase	Genzyme Corporation/ Sanofi	10-60U/kg a cada 15 dias	Sim	Sim	Sim	Sim
Gaucher	Beta Glicosidase	Taliglucerase alfa	Protalix/ Pfizer	30-60U/kg a cada 15 dias	Sim	Sim	Sim	Sim
Gaucher	Beta Glicosidase	Alfavelaglucerase	Shire Pharmaceuticals	60U/kg a cada 15 dias	Sim	Sim	Sim	Sim
Fabry	Alfa Galsidase	Agalsidase Alfa	Shire Human Genetics	0,2mg/kg a cada 15 dias	Sim	Não	Sim	Não
Fabry	Alfa Galsidase	Agalsidase Beta	Genzyme Corporation/ Sanofi	1mg/kg a cada 15 dias	Sim	Sim	Sim	Não
MPS I	Alfa Iduronidase	Laronidase	Genzyme Corporation/ Sanofi	0,58mg/ kg semanal	Sim	Sim	Sim	Não
MPS II	Iduronato Sulfatase	Idulsulfase	Shire Pharmaceuticals	0,5mg/kg a cada semana	Sim	Sim	Sim	Não
MPS VI	N-acetil-galactosamina-4-sulfatase	Galsulfase	Biomarin Pharmaceutical Company	1ml/kg a cada semana	Sim	Sim	Sim	Não
Pompe	Maltase ácida	Alglucosidase Alfa	Genzyme Corporation/ Sanofi	20mg/kg a cada 15 dias	Sim	Sim	Sim	Não

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. MS- Ministério da Saúde. FDA- Food and Drug Administration. EMA- European Medicines Agency. [Adaptado de Vinhas de Souza et al. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2010; 15 (S3): 3443-54].

Tabela 2- Características das enzimas recombinantes disponíveis para terapia de reposição enzimática (TRE) na Doença de Fabry.

Forma da Enzima	Nome comercial	Fabricante	Características da Produção	Apresentações disponíveis no Brasil	Dose recomendada	Local e ano do 1º licenciamento	Ano de licenciamento no Brasil
Agalsidase alfa	Replagal	Shire Pharmaceuticals, UK.	Enzima recombinante produzida a partir de células humanas.	ampola 1mg/ml, com 3,5 ml	0,2mg/kg a cada 15 dias	UE, 2001 ^a	2006
Agalsidase beta	Fabrazyme	Genzyme Corporation/Sanofi, USA.	Enzima recombinante produzida a partir de células CHO.	solução reconstituída 35mg/20ml; solução reconstituída 5mg/1ml.	1mg/kg a cada 15 dias	UE e EUA, 2001 ^b	2009

^a http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

^b http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human_med_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

2. REVISÃO DA LITERATURA

Os resultados obtidos na revisão da literatura são aqui apresentados em subtópicos (por assunto).

2.1. DOENÇA DE FABRY- BREVE HISTÓRICO E FISIOPATOLOGIA.

Dois médicos: William Anderson do Hospital Saint Thomas de Londres e Johannes Fabry da Universidade de Bonn, descreveram independentemente em 1898, dois diferentes pacientes vistos no ano anterior por cada um deles. Estes pacientes tinham lesões de pele características da DF, lesões maculopapulares rosa - avermelhadas, difusamente distribuídas no corpo. Os artigos publicados foram respectivamente: "A case of 'angiokeratoma'" e "Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis". À época a doença foi chamada de angioqueratoma difuso ("angiokeratoma corporis diffusum") e acreditava-se que seria uma patologia primariamente dermatológica.

Por volta de 1900 já se observou que os pacientes portadores da doença além de alterações dermatológicas descritas, tinham uma sobrevida reduzida em relação à média dos demais indivíduos [3]. As alterações em outros sistemas e órgãos foram sendo progressivamente descritas ao longo do século 20, na década de 1960 a DF já era então considerada uma lipidose hereditária, de herança ligada ao X. Em 1963 Charles Sweeley e Bernard Klionsky demonstraram o acúmulo de um lipídio no tecido renal de um paciente com sintomas clássicos da DF, o isolaram e o caracterizaram como um glicolipídio (ceramidetrihexosidase). No ano de 1967 uma equipe de pesquisadores do National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos, liderada por Roscoe Brady, identificou o defeito enzimático da DF e enzima associada foi chamada então de ceramidetrihexosidase. Posteriormente a enzima foi definida como uma enzima lisossômica e rebatizada α -galactosidase A (α GAL-A)—[EC 3.2.1.22].

O gene da α GAL-A encontra-se no braço curto do cromossomo X (Xq22..1) e contém 7 éxons. Mais de 600 mutações no gene para α GAL-A foram descritas neste gene, estas incluem mutações de ponto, rearranjos curtos ('short length'), mutações de sítio de corte ('splice-site') e deleções [16,17]. A deficiência da α GAL-A leva ao acúmulo de glicosfingolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo. O grau de deficiência enzimática não é uniforme em todos os pacientes com DF e o tipo de mutação existente parece estar relacionada ao grau de disfunção da enzima [3].

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. Assim os níveis intracelulares da enzima α GAL-A necessários para que cada célula 'evite' o acúmulo de GL-3 diferem de acordo com o tipo e quantidade de substrato (glicosfingolipídios) processado por cada subtipo celular. O GL-3 acumula em especial nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo.

A maioria dos autores considera que o próprio GL-3 teria um efeito tóxico sobre as células, levando-as à disfunção e progressivamente a danos irreversíveis. Há, no entanto, um estudo recente *in vivo* encontrou uma correlação entre os níveis urinários de GL-3 e níveis plasmáticos de interleucina 6 (IL-6), uma citocina inflamatória, o que sugere a existência de um componente pró-inflamatório na fisiopatologia desta doença [18].

2.2. DOENÇA DE FABRY— HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.

A incidência mundial, estimada, da DF em RNs do sexo masculino é de 1 em 4.600 a 117.000 [12,13,14]. Não existem informações precisas sobre a incidência da DF no Brasil. No ano de 2013, estudo publicado por Martins et al [15] a partir de dados 'Fabry Registry' indicou 136 casos brasileiros incluídos no referido registro. O ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) tem 51 pacientes com DF em acompanhamento no presente momento [Vairo, F— comunicação pessoal]. O laboratório de erros inatos do metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA) é o laboratório de referência no Brasil para os EIM, incluindo-se a realização do diagnóstico da DF.

Na forma clássica da doença (a mais freqüente), 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 [3].

A manifestação mais comum e mais característica 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 [19]. Outros achados comuns são os angioqueratomas; córnea verticilada; hipo ou anidrose; intolerância ao calor, ao frio e ao exercício; proteinúria leve e problemas gastrointestinais [13,20]. Pode ainda haver alterações do trato gastrointestinal, auditivas, vestibulares e oftalmológicas. Ao contrário da maioria das DL, que se apresentam clinicamente no início da infância, a doença de Fabry é uma doença que se manifesta inicialmente entre o final da infância/início da adolescência e os primeiros anos da juventude [3].

O acúmulo de GL-3 no endotélio vascular leva ao desenvolvimento de

manifestações cardíacas, cerebrovasculares, renais e à morte precoce. 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 [12]. A doença cerebrovascular apresenta-se como lesões na substância branca, paresias, vertigem, acidente vascular encefálico (AVE) precoce e ataques isquêmicos transitórios (AITs). O envolvimento dos podócitos nos glomérulos renais leva a proteinúria e hematúria, geralmente detectadas na adolescência. O comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem freqüentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves [3]. Por sua vez, a disfunção renal progressiva leva à necessidade de diálise e transplante. A doença renal e a doença cardiovascular são as principais causas de morbi-mortalidade entre os pacientes com DF [12,13]. Não se sabe ao certo o tempo necessário para o desenvolvimento dos sintomas e das lesões nos órgão alvo (figura 1).

Em 2009, um estudo observacional avaliou a expectativa de vida daqueles com DF [23]. Entre os homens com DF a expectativa média de vida foi de 58,2 anos versus 74,7 anos da população masculina geral dos EUA; em mulheres com DF a expectativa média de vida foi de 75,5 anos, comparada com 80 anos na população feminina em geral dos EUA. Dentre os 2.848 pacientes com DF avaliados pelo estudo, houve 87 mortes, sendo que quase 100% destes pacientes que foram a óbito, tinham grave doença cardíaca e/ou renal. A causa mais comum de morte foi doença cardiovascular, porém 57% destes indivíduos já haviam realizado diálise. Em MacDermont et al [12] os autores avaliaram uma coorte de 98 pacientes masculinos do Reino Unido com uma idade média de 34,8 anos (95%CI=31,7-37,9). Nesta a sobrevida média foi de 48,5 anos (95%CI=45,9-51,1), havendo uma mortalidade acentuada, predominantemente após os 35 anos de idade. As causas de mortalidade foram insuficiência renal e doença cerebrovascular.

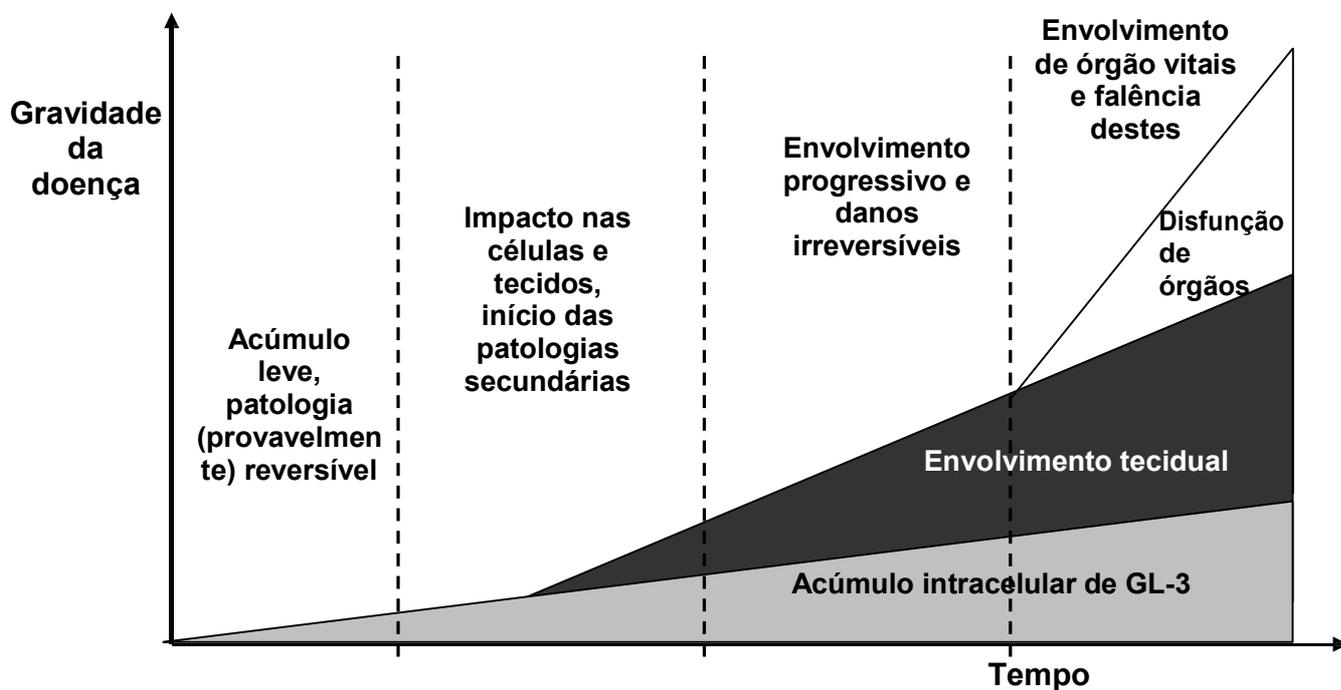


Figura 1- Progressão da Doença de Fabry (DF)— lesões em órgãos-alvo ou sistemas [Adaptado de Eng et al. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2007; 30:184-192.

As manifestações da doença observadas mais freqüentemente foram: neuropatia 77%, angioqueratomas 71%, hipohidrose 56%, IRC em 30,8%, proteinúria em 84%, hipertrofia de VE 88%, alterações na audiometria em 78%, alterações gastrointestinais em 69%, função renal anormal em 47% e fadiga em 62%.

A idade de diagnóstico da DF foi obtida em 64 dos 98 pacientes, sendo a média 21,9 anos (95%CI=19,1-24,7). O intervalo entre as primeiras manifestações clínicas (mais freqüentemente a neuropatia) e o diagnóstico foi em média de 8,2 anos (95%CI=5,6-10,8). Dentre os pacientes com insuficiência renal observou-se início de diálise com 36,7 anos (95%CI=32,6-40,7) e transplante renal 40 anos (95%CI=34,5-45,5).

Aspectos como nível educacional e situação laboral foram também descritos: 34 pacientes (30%) não haviam concluído a educação básica, e 35% tinham o 'advanced school certificate' (similar ao 2^o grau no Brasil). Cerca de 80% dos pacientes afirmaram que a doença afetou sua vida na escola e em 83,3 % sua habilidade de participar de esportes. Em termos de ocupação 17% afirmaram que nunca tiveram um trabalho devido ao diagnóstico de DF e do total de casos avaliados apenas 56,8% estavam trabalhando no momento. Em termos de atividade social 36,3% disseram que suas atividades sociais eram limitadas pela dor; sobre vida sexual 55% afirmaram possuir problemas sexuais, sendo que destes 48,7% referiram problemas de libido e 68,3% de auto-estima. As informações recebidas pelos pacientes no momento do seu diagnóstico foram consideradas, pelos mesmos, pobres em 46% dos casos.

Dados do Fabry Outcome Survey (FOS) publicados em 2004 [24] incluíram 366 pacientes de 11 países europeus, sendo 165 mulheres. Neste estudo a idade de diagnóstico em homens foi $24,6 \pm 13,8$ anos e em mulheres $33,8 \pm 16$ anos, por sua vez a

idade de início dos sintomas foi $10,9 \pm 7,1$ anos em homens e $22,6 \pm 16,2$ anos em mulheres. Este estudo indicou que aproximadamente 25% dos pacientes incluídos tiveram diagnósticos prévios equivocados, sendo que destes diagnósticos 39% eram de doenças reumatológicas diversas, seguido de 15% de diagnósticos de artrite, 13% de doenças psicológicas e 7% de fibromialgia.

Como era de se esperar o atraso no diagnóstico desta patologia ocorreu em especial em pacientes sem história familiar da DF. Este estudo mostrou que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico correto foi de 14,5 anos nos homens e 16,8 anos nas mulheres— a variedade e a complexidade da sintomatologia da DF certamente se relacionam com este achado. No momento de admissão no estudo apenas 23 pacientes tinham envolvimento de apenas um órgão ou sistema, sendo que todos os demais (343 casos) tinham envolvimento de mais de um destes. As alterações renais estavam presentes em metade dos pacientes estudados, sendo o achado mais freqüente a proteinúria, presente em 44% dos homens e 33% das mulheres; doença renal em estágio final (diálise ou transplante) existia em 17% dos homens e 1% das mulheres. Doença cardiovascular ou sintomas cardiovasculares foram encontrados em 69% dos homens e 65% das mulheres, hipertrofia de VE em 46% dos homens e 28% das mulheres, sendo a idade de diagnóstico desta respectivamente, 38 e 55,4 anos.

A idade e causa da morte foram relatadas em apenas 42 homens e 24 mulheres, neste estudo, sendo para os homens a idade média do óbito $45,5 \pm 12,6$ anos e em mulheres $55,4 \pm 14,9$ anos. A morte teve primariamente causas renais em 54,5% dos homens, sendo este aspecto significativamente diferente das mulheres ($p < 0,001$). Nas mulheres a causa mais freqüente de morte, em 26,7% dos casos, foi a doença cardíaca.

Ensaio publicado em 2007 [19] descreveu os achados no baseline da coorte do

estudo denominado 'Fabry Registry' que entre 2001 e 2005 incluiu 1.765 pacientes, predominantemente da Europa e dos Estados Unidos. A idade média de início de sintomas em homens foi 9 anos e em mulheres 13 anos, porém as idades de diagnóstico variaram muito, indo de poucos dias de vida (caso de RN com diagnóstico feito por screening pós-natal) até os 85 anos de idade. Noventa e dois por cento dos casos tinham outros indivíduos em suas famílias com o diagnóstico prévio de DF.

Naquele subgrupo de pacientes que teve o diagnóstico antes do início de quaisquer sintomatologia, observou-se um tempo médio de 3 anos entre o momento do diagnóstico e os primeiros sintomas nos homens (84 casos, idade mediana no 1º sintoma 6,5 anos) e 4 anos nas mulheres (54 casos, idade mediana para os sintomas 17,6anos).

Em 2009 Schiffman et al [25] publicaram uma revisão de 447 casos (sendo 279 homens e 168 mulheres), seguidos em média por 12 anos, de 1944 a 2002, em centros de referência de 5 países (EUA, Canadá, Holanda, República Tcheca e Dinamarca). Eventos cardíacos ocorreram em 137 homens (49%) e 59 (35%) mulheres, sendo a idade média de ocorrência destes de 36,2 anos em homens e 44,4 anos em mulheres. Cardiopatia isquêmica: angina foi reportada em 13% dos homens e 14% das mulheres; IAM ocorreu em 3% dos homens e 2% das mulheres. As arritmias foram o evento cardíaco mais freqüente: 42% dos homens e 27% das mulheres. Por sua vez os eventos cerebrovasculares avaliados foram: AIT que ocorreram em 6% dos homens e 4% das mulheres, sendo a idade média para ocorrência do primeiro AIT respectivamente foram 40,9 anos e 43,1 anos. Doença renal avançada (com necessidade de diálise) ocorreu em 57 pacientes (49 homens/8 mulheres), destes 28 homens e 5 mulheres foram transplantados.

Além das chamadas 'apresentações clássicas', sabe-se hoje que a DF pode mostrar-se de maneira mais heterogênea. Em alguns homens portadores de DF de alguma forma existe uma atividade residual da α GAL-A (provavelmente em decorrência do tipo de mutação apresentada no gene da α GAL-A) e estes os fenótipos são mais brandos, havendo ainda um início mais tardio das manifestações da doença. Em Branton et al [26] os autores observaram, numa série de 105 pacientes masculinos, que havia em alguns casos conservação de atividade residual da enzima, sendo que o tipo de mutação do indivíduo parecia ter alguma influência neste aspecto: aqueles com mutações do tipo 'missense' conservadoras tinham uma atividade residual da enzima superior à dos outros e mantiveram função renal normal durante o seguimento (valores não relatados pelos autores), por sua vez aqueles com mutações de substituição não conservadoras tinham a menor atividade residual e as maiores taxas de progressão precoce de doença renal.

Ainda segundo alguns autores existiram na DF, as chamadas formas "variantes": cardíacas e renais, nas quais os indivíduos teriam quase que exclusivamente manifestações em um só sistema. Na primeira, chamada de variante cardíaca [27,28], os indivíduos desenvolveriam sintomas predominantemente na 6^a década de vida, sendo a cardiomiopatia e/ou a hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE) as manifestações cardinais. A variante renal [29], por sua vez apresentaria proteinúria desde estágios iniciais da DF, com progressão rápida e insuficiência renal crônica (IRC) já na 4^a década de vida, com mortalidade precoce. Esta classificação em "variantes" não é um consenso, havendo muita discussão sobre a real existência destas dentre os especialistas, muitos dos quais tendem a entendê-las somente como parte da variabilidade na apresentação desta doença multissistêmica e extremamente complexa que é a DF.

Outra questão que vem mudando em termos conceituais na DF é a percepção da extensão das manifestações clínicas nas mulheres. Até o pouco mais de 10 anos atrás se considerava que as mulheres apenas eram portadoras do gene da DF, sem manifestações ou com mínimas alterações decorrentes da doença. A partir do início dos anos 2000 diferentes autores publicaram estudos mostrando o envolvimento clínico apresentado por mulheres com DF. Sabe-se agora, que nas mulheres portadoras do gene mutado para Fabry (heterozigotas) o fenótipo varia desde as mulheres assintomáticas às com 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 – nefropatia [30,31,32].

Artigo de Deegan et al de 2006 [33] mostrou uma freqüência de alterações neurológicas em 77% das mulheres avaliadas e de 59% de alterações cardíacas. Por fim, a mortalidade: observaram-se 53 mortes, sendo a idade média $49,8 \pm 12,3$ anos.

Em estudo publicado em 2008 [34], tendo como base o "Fabry registry" mostrou-se que dos 2.236 pacientes incluídos no registro a partir de 2007, 1.077 eram mulheres, a idade média para o surgimento de sintomas em mulheres foi de $19,9 \pm 15,7$ anos. Em termos de ocorrência de eventos cerebrovasculares, cardiovasculares ou renais a percentagem de mulheres no registro que os apresentou foi de 20% comparado com 31,11% dos homens. Por sua vez 44 mulheres (4,2%) tiveram AVCs, em média aos 43,8 anos de idade (comparado com 6,7% dos homens aos 39,5 anos), os AITs ocorreram em 3,9% mulheres e em 1,7% dos homens.

As diferentes manifestações da doença em mulheres poderiam ser explicadas (ao menos parcialmente) pela hipótese de Lyon, a chamada "inativação randômica do cromossomo X" [35], o que criaria na prática um quadro de mosaicismo metabólico nas

mulheres, com a presença de células no corpo expressando um cromossomo normal e outras com alteração na produção da enzima α GalA. Isso seria a causa da variabilidade nos sintomas e nos níveis circulantes das enzimas em mulheres heterozigotas.

Estas diferentes manifestações em mulheres (possivelmente) pela inativação de um dos X, é ilustrada de forma particularmente interessante pelo trabalho de Redonnet-Verhet et al [36] neste os autores descrevem duas gêmeas monozigóticas que através da avaliação de seus fibroblastos descobriu-se tinham inativações dissimilares dos cromossomos X. Uma delas tinha preferencialmente ativos cromossomos X da mãe e era assintomática, a outra por sua vez, tinha preferencialmente atividade de cromossomos X vindos do pai, que possuía a mutação, esta gêmea tinha um fenótipo de DF com inúmeras manifestações clínicas.

Porém de uma maneira geral, são ainda escassos os dados sobre a história natural da doença de Fabry em mulheres [13]. Outra área na qual a escassez de informação é ainda maior é o tratamento com TRE nestas. A proporção de mulheres incluídas nos ensaios controlados sobre o tratamento da DF com TRE é pequena. Existem apenas 10 ECRs avaliando os efeitos da TRE (tabela3) e dos pacientes incluídos apenas 17 são mulheres.

Tabela 3. Características Ensaio clínico randomizados, controlados por placebo sobre terapia de reposição enzimática (TRE) na Doença de Fabry.

Estudo	Número (H:M)	Intervenções. (n no grupo)	Tempo de seguimento (meses)	Desfechos avaliados
Eng et al (2001) ^a	58(56:2)	Agalsidase beta 1mg/kg(n=29).	5	Primário: níveis de GL-3 em endotélio de capilares renais.Secundário: Dor (questionário de dor de McGill), QoL e segurança
Schiffmann et al (2001) ^b	26(26:0)	Agalsidase alfa 0,2mg/kg(n=14).	6	Primário: severidade da dor neuropática (escala de dor BPI).Secundários: Qualidade de vida relacionada à dor, sedimento renal; função renal e segurança.
Moore et al (2001) ^b	26(26:0)	Agalsidase alfa 0,2mg/kg(n=14).	6	Fluxo sanguíneo cerebral no repouso
Moore et al (2002) ^b	26(26:0)	Agalsidase alfa 0,2mg/kg(n=14).	6	Fluxo sanguíneo cerebral após estímulo visual e uso de acetazolamida.
Thurberg et al (2002) ^a	58(56:2)	Agalsidase beta 1 mg/kg (n=29).	5	Níveis de GL-3 em diversas células do rim.
Thurberg et al (2004) ^a	58(56:2)	Agalsidase beta 1 mg/kg(n=29)	5	Níveis de GL-3 em diversas células da pele.
Bierer et al. (2006)	6(5:1)	Agalsidase beta mg/kg (n=4).	18	Desempenho cardiovascular no esforço.
Schiffmann et al (2006) ^b	26(26:0)	Agalsidase alfa 0,2mg/kg(n=14).	6	Densidade de fibra nervosa intra-epidérmica (por biópsia) e limiar térmico.
Banikazemi et al. (2007)	82(72:10)	Agalsidase beta 1 mg/kg(n=51).	35	Primário: tempo até primeiro evento clínico (renal, cardíaco, cerebrovascular, ou, morte).Secundários: creatinina sérica, TFG estimada, proteinúria e segurança
Hughes et al (2008)	15(15:0)	0,2 mg/kg (n=7).	6	Primário: massa ventricular esquerda.Secundários: níveis urinários e séricos de GL-3, alterações ecocardiográficas e segurança.

^aEstes estudos, comparando agalsidase alfa e placebo, usaram a mesma amostra de pacientes. ^bEstes estudos, comparando agalsidase beta e placebo, usaram a mesma amostra de pacientes. BPI- Brief Pain Inventory scale; TFG- taxa de filtração glomerular; GL-3- globotriaosylceramide; QoL- qualidade de vida; ECR- ensaio clínico randomizado. [Adaptado de Alegria et al. 2012; Genetics and Molecular Biology. 2012; 35 (S4): 947-954]

2.3. NEFROPATIA NA DOENÇA DE FABRY

Segundo Alroy et al [37] achados histopatológicos da DF no rim estão presentes virtualmente em todos os pacientes do sexo masculino e em parte das mulheres heterozigotas. Histologicamente o envolvimento renal na DF é caracterizado por depósitos de glicolipídios nas células glomerulares (nos podócitos, células mesangiais e endoteliais), nas células do epitélio tubular (em especial na porção distal do néfron) e nas células dos vasos (no endotélio dos capilares, veias e artérias, e, no músculo liso dos vasos). A progressão da doença renal é caracterizada por glomeruloesclerose segmentar e global, atrofia tubular e fibrose intersticial. Nos pacientes com DF o envolvimento renal deve ser suspeitado quando surge existe proteinúria ou perda de função renal. O sedimento urinário contém células com inclusões características visíveis (os chamados cristais de Malta) na microscopia. A biópsia renal pode ser um instrumento auxiliar no diagnóstico da DF nos casos em que não pôde ser definido.

Um escore de severidade foi proposto em 2006 pelo grupo internacional de estudos em nefropatia de Fabry para a avaliação e estratificação de biópsias renais de pacientes com DF [38]. O dano renal microscópico na DF causado pela deposição de GL3 [39] tem aspecto característico. Na microscopia eletrônica é possível ver podócitos e células mesangiais com lisossomos preenchidos por grânulos eletrodensos com um arranjo lamelar. A patogênese da progressão da nefropatia, não é, no entanto, completamente compreendida.

Em termos de evolução os pacientes com DF e nefropatia costumam cursar com microalbuminúria seguida de proteinúria, algumas vezes com lipidúria e sedimento com presença de cristais de Malta na microscopia polarizada. De maneira semelhante aos pacientes com nefropatia diabética a fase se acompanha freqüentemente de hiperfiltração glomerular. [40,41]. A injúria endotelial resulta em esclerose glomerular

segmentar e a deposição difusa de intracelular de GL3 leva a ocorrência de lesões isquêmicas difusas.

Existe uma grande discussão sobre quais devem ser os métodos adotados para avaliar a função renal em pacientes portadores de DF, sendo que a creatinina sérica não parece ser o método mais adequado [42], preconiza-se medidas de taxa de filtração glomerular para definir e acompanhar o envolvimento renal nos pacientes com DF. A avaliação inicial completa de funcionalidade do rim para pacientes com DF incluiria taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria de 24 horas, albuminúria e excreção de sódio [42]. No caso de pacientes com proteinúria significativa, segundo estes mesmo autores, recomenda-se o tratamento, mesmo que a creatinina seja normal com medicamentos da classe dos inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA).

A excreção urinária de Gb3 (ou GL3) é usada no seguimento da DF, porém sua utilidade e aplicabilidade são ainda controversas, recentemente foi publicado um estudo [43] no qual os autores não encontraram relação entre a variação dos níveis de GL-3 e a evolução da TFGe, não parecendo ser, portanto uma boa biomarca da piora da função renal nestes pacientes. Proteinúria e albuminúria são, por sua vez, considerados excelentes biomarcadores na nefropatia da DF [44] para predizer o risco de progressão da doença renal e possivelmente do efeito da TRE, adicionalmente estão mais facilmente disponíveis em laboratórios. A proteinúria em particular é considerada o parâmetro mais importante na nefropatia da DF, devendo ser feitos esforços na tentativa de reduzir-se esta, com o uso de tratamento ativo com IECA e provavelmente TRE [25,26]. O papel de outros possíveis biomarcadores (como a podocitúria ou a biópsia seriada) para predizer o curso da doença ou do efeito da TRE ainda não está definido [45].

A DF como causa de Insuficiência Renal Crônica (IRC) terminal ou estágio 5 (tabela 4) é rara, no entanto a ocorrência de nefropatia na DF é extremamente freqüente. Dois trabalhos encabeçados por Sessa [40,41] analisaram o denominado 'Renal Data System Registry' nos EUA e chegaram à conclusão dentre todas as etiologias causadoras de IRC terminal a DF corresponderia a apenas 0,017%.

Há, no entanto, divergências em relação à proporção de indivíduos com IRC e DF, alguns autores indicam taxas diferentes. Estudo de 2003 no Japão mostrava uma prevalência desta doença em pacientes em diálise naquele país de 1,2% [47]. Por sua vez estudo holandês de 2003 avaliou a atividade da enzima agalsidase alfa em 508 pacientes holandeses masculinos em diálise [48] e encontrou alteração na atividade enzimática em apenas um paciente, sendo a prevalência calculada de 0,22%.

Por sua vez, estudo espanhol de 2010 [49] avaliou um total de 911 indivíduos, 543 homens e 368 mulheres em hemodiálise. Neste os pacientes foram submetidos à avaliação da atividade da enzima e análise genotípica (esta última, posteriormente se necessária). A prevalência final de pacientes com DF naqueles em hemodiálise foi similar entre homens e mulheres, entre 0,54-0,55% [49].

Numa extensa análise realizada com 250.352 pacientes que iniciaram diálise entre abril de 1995 e julho de 1998 no EUA apenas 42 foram identificados como portadores de DF, correspondendo a 0,017% de todos os pacientes avaliados [50], Ainda segundo esta publicação o número da pacientes portadores de DF que iniciaram diálise nos anos de 1996, 1997 e 1998 foram respectivamente 12,11 e 14.

Tabela 4- Estágios de Doença Renal Crônica (ou Insuficiência Renal Crônica-IRC).

<i>Estágio da disfunção</i>	<i>Descrição da Disfunção</i>	<i>TFG (mL/min/1,73m²)</i>
1	Dano renal+ TFG normal (ou aumentada)	≥90
2	Dano renal+ Leve redução de TFG	60-90
3	Redução Moderada da TFG	30-59
4	Redução Grave da TFG	15-29
5	Insuficiência renal com necessidade de terapia substitutiva.	<15= diálise

Dano renal- definido como anormalidades em exame anatomopatológico ou marcadores de dano como alterações em marcadores renais séricos ou testes urinários. **Doença Renal Crônica** - definida como Persistência de Dano Renal ou de TFG<60, por período ≥ a 3 meses. TFG= taxa de Filtração Glomerular. [Fonte: KDOQI, 2002].

Em Branton et al [51] os autores avaliaram uma série de 105 pacientes masculinos atendidos no NIH. Observou-se que alterações na capacidade de concentração urinária parecem ser os primeiros sintomas da nefropatia. A proteinúria, por sua vez, inicia-se com freqüência na adolescência e torna-se mais prevalente aos 20 anos, nos pacientes com DF a proteinúria não costuma alcançar níveis nefróticos e um quadro clínico de síndrome nefrótica é raro mesmo naqueles indivíduos que atingem valores de proteinúria nefrótica. Considerando-se uma prevalência estimada de DF nos EUA entre 1:40.000-1:117.000 e extrapolando a prevalência da nefropatia encontrada na referida série, os autores calcularam que entre 1.000-3.500 homens no país teriam a DF. Destes de 250-800 homens desenvolveriam IRC terminal devido a esta doença. Usando-se a média de vida em uma população em equilíbrio, estimou-se que anualmente entre 5-15 pacientes americanos atingiriam os estágios finais da IRC— valor este consistente com o achado descrito no parágrafo anterior no estudo de Obrador et al de 2002 [50]. Outro fato relevante observado pelos autores foi que nenhum dos pacientes seguidos na série sobreviveu além dos 60 anos de idade.

Em 2002, em Thadhani et al [52] os autores analisaram dois estudos observacionais com pacientes do Estados Unidos. A proporção de pacientes com DF dentre aqueles em diálise foi de 0,0188%. As características dos pacientes com DF que iniciaram a diálise, em comparação com a população usualmente em diálise eram diferentes, a população de nefropatas com DF era mais jovem e contava com uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino. As idades daqueles com DF variaram de 35-44 anos, sendo a média de 42 anos. De todos aqueles com DF 14% eram mulheres sendo que entre estas a idade de início da diálise variou entre 20-68 anos. A modalidade de terapia de substituição renal empregada foi hemodiálise em 64%, diálise peritoneal em 34% (contínua ou intermitente) e transplantes em 2%.

Em termos de seguimento de pacientes em diálise (a porção da coorte do estudo) os autores usaram dados do 'United States Renal Data System' (USRDS) e avaliaram 95 pacientes com DF em diálise que a iniciaram de 1985 a 1993 comparando-os com 256 indivíduos não diabéticos em diálise e 240 diabéticos (figura 2). Os autores encontraram em 3 anos uma sobrevida de 63% naqueles com DF (IC 95%= 50-75%), comparada com 74% (IC 95%= 67-80%) em não diabéticos, diferença significativa ($p=0,03$) e 53% (IC 95%= 46-61%) em diabéticos, valor também significativo ($p=0,01$). A curva de sobrevida dos pacientes com DF começa a divergir daquelas dos demais grupos, em torno de 1,5 anos de início da diálise (figura 2). Em termos de sobrevida, dados europeus apresentados pelos autores, são bem similares a estes, com 60% de sobrevida em 3 anos nos pacientes com DF em diálise.

Outro ensaio que se ateve aos aspectos da doença renal do paciente com Fabry foi o estudo de Ortiz et al [53] baseado em dados do "Fabry Registry (FR)", um registro internacional patrocinado pela companhia farmacêutica Genzyme, de caráter observacional e voluntário, que tem como objetivo avaliar o curso da DF em indivíduos usando ou não TRE. Do total de 2316 pacientes incluídos no FR, havia 1262 com nefropatia, sem uso de TRE, destes, 585 eram homens e 677 mulheres.

Em termos de nefropatia este estudo mostrou que dentre a maioria destes 1.262 indivíduos, 72% dos homens (419/585) e 87% das mulheres (588/677) estavam em estágios iniciais de doença renal: 1 e 2 (tabela 4). Havia um percentagem maior de homens com DCE estimada $<60\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$ 28% *versus* 13% em mulheres. A proteinúria estava presente na maioria dos pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60, nestes, ela não existia em apenas 11% dos homens e 28% das mulheres, respectivamente (11/100 e 12/43). Dentre aqueles com doença renal em estágios iniciais (1-2) e com proteinúria inferior a 300mg, quantificou-se a albuminúria

(93 casos totais), destes uma albuminúria de >30mg/24h foi encontrada em 39 casos, sendo 55% homens e 35% mulheres. O valor médio da proteinúria encontrada em homens foi de 572mg/24h contra apenas 180mg/24h das mulheres. A proporção de homens com proteinúria comparada com a de mulheres, foi significativamente maior em todos os estágios de doença renal.

Sobre pressão arterial, 1.066 dos 1.262 pacientes sem TRE tinham avaliação da pressão arterial, as sistólicas e diastólicas médias naqueles com taxa de filtração glomerular <60ml/min/1,73m² foram maiores do que naqueles que não tinham esta alteração, sendo que de uma forma geral 52% (554/1066) dos pacientes tinha valores pressóricos médios superiores aos recomendados para pacientes com IRC, esta proporção não foi diferente por sua vez entre homens e mulheres para quaisquer dos estágios de doença renal.

Em relação à realização de transplantes de rim em pacientes portadores de DF em Thadhani et al [52] já anteriormente mencionado, a taxa de transplante, observada ao longo de 3 anos, em pacientes com DF foi de 42%, comparadas a uma taxa de 29% em não-diabéticos e de apenas 13% em diabéticos. O transplante renal em pacientes com DF não é um consenso. Até alguns anos atrás, este era pouco realizado devido ao receio da recorrência da doença no órgão transplantado e à preocupação com as demais complicações advindas da doença, mas segundo Mosnier et al a taxa de recorrência é das lesões por DF no enxerto são baixíssimas [54]. Já em relação ao aspecto sobrevida e sobrevida do enxerto, trabalho de Obrador et al [50] encontrou em transplantados entre 1988 e 1989 taxas de sobrevida de enxerto de 1 ano, 3 anos e 5 anos respectivamente de 91%, 76% e 56%. Taxas estas similares às encontradas nos transplantados não portadores de DF que foram respectivamente 88%, 67% e 49%.

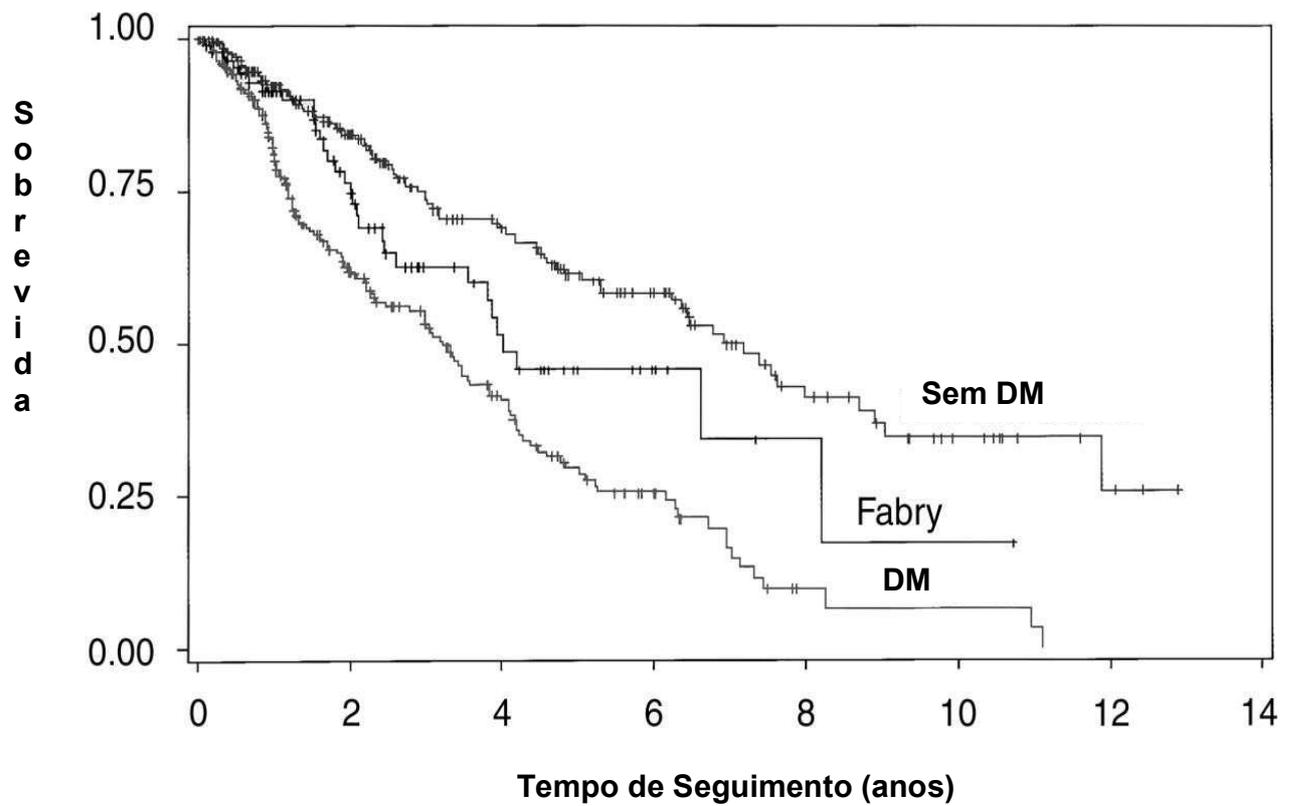


Figura 2. Sobrevida dos Pacientes (Kaplan-Mayer) Nefropatas com Doença de Fabry, com Diabetes (DM) e sem diabetes (sem DM). [Adaptado de Thadani et al. 2002. *Kidney International*.61:249-55]

Dados mais recentes foram apresentados por Shah et al em 2009 [55]. Estes autores avaliaram os 197 casos de transplantes por DF nos EUA de 1987 a 2007. Na comparação destes pacientes com controles pareados de indivíduos submetidos a transplantes por outras causas de IRC terminal, observou-se que a sobrevida em 5 anos dos pacientes com DF transplantados renais foi de 81% *versus* uma sobrevida 90% nos controles pareados (diferença < 0,05).

Em relação ao Brasil, existem poucos dados disponíveis. Estudo publicado em 2008 de Porsch et al [56] estimou a prevalência de DF em pacientes masculinos em hemodiálise no RS. Neste estudo de caráter transversal foi feito um screening da atividade da alfa-GalA em 558 pacientes masculinos com HAS, DM e/ou glomeruloesclerose que apresentavam dorsalgia ou outros sintomas que poderiam ser atribuídos a DF (foram excluídos pacientes com doença renal policística e outras etiologias definidas). Todos os pacientes avaliados estavam em hemodiálise (em 24 diferentes centros do RS), o período considerado foi de dezembro de 2003 a dezembro de 2006. Os testes de screening positivos foram confirmados através de ensaios de dosagem plasmática da enzima. Neste trabalho 24 casos de possível DF foram identificados na triagem, tendo sido apenas 2 destes confirmados na dosagem sorológica realizada posteriormente. A prevalência encontrada neste trabalho, em pacientes masculinos em diálise foi de 0,36%. Ambos os casos eram caucasianos. Um caso possuía hipertrofia de VE além da IRC, não possuía angioqueratomas e dor neuropática, este paciente era também portador de HAS e veio a óbito por complicações cardiovasculares aos 47 anos. O segundo caso era um paciente que relatava desde a adolescência acroparestesias, angioqueratomas, hipohidrose e intolerância ao calor. Aos 43 anos foi diagnosticado com IRC, à época apresentava hipertrofia de VE e alterações visuais.

Sobre possíveis tratamentos adjuvantes para pacientes portadores de nefropatia

secundária à DF. Diferentemente do tratamento da proteinúria em pacientes portadores de DM ou HAS a eficácia clínica do uso dos IECA é ignorada. Uma pequena série de Pagan Munoz et al [57] mostrou redução completa nos níveis de proteinúria em 4/6 pacientes tratados com estes medicamentos e parcial nos outros dois. Não existem, ensaios controlados, adequados sobre o tema, porém respaldados pela plausibilidade biológica e por achados de pequenas séries de casos, a maioria dos especialistas recomenda o uso destes medicamentos no tratamento da proteinúria da nefropatia da DF.

2.4. TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE) EM DOENÇA DE FABRY

Como a DF é multissistêmica, requer manejo abrangente. Até cerca de 10 anos atrás o tratamento da DF era inteiramente focado no manejo das complicações advindas da doença; englobando desde o uso de medicamentos para as dores de origem neuropática a diálise para aqueles pacientes com doença renal terminal. (estágio 5). Nenhum destes tratamentos era direcionado, no entanto, à causa primária da DF. O tratamento específico surgiu apenas recentemente, através da terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante α GAL-A, dois produtos estão disponíveis: agalsidase beta e agalsidase alfa (tabela 2), ambos com registro no Brasil.

A agalsidase beta é uma forma recombinante da enzima humana α GAL-A, produzida pela Genzyme Corporation/Sanofi a partir de células CHO— “Chinese hamster ovary” (Fabrazyme®— Genzyme Corporation/Sanofi, Boston, USA). A agalsidase beta foi aprovada, em 2001 pela EMA e pelo FDA, para o tratamento da doença de Fabry (apenas em 2009, o foi no Brasil). Esta aprovação foi baseada em um ensaio clínico fase III, duplo-cego, randomizado contra placebo [58]. Em 2007, mais um ensaio clínico randomizado [59] com esta droga foi publicado, tendo sido o primeiro focado em desfechos clínicos (primeiro evento cardíaco, renal ou neurológico).

A agalsidase alfa (nome comercial: Replagal®), produzida a partir de células humanas pela Shire (Shire Pharmaceuticals, Basingstone, UK). A agalsidase alfa é um medicamento aprovado para uso na União Européia (UE) desde 2001 (e no Brasil em 2006), com base no estudo de Schiffmann e colaboradores do mesmo ano [20], mas que não foi aprovado pelo FDA (devido a aspectos específicos da legislação americana para medicamentos órfãos).

Embora a dose recomendada de agalsidase beta (1,0 mg/kg) seja cinco vezes superior à dose recomendada de agalsidase alfa (0,2 mg/kg), o custo do tratamento com agalsidase beta de um paciente pesando 70 kg é semelhante ao custo do tratamento do mesmo paciente com agalsidase alfa[60]. Ambos os medicamentos são considerados de alto custo, e o valor mínimo do tratamento anual no Brasil (Tabela de registro de preços de maio/2013 da ANVISA- 61) é estimado em cerca 380-400 mil reais por paciente/ano, havendo uma diferença anual de cerca de 20-30mil reais entre o custo das opções existentes no mercado brasileiro (tabela 5).

É importante frisar que estudos *in vitro* sugerem que ambas as enzimas recombinantes, agalsidase alfa e beta, 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 [62]. Adicionalmente, não há evidência bioquímica que prenuncie uma diferença de potência de cinco vezes entre elas [63].

O único estudo clínico, comparando diretamente agalsidase alfa e beta, foi um ensaio clínico randomizado (ECR) que as administrou em doses iguais: 0,2mg/kg, quinzenalmente. Neste, 18 pacientes receberam agalsidase alfa e 16 agalsidase beta, num seguimento de 24 meses; não foram observadas diferenças entre ambos os grupos nos parâmetros de resposta às medicações estudadas: proteinúria, TFG,

hipertrofia ventricular esquerda, dor neuropática, concentração plasmática e urinária de GL-3, desenvolvimento de anticorpos IgG; nem diferenças quanto ao número de falhas no tratamento [64].

Entre 2009 e 2012 houve problemas na linha de produção do medicamento agalsidase beta, o que levou à troca pela agalsidase alfa em alguns casos de DF no mundo. Tsuboi e Yamamoto publicaram uma série de 11 casos tratados no Japão que tiveram de realizar esta troca [65], os pacientes foram avaliados por ao menos 12 meses após a efetivação da troca e segundo o observado estes se mantiveram estáveis em relação a todos os parâmetros de seguimento.

Há apenas 10 ECRs avaliando o papel da TRE na doença de Fabry (tabela 3). Destes, 5 com agalsidase alfa e 5 com agalsidase beta. Nestes não são encontradas, associações definidas entre o uso da TRE e melhora da função renal, proteinúria, alterações na cito arquitetura renal e desempenho cardiopulmonar. Estes ensaios de uma forma geral tiveram individualmente um pequeno número de pacientes incluídos (mínimo de 6 e máximo de 82 casos), eram heterogêneos entre si e avaliaram predominantemente desfechos substitutos (como níveis de GL-3) no lugar de desfechos clínicos, o que limita o estabelecimento de conclusões adequadas.

Em relação a este aspecto específico, recentemente foi publicado um estudo [43] no qual foram avaliados 75 pacientes masculinos, maiores de 18 anos (de 3 diferentes estudos com agalsidase alfa: 3 ECRs e seus follow-ups subseqüentes) seguidos por um período médio de 1 ano, na tentativa de definir se havia correlação entre os níveis séricos e urinários de GL-3 com a evolução do índice de massa do VE e da TFGe. Os autores não encontraram relação entre a variação dos níveis de GL-3 e os desfechos mencionados. A conclusão foi que os níveis de GL-3 não eram capazes de prever a progressão do índice de massa do VE e da TFGe, não sendo, portanto bons biomarcadores de piora da função cardíaca ou renal. Por outro TFGe basal, a

idade de início da TRE, a proteinúria basal e sua variação foram preditores bons da taxa de evolução da TFGe nestes pacientes (n=73, p<0,05).

O primeiro dos ECR foi publicado em 2001 [58], com 58 pacientes, divididos em 2 grupos de 29 e avaliou o uso da agalsidase beta numa dose de 1mg/kg a cada 15 dias *versus* placebo, por 20 semanas (subseqüentemente todos os 58 pacientes passaram a utilizar a medicação por um período de seguimento de 6 meses). O desfecho primário foi a percentagem daqueles que obtiveram redução (completa ou 'quase-completa') dos depósitos de GL-3 do endotélio microvascular renal, avaliado através de biópsia. Como resultado, 20/29 dos que usaram a enzima recombinante (69%) tiveram melhora dos depósitos *versus* 0/29 no grupo placebo, uma diferença significativa (P<0,001). Os pacientes tratados com agalsidase alfa tiveram também redução nos depósitos de GL-3 do endotélio da pele e do coração, diferença significativa em relação ao placebo em ambas as situações (p<0,001). Os níveis plasmáticos de GL-3 se correlacionaram com os depósitos. Após 6 meses de tratamento 57/58 pacientes obtiveram redução (completa ou 'quase-completa') dos depósitos de GL-3 do endotélio microvascular renal.

No mesmo ano de 2001 publicou-se também o primeiro ensaio duplo-cego sobre o uso da agalsidase alfa, controlado com placebo [20]. Foram incluídos 26 homens hemizigotos com o diagnóstico de DF, randomizados para receber agalsidase alfa 0,2mg/kg (14 pacientes) ou placebo (12 pacientes), a cada 15 dias, totalizando 24 semanas de tratamento (12 doses totais). O desfecho principal escolhido foi a intensidade da dor neuropática, no seu momento mais intenso sem o uso de analgésicos, medida através da escala BPI ('Brief Pain Inventory'). Os demais itens da escala foram também avaliados. Foram também medidos desfechos 'renais': depuração de inulina e de creatinina (como estimativas da TFG) e avaliação da anatomopatologia renal através do exame de biópsia renal (no início e ao final do tempo de seguimento).

Por fim, avaliaram-se alterações no intervalo QRS, peso corporal e níveis plasmáticos de GL-3.

Como resultados os autores encontraram: uma redução significativa na dor neuropática no grupo tratado e uma melhora, também significativa, nos aspectos da qualidade de vida relacionados à dor. Em relação à anatomopatologia renal observou-se nos que usaram TRE um decréscimo no espessamento mesangial de 12,5% *versus* um aumento deste no grupo placebo de 16,5%, uma diferença significativa ($P=0,01$). Houve diferença não significativa, no decréscimo de inulina entre os grupos sendo de 6,2mL/min no grupo agalsidase beta vs 19,5mL/min no placebo. Já em relação à DCE, dentro de cada um dos dois grupos (tratado e placebo) houve piora em relação aos valores basais, mas ao se comparar um grupo com o outro (análise do tipo ANCOVA), a magnitude desta 'piora' foi significativamente diversa entre os dois ($P=0,02$) sendo mais pronunciada no grupo placebo. No grupo agalsidase beta houve ainda um decréscimo de 50% nos níveis de GL-3 sérico, redução nas alterações do QRS (diferença significativa, $P=0,047$) e aumento do peso corporal ($p=0,02$).

Em 2006 o mesmo autor, utilizando-se de dados deste mesmo grupo de pacientes, que após o período do ECR manteve-se em sua totalidade sob tratamento com agalsidase por mais 12 meses publicou estudo no qual avaliou [66] medidas de densidade das fibras nervosas intradérmicas como forma de quantificar a lesão nestas fibras, decorrentes da DF— nesta doença ocorre uma redução na densidade linear destas fibras. Foram feitas aferições basais, após 6 e 18 meses de TRE. Os autores não encontraram sinais de melhora nos pacientes como um todo e nem observaram diferenças entre os grupos inicialmente classificados como 'tratado' ou 'placebo'.

Este mesmo grupo de pacientes com DF e uso de agalsidase beta já avaliado por Schiffmann et al foi alvo de 2 estudos de Moore et al, estes focados em

aspectos neurovasculares [67,68]. Ambos os trabalhos avaliaram de forma diversa aspectos do fluxo sanguíneo cerebral, nos dois a conclusão dos autores foi que a TRE atenuaria as diferenças observadas entre os pacientes com Fabry (que têm vaso reatividade prolongada) e os controles saudáveis. A interpretação que se deve dar a estes resultados e os seus possíveis significados clínico são, no entanto, incertos.

Por fim, deste mesmo grupo de pacientes, originaram-se os casos que tiveram aspectos cardíacos analisados em trabalho de Hughes et al., de 2008 [69]. Avaliaram-se aspectos funcionais (fração de ejeção) e morfológicos (massa ventricular esquerda) de 15 pacientes com DF que participaram inicialmente do ECR de 2001 [20] e que posteriormente mantiveram-se em uso de agalsidase beta por 6 meses. Foi também avaliada a quantidade de depósitos de GL-3 no miocárdio. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa, após 6 meses de intervenção, entre o grupo que utilizou TRE e o grupo placebo, em termos de massa ventricular esquerda vista à RNM— esta se reduziu em média 11,5g no grupo TRE enquanto o grupo placebo teve um aumento médio nesta de 21,8g. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo não diferiu estatisticamente entre os grupos.

Outros dois estudos com pacientes que usaram agalsidase alfa em ECR foram publicados por Thurnberg e cols. [70,71], Estes dois trabalhos avaliaram aspectos anatomopatológicos renais e dermatológicos do mesmo grupo de pacientes que participou do primeiro ensaio randomizado com alfa-galsidase publicado em 2001 [20]. No primeiro deles [70] os autores encontraram redução nos depósitos de GL-3 no endotélio peritubular, glomerular, arterial e do músculo liso vascular, houve ainda redução nas células mesangiais e intersticiais; e uma menor alteração nos podócitos e células do túbulo distal. Não houve qualquer diferença na matriz mesangial. O segundo deles [69] mostrou, através de biópsia de pele seriadas ao longo de 3 anos que a enzima recombinante, foi capaz de eliminar por completo o GL-3 no endotélio capilar e

vascular da derme em todos os tratados ($P < 0,01$). Já o resultado obtido em outros locais, foi apenas parcial (em torno de 30% em cada um deles)

Em 2006, Bierer et al [72] avaliaram a eficácia da TRE com agalsidase beta através do teste de exercício cardiopulmonar, comparando dois pacientes que receberam placebo a quatro recebendo a agalsidase beta na dose padrão (1mg/kg, a cada 15 dias). Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros avaliados: consumo de oxigênio no pico de exercício, volume sistólico estimado e pressão diastólica—a amostra analisada foi muito pequena.

Dentre estes 10 ECRs controlados com placebo, em apenas dois avaliou-se o efeito da TRE na função renal. O primeiro, foi o já mencionado trabalho de Schiffmann et al de 2001 com agalsidase alfa [20] que se ateve a desfechos substitutos: depuração de inulina e de creatinina (como estimativas da TFG) e biópsias renais para avaliar os depósitos de GL-3 no órgão. O segundo, com agalsidase beta [59], avaliou eventos clínicos— sendo ainda o único dos ECRs conduzidos sobre TRE e DF com um foco clínico.

Este estudo de Banikazemi et al [59] consistiu num ensaio clínico randomizado, controlado, com 82 pacientes, que comparou 1mg/kg de agalsidase beta a cada 15 dias com placebo, com um tempo médio de seguimento de 18,5 meses. Neste o número de eventos renais (aumento de 33% na creatinina em duas medidas consecutivas, doença renal terminal necessitando de diálise ou transplante) após 35 meses de intervenção não diferiu entre agalsidase beta e placebo ($P = 0,18$), além disso, os autores relataram que a creatinina sérica média, a TFG estimada e a proteinúria não se modificaram nos grupos placebo e agalsidase beta em relação ao basal; não tendo havido também diferença significativa ao se comparar os dois grupos entre si ao final do período avaliado. Este estudo de Banikazemi incluiu pacientes com doença renal leve a moderada, e avaliou também desfecho clínico

'composto' (incluindo eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares). A análise por 'intention to treat', com ajuste para a proteinúria basal, demonstrou não haver diferença da agalsidase beta em relação ao placebo no desfecho —tempo até o primeiro evento clínico□ (HR 0,47; P=0,06). Quando a avaliação foi realizada por protocolo nos pacientes aderentes ao tratamento, excluindo quatro indivíduos de cada grupo, houve discreto benefício da agalsidase beta em relação ao placebo (HR 0,39; p= 0,034).

Ao serem realizadas análises por subgrupo, os autores observaram uma magnitude de efeito da agalsidase beta maior nos pacientes com doença renal branda (definidos como TFG>55mg/mL, ou creatinina \leq 1,5 ml/dL). Aqueles com TFG estimada > 55mL/min tiveram uma HR de 0,19 P= 0,025) quando comparados com aqueles com TFG \leq 55mg/ml (HR 0,85; P=0.75). O mesmo foi observado com os pacientes cujos valores basais de creatinina sérica \leq 1,5 mg/dL (HR 0,25; P= 0,034) se comparados àqueles com creatinina sérica basal >1,5mg/dL (HR 0,80; P= 0,66)]. Estes achados sugerem a possibilidade de que a TRE pode trazer benefícios àqueles pacientes com disfunção renal leve ou inicial.

Em termos de segurança, apenas três dos ECRs descritos [20,58,59] se dedicaram a estas avaliações. Os efeitos mais frequentemente observados foram as reações infusionais (predominantemente febre e calafrios) manejáveis com o uso de pré-medicação como anti-histamínicos, houve, no entanto raros casos graves anafilaxia [59]. Em pacientes que usam a TRE há ainda relatos de anticorpos do tipo IgG contra a enzima, seu significado clínico é, no entanto, ainda incerto, não se sabe se poderiam, por exemplo, alterar a resposta ao tratamento [73], ou se não teriam nenhuma tradução clínica relevante [74]. Mesmo a formação de anticorpos do tipo IgE não é considerada, por alguns autores, impeditivo de manutenção da TRE [75].

Porém muitos dados disponíveis sobre a TRE não vêm de ECRs e sim de

estudos observacionais (coortes), nos quais todos os indivíduos seguidos usam as enzimas, portanto sem grupo controle (tabela 6). As evidências destes advindas sugerem a possibilidade de retardo na progressão de algumas morbidades (nefropatia e cardiopatia) e possibilidade de reversão parcial ou completa de algumas lesões (hipertrofia de VE), porém a resposta parece ser variável entre os subgrupos de pacientes.

Em relação à nefropatia, estudo de Germain et al, de 2007 [76], consistiu numa coorte não controlada de 58 pacientes, que haviam antes participado em um ensaio clínico randomizado contra placebo por 20 semanas [19], com uma idade média de 31,1 anos, tratados com alfacalsidase (0,2mg/kg, a cada 15 dias) por 54 meses.

Destes 58 pacientes incluídos, apenas 44 completaram os 54 meses de seguimento, Daqueles classificados como tendo interrompido o acompanhamento por efeito adverso grave, os 2 foram a óbito, ambos eram do sexo masculino. Um deles aos 43 anos, por parada cardiorrespiratória, sendo a causa mortis na necropsia definida como cardiopatia grave secundária à DF. O segundo, com 46 anos, teve um quadro de infecção urinária seguida de sepse e morte.

Foram realizadas biopsias renais em 49 pacientes 6 meses após o início do seguimento (da chamada fase "extension study"), e de 8 pacientes ao fim do seguimento— aos 54 meses. Estas foram comparadas com as biópsias obtidas no início do tratamento na fase ECR. Segundo os autores aos 6 meses 47 dos 49 indivíduos tinha um escore renal de 0 nos capilares endoteliais, indicando clearance dos depósitos de GL-3; aos 54 meses todos os 8 apresentavam escore 0 nas biópsias. Por sua vez, nos podócitos, em nenhum momento houve clearance completo dos depósitos de GL-3, em nenhum dos casos avaliados.

Neste estudo a partir de 36 meses de seguimento houve aumento na creatinina sérica média do grupo. Em relação aos pacientes que tiveram progressão na doença renal, segundo os autores quase todos compartilhavam algumas

características: idade mais avançada (>40 anos, em 4/6) e proteinúria basal elevada (>2 g/24 h, em 4/6). No momento de início deste estudo a TFG média era normal e se manteve estável ao longo dos 54 meses. Dez pacientes tinham uma TFG<90ml/min/1,73m², destes 6/10 mantiveram-se estáveis ou tiveram melhora na TFG.

Em termos de proteinúria, os pacientes foram agrupados em aqueles com proteinúria basal alta (>1g/24h), que eram 10 casos, tiveram um declínio na TFG de 7,4ml/min/1,73m²/ano, naqueles 42 casos com proteinúria basal ≤1g/24h a alteração foi de -1ml/min/1,73²m/ano. Segundo os autores o risco de eventos renais (definidos como declínio de 50% na creatinina em relação ao valor basal e aumento de 1,4mg/dl nesta) se relacionou com a proteinúria basal.

Em 2009, Thorfehrn e cols. [78] avaliaram numa coorte não controlada, de casos brasileiros tratados com agalsidase alfa (0,2mg/kg, a cada 15 dias), foram seguidos por 36 meses, 9 pacientes (ao final do período de seguimento restavam apenas 6), com ou sem disfunção renal prévia. Segundo os autores a função renal e a proteinúria mantiveram-se estáveis nos pacientes com doença renal crônica em fases I, II ou III, tendo havido, no entanto, progressão no único paciente em estágio IV do trabalho. O número extremamente reduzido de casos, somado à heterogeneidade dos estágios da doença renal dificultou a elaboração de quaisquer conclusões.

West et al [79] publicaram um estudo de seguimento de 108 casos que usaram agalsidase alfa (0,2mg/kg) por 2 anos (em média), avaliando proteinúria e TFGe. Os autores ao final encontraram apenas uma redução na velocidade de declínio da TFG em alguns pacientes, sendo o resultado correlacionado com a proteinúria basal: houve redução naqueles com proteinúria ≤ 500mg.

No mesmo ano, Feriozzi et al [80] avaliaram uma coorte por um período médio

de 3 anos, em uso de TRE também em relação aos desfechos proteinúria e da TFGe sem ter resultados significativos para ambos os desfechos. Mais recentemente, em 2012, três outros estudos observacionais foram publicados avaliando a TRE e desfechos renais em pacientes portadores de DF. O primeiro deles também do grupo de Feriozzi et al [81] avaliando casos do 'Fabry Outcome Survey (FOS)', com 208 pacientes com medidas seriadas de função renal e proteinúria seguidos por 5 anos foram avaliados (os autores acompanharam também pacientes sem uso de TRE). Neste foram novamente avaliados os desfechos proteinúria, da TFGe, e a relação com uso de IECA e HAS. Não houve diferença significativa em relação à proteinúria e nem influência sobre os desfechos renais com o uso de I-ECA. A velocidade de piora TFGe não teve relação com a TRE em homens, mas em mulheres houve estabilização desta. Naqueles com HAS a redução da TFGe foi maior.

Warnock e cols. [82] avaliaram nos pacientes que faziam uso de TRE fatores que poderiam ser considerados como prognósticos de progressão da disfunção renal. Para tal eles utilizaram dados de 213 casos, seguidos ao longo de 2 anos (em média) do 'Fabry Registry'. Estes autores observaram uma correlação entre a piora da função renal e a relação proteína urinária/creatinina $\geq 1g$. Sugerindo que o momento mais apropriado de usar a TRE nos casos com nefropatia, seria aquele no qual a sintomatologia da disfunção é inicial, ou seja, justamente quando a proteinúria se inicia.

Por fim, em 2012, Wyatt et al [83] publicaram um extenso estudo avaliando a TRE em diversas doenças lisossômicas. E foi exatamente na DF que os autores encontraram a maior amostra, foram avaliados 311 pacientes no total, com uso de TRE (219 casos- ambas as enzimas) ou sem TRE (92 casos). Neste os autores também encontraram evidências de benefício em termos de preservação da TFG ou redução da velocidade de perda desta e estabilização ou redução na proteinúria com o tratamento enzimático.

Revisão sistemática, publicada em 2012 [21] abordou as evidências sobre os resultados da TRE (com agalsidase alfa ou beta) advindas de ensaios clínicos randomizados. Dez ECR foram encontrados e avaliados (Tabela 3), destes, cinco foram com agalsidase alfa (0,2mg/kg a cada 15 dias) e cinco com agalsidase beta (1mg/kg a cada 15 dias), o número total de pacientes incluídos nestes estudos foi 187 (41 com agalsidase alfa e 146 com agalsidase beta respectivamente). Não foram encontradas, associações definidas entre o uso da TRE e melhora da função renal, proteinúria, alterações na cito arquitetura renal, performance cardiopulmonar ou pressão diastólica. Os trabalhos avaliados eram, ainda, muito heterogêneos e na maioria focados em desfechos substitutos. Outra revisão sistemática publicada em 2013 por El Dib et al na Cochrane library [22], incluiu 6 ensaios controlados sobre o uso de TRE (com agalsidase alfa ou beta), num total de 223 pacientes. Houve ma diferença significativa no aspecto de qualidade de vida relacionado à dor, com uma diferença média de -2,10 (IC95% -3,92 a -0,28). Nenhum dos estudos incluídos avaliou mortalidade. A conclusão final dos autores é que os seis ECRs incluídos na revisão eram de baixa qualidade e não forneciam evidências robustas a favor da TRE em pacientes com DF.

A maioria dos dados disponíveis sobre a TRE não vem de ECRs e sim de estudos observacionais (coortes), nos quais todos os indivíduos seguidos usam as enzimas, portanto sem grupo controle. As evidências destes advindas sugerem a possibilidade de retardo na progressão de algumas morbidades (nefropatia e cardiopatia) e possibilidade de reversão parcial ou completa de algumas lesões (hipertrofia de VE), porém a resposta parece ser variável entre os subgrupos de pacientes. Muitas incertezas persistem em relação à TRE na DL, em especial quais seriam os benefícios desta, qual a duração destes e que subgrupos de indivíduos poderiam se beneficiar. Adicionalmente esta tecnologia (de benefício clínico objetivo incerto) vem a ser de altíssimo custo.

Tabela 5. Custo da Enzima para Terapia de Reposição Enzimática (TRE) de acordo com o produto utilizado.

Custo	Agalsidase alfa		Agalsidase beta	
	(0,2mg/kg)		(1,0mg/kg)	
----	1 mg/ml- ampola de 3,5 ml.		frasco de 35 mg/20ml	
----	Preço mínimo	Preço máximo	Preço mínimo	Preço máximo
Custo por sessão	14.864,52	25.366,92	16.065,96	27.415,70
Custo anual	386.477,52	659.539,92	417.714,96	712.808,20

Preços de acordo com a ANVISA, maio 2013 [60]. Preço mínimo= 0% ICMS incluído. Preço máximo= 19% ICMS incluído.
 Doses de acordo com o recomendado pelos fabricantes (bula). Para fins de cálculo foi adotado como parâmetro um adulto de 70kg.

Tabela 6- Estudos sobre efeitos terapia de reposição enzimática (TRE) na nefropatia da Doença de Fabry e seus principais resultados.

Estudo	Delimitação	Tratamento	Tempo de seguimento	Desfechos	Resultados	Observações
Schiffmann et al. ²⁰ (2001)	ECR	Alfagalsidase 0,2mg/kg (n=29) vs placebo (n=29)	24 semanas	níveis de GL-3 no rim, TFGe	níveis renais GL-3 =↓(p<0.01); TFGe= ↑.	O grupo tratado teve um decréscimo mais lento da TFGe (p=0,02) comparado ao placebo.
Banikazemi et al. ⁵⁹ (2007)	ECR	Betagalsidase 1mg/kg (n=72) vs placebo (n=10).	18,5 meses	Evento 'clínico' renal= aumento de creatinina sérica ≥33%, diálise ou transplante. ² ^{ários} - creatinina, proteinúria e TFGe.	Todos NS	Pacientes com TFG ≥55mg/mL/m ² tiveram menos eventos do que os com TFG<55mg/mL/m ² , HR 0,25; p= 0,034
Hughes et al. ⁶⁹ (2008)	ECR	Betagalsidase 1mg/kg (n=7) vs Placebo (n=8).	8 semanas	níveis de GL-3 no rim, TFGe	níveis renais GL-3 =inalterados. TFGe= NS	—
Tahir et al. ⁷⁷ (2007)	Coorte	Betagalsidase 1mg/kg (n=6)	30 meses	TFGe, proteinúria.	TFGe=estabilização e proteinúria=↓.	Os valores de proteinúria não foram especificados.
Thorfehrn et al. ⁷⁸ (2009)	Coorte	Betagalsidase 1mg/kg (n=9).	36 meses	TFGe, proteinúria.	TFGe, proteinúria = estáveis.	Amostra pequena e heterogênea (estágios de doença renal de 1-4)
West et al. ⁷⁹ (2009)	Coorte [após ECR]	Alfagalsidase 0,2mg/kg (n=108)	2 anos (média)	TFGe, proteinúria	TFGe houve redução na velocidade do declínio. Proteinúria= NS	Houve correlação entre a proteinúria basal e resultados.
Ferriozzi et al. ⁸⁰ (2009)	Coorte	Alfagalsidase 0,2mg/kg (n=165)	3 anos	TFGe, proteinúria	Ambos=NS	Possível decréscimo na velocidade de perda da função renal naqueles com proteinúria basal<500mg.
Ferriozzi et al. ⁸¹ (2012)	Coorte (com grupo controle)	Alfagalsidase 0,2mg/kg (n=208)	5 anos	TFGe, proteinúria (HAS e uso de AINE)	Apenas significativa redução na velocidade de perda de TFGe em mulheres, demais NS,	Velocidade de perda da função renal relacionada com nível basal de proteinúria e HAS, mas não com I-ECA
Warnock et al. ⁸² (2012)	Coorte (com controles)	Betagalsidase 1mg/kg (n=213)	2 anos	Identificar fatores associados com piora da disfunção renal	Associação com relação proteinúria/creatinina	Risco de progressão associado com relação proteína urinária creatinina ≥1.
Wyatt et al. ⁸³ (2012)	Coorte (com controles)	Tratados [agalsidase alfa ou beta] (n=219) vs não tratados=92)	3 anos (média)	Função renal e proteinúria	Relação entre o tempo em uso da TRE e a velocidade de declínio da TFGe.	Diferentes bases de dados foram agregadas. Não se encontrou diferença entre as duas enzimas.

IECA- inibidores da enzima conversora de angiotensina.

3.POLÍTICAS BRASILEIRAS NA ÁREA DE MEDICAMENTOS

O uso não-razional de medicamentos é um problema mundial. A OMS estima que mais de 50% dos medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos inapropriadamente e que metade de todos os pacientes não os utiliza corretamente, o que resulta em desperdícios e riscos desnecessários. A Conferência de Nairóbi de 1985 sobre uso racional de medicamentos foi um marco mundial na promoção da prescrição racional [84]. Desde então, ênfase tem sido dada para o desenvolvimento de ferramentas operacionais e para o estudo do efeito de diferentes intervenções, principalmente em países em desenvolvimento [85].

Considerando a magnitude de recursos que são desperdiçados pelo uso não-razional de medicamentos, muitas intervenções promissoras são relativamente baratas. Métodos simples estão disponíveis para monitorar o uso de medicamentos e identificar ineficiências. Abordagens que se provaram efetivas na promoção de uso racional de medicamentos são: lista de medicamentos essenciais (LME), desenvolvimento de protocolos clínicos e diretrizes de tratamento, comitês de farmácia e terapêutica, treinamento básico de profissionais através do ensino baseado na solução de problemas, e treinamento dos profissionais da saúde em serviço [85].

O desenvolvimento de uma LME deve ser baseado em uma lista de condições e situações clínicas comuns e os tratamentos de escolha para estas condições devem ser definidos em diretrizes clínicas nacionais. Desta forma, a LME deve ser acompanhada de Diretrizes Terapêuticas. Os medicamentos incluídos nas diretrizes de tratamento para certo nível de cuidado médico constituirão a LME para aquele nível. Idealmente, a LME e as Diretrizes Terapêuticas deveriam ser desenvolvidas conjuntamente, como realizado no Quênia [84].

Em 2003, a OMS conceituou medicamentos essenciais como aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de atenção à saúde da população. Tais medicamentos devem ser selecionados segundo critérios de relevância em saúde pública, evidências de eficácia e segurança e estudos comparativos de custo-efetividade; também devem estar disponíveis no contexto

operacional dos sistemas de saúde, em todos os momentos, em quantidades, formas farmacêuticas, concentrações e informações adequadas, a preços que o indivíduo e a comunidade possam pagar [86].

Em relação a tratamento para doenças raras a OMS não tem uma diretriz ou recomendação definida, mas em 2006 um grupo de pesquisadores holandeses publicou no próprio boletim da OMS [87] um 'chamamento' para que a organização voltasse seus olhos para os medicamentos das doenças raras e propuseram em complementação à LME elaborando uma lista de medicamentos "órfãos essenciais". Na mesma publicação, na forma de um editorial, em 'resposta' a esta colocação a OMS indicou sua posição no trecho a seguir reproduzido: *"If the definition of an essential medicine is to be changed to include medicines needed for people with rare diseases, then the principle of distributive justice can be the moral basis for such a change and cost-effectiveness analysis can be the method used to select which medicines to include in the Model List. I doubt that having a separate complementary Orphan Medicines Model List would make these medicines available, since these drugs would not be identified as "essential" without qualification. If cost-effectiveness analysis indicates high priority for a drug for any disease, it should be considered "essential" and put on the Model List of Essential Medicines. Whether highly cost-effective medicines for rare diseases should be considered essential medicines is the immediate question to be answered. The principle of distributive justice suggests that the answer is yes."* [88]

No Brasil, seguindo-se o preconizado pela OMS e no intuito de aproximar-se dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), extinguiu-se no país, em 1997, a Central de Medicamentos (CEME) e foi implantado o programa de Farmácia Básica, voltado para a assistência farmacêutica de 40 itens de medicamentos básicos, destinados ao atendimento de municípios de menos de 21 mil habitantes. Esse programa foi executado até 1998, quando foi aprovada a portaria GM 3.916/98, que definiu a Política Nacional de Medicamentos [89]. A elaboração desta Política foi coordenada pela Secretaria de Políticas de Saúde do Ministério da Saúde (MS), e consta na sua introdução: *"A Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde,*

constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população. A Lei nº 8.080/90, em seu artigo 6º, estabelece como campo de atuação do Sistema Único de Saúde - SUS - a „formulação da política de medicamentos (...) de interesse para a saúde (...) O seu propósito precípua é o de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais.”.

O MS adotou as chamadas listas de medicamentos e por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF-SCTIE/MS), definiu-se como responsável pela padronização de 3 elencos distintos: 1) os medicamentos excepcionais; 2) medicamentos estratégicos (medicamentos utilizados para o tratamento de endemias focais e doenças negligenciadas—doenças que não são alvo de pesquisa devido a pouca possibilidade de lucro, e que já foram controladas por países desenvolvidos); e 3) medicamentos para atenção básica: baseado na RENAME.

Em 2009, ocorreu nova alteração e a chamada lista de medicamentos excepcionais passou a ser parte do chamado "Componente Especializado da Assistência Farmacêutica" (CEAF), aprovado por meio da Portaria GM/MS nº 2.981 [90] de 26 de novembro de 2009 (complementada pela portaria GM/MS nº 2.982, da mesma data)-[91] o que segundo a definição do MS: "*trata-se de uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde. Sua principal característica é 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. Este Componente foi aprovado no sentido de aprimorar e substituir o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, entendendo que o mesmo tem uma importância fundamental para o acesso da população brasileira aos medicamentos para agravos importantes, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto clínico*". Ainda segundo o MS as alterações no programa tiveram como objetivo majoritário

"garantir tratamento em todas as fases evolutivas das doenças contempladas", em associação com os 'Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas' aprovados pelo Ministério da Saúde [92] e de forma integrada com o nível básico da assistência do SUS.

Os medicamentos que constituem o chamado 'Componente Especializado da Assistência Farmacêutica' estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas [93]:

Grupo 1, aquele cujo financiamento está sob a responsabilidade exclusiva da União [93]. São incluídos neste grupo os medicamentos que estão associados a: 1) maior complexidade da doença a ser tratada ambulatorialmente; 2) refratariedade ou intolerância a primeira e/ou a segunda linha de tratamento; 3) medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o CEAF; e, 4) medicamentos incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde.

Adicionalmente os medicamentos do Grupo 1 dividem-se em Grupo 1A- medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e Grupo 1B- medicamentos adquiridos pelos estados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde, na modalidade Fundo a Fundo. A responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação de todos os medicamentos do Grupo 1 é das secretarias estaduais de saúde.

Grupo 2, constituído por medicamentos, cuja responsabilidade pelo financiamento é das Secretarias Estaduais da Saúde [93]. Incluem aqueles medicamentos relacionados à: 1) menor complexidade da doença a ser tratada ambulatorialmente em relação aos elencados no Grupo 1; e, 2) refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento.

Grupo 3, constituído por medicamentos, cuja responsabilidade pelo financiamento é tripartite (União, Estado e Município), sendo a aquisição e dispensação de responsabilidade dos municípios sob regulamentação da Portaria GM nº 2.981/2009. Incluindo, portanto, os fármacos constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME vigente, e indicados pelos PCDT, e os

como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas no CEAF.

Independentemente do Grupo, o fornecimento de medicamentos padronizados no CEAF deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecidos pelo Ministério da Saúde, de abrangência nacional [87]. As regras para a dispensação dos medicamentos do Grupo 3 estão regulamentadas na Portaria GM nº 2.982/2009 que aprova a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica [86]. Considerando todos os medicamentos incluídos, até esta data (25-05-2013) o CEAF é composto por 150 fármacos em 310 apresentações farmacêuticas indicados para o tratamento das doenças contempladas [93].

Dentre as doenças genéticas há poucas com tratamentos contemplados por estes 'componentes', estão incluídos, por exemplo, a Imiglucerase, a Taliglucerase, a Alfavelaglucerase e o Miglustat para a Doença de Gaucher, no Grupo 1. A fórmula alimentar para pacientes com fenilcetonúria, no Grupo 2.

4. MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS.

Não há uma única definição de doença rara (ou órfã). Porém todas as definições têm conceitos epidemiológicos associados, algumas podem ainda levar em conta fatores como a gravidade da doença, o cenário econômico envolvido e a existência de tratamentos adequados [1]. Nos EUA é considerada uma doença rara que afeta menos de 200.000 e na UE tem que ser uma condição que afeta mais do que 5 em cada 10.000 pessoas da comunidade [1]. Até recentemente, o Brasil não tinha um conceito oficial, mas em maio de 2013 no âmbito de uma consulta pública envolvendo doenças raras [94] foi proposto adotar-se a definição da OMS, que diz: uma doença ou condição rara (órfã) afeta 0,65/1.000 habitantes do mundo [95]. Se individualmente, elas podem ser consideradas raras, como conjunto de doenças raras, afetam 6-8% da população do mundo [96].

Com base na premissa de que a raridade (portanto pequeno número de pacientes em potencial) estaria associada com baixos lucros e por isso a indústria farmacêutica não teria interesse no desenvolvimento de medicamentos para essas condições, vários governos desenvolveram legislação e políticas específicas, que estimulam a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos para estas doenças. O pioneiro foi o EUA e, em 1983, foi publicado o "Orphan Drug Act" aprovado pelo Congresso Americano (mencionado na 'introdução'). Este não somente caracterizava o medicamento órfão como aquele direcionado para uma doença que atinja menos de 200.000 casos/ano nos EUA (cerca de 75/100.000 habitantes) como criava para os medicamentos assim classificados, linhas especiais de financiamento governamental, impostos diferenciados e permite ainda que estes passem por protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápidos que os usuais [1]. Nesta iniciativa os Estados Unidos foram seguidos por outros países, tais como o Japão (1993), Austrália (1997) e pela União Européia (1999).

Para viabilizar a aplicação das particularidades relacionadas ao tratamento de doenças raras, o FDA criou, em 1982, um setor específico para os medicamentos classificados como 'órfãos' (aqueles destinados a doenças raras), e que lida com linhas especiais de financiamento governamental, impostos diferenciados e possibilita ainda que estes medicamentos passem por protocolos especiais de aprovação mais rápidos que os usuais [97]. No âmbito da UE, cabe à EMA (European Medicines Agency), entidade reguladora destes países a caracterização ou não de um medicamento como 'órfão'. Caso esta definição se aplique ao produto, isso possibilita que o desenvolvimento deste conte com aconselhamento científico da agência, obtenção de subsídios, redução nos impostos associados e, em última instância, até uma exclusividade mercado nos 10 anos seguintes à sua aprovação de venda, dentro dos países da UE [98].

De acordo com a OMS, a legislação ou política relevante para medicamentos usados no tratamento de doenças raras existe na União Européia, Estados Unidos da América (EUA), Austrália, Taiwan, Cingapura e Japão [1].

Os resultados podem ser considerados bem sucedidos, pois os processos de licenciamento destes medicamentos vêm crescendo de maneira progressiva nos últimos anos e uma série de doenças raras já dispõem de tratamentos específicos [1]. Mas, por outro lado, os custos associados a esses produtos, são, (em geral), muito elevados criando um paradoxo: existem tratamentos disponíveis para algumas doenças raras, mas, freqüentemente, estes não são acessíveis a muitos dos pacientes.

Um estudo patrocinado pelas autoridades de saúde do Reino Unido (National Health Service/NHS) e publicado em dezembro de 2009 [99] avaliou a acessibilidade aos seguintes medicamentos (de alto custo) para doenças raras: imiglucerase (Gaucher), alfa-galactosidase e betagalactosidase (DF), laronidase (MPS I), idursulfase (MPS II), galsulfase (MPS VI), alfa-glucosidase (Doença de Pompe) e miglustat (Doença de Niemann-Pick, tipo C). Encontrou-se uma heterogeneidade grande dentre os países pesquisados (Alemanha, Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Itália, Nova Zelândia e outros países— inclusive Brasil). Em

relação à Doença de Fabry apenas poucos países forneceram dados: Na Austrália os critérios de elegibilidade para TRE são diferentes entre homens e mulheres; e, a resposta ao tratamento é reavaliada pelas autoridades após 2 anos de uso do medicamento. Nos Estados Unidos alguns seguros privados contemplam o uso dos medicamentos frente a critérios individuais (são estes Aetna, CIGNA, Blue Cross Blue Shield, United healthcare e Nevada Healthcare plan nos EU apenas a betagalsidase é licenciada e comercializada). Dentre os europeus a heterogeneidade encontrada foi grande com alguns países tendo esquemas de custeio ou ressarcimento parcial quer de origem pública ou privada, como a França, a Bélgica e Alemanha.

No Canadá até 2006 a despeito da recomendação da não-incorporação do tratamento (devido à combinação efetividade indefinida para desfechos relevantes e alto custo) alguns governos provinciais mantinham um esquema de financiamento dos medicamentos, sendo o acesso no país heterogêneo. Em 2006/2007 iniciou-se um programa pioneiro de 'cost-sharing' o 'Canadian Fabry Disease Initiative' [100] previsto para durar cerca de 3 anos, numa parceria entre os fabricantes das 2 enzimas e os governos federal e provinciais, com os objetivos de incluir todos os pacientes no país com FD e acompanhá-los em 3 grupos, um grupo (1a) no qual pacientes que já recebiam um dos medicamentos continuariam a recebê-lo, um grupo (1b) em que pacientes antes não- tratados receberiam de forma randomizada uma das enzimas, e outro grupo (1c) de pacientes com formas leves da doença que não receberiam TRE. Este formato além de dividir e racionalizar custos permitiria coletar dados fundamentais sobre efetividade do tratamento, evolução da doença e comparatividade das 2 enzimas disponíveis.

No Reino Unido, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) tem um papel de avaliar e recomendar adoção de tratamentos a serem custeados pelo sistema público do país, sendo um norteador da incorporação de novas tecnologias. Este segue princípios Avaliação de Tecnologias de Saúde, como custo efetividade para fazer suas recomendações. Lá devido ao alto custo destes optou-se por criar-se os chamados 'Patients Access Schemes' (PAS) também estabelecidos a partir de acordo entre os fabricantes e o governo, como forma de permitir acesso a

alguns medicamentos de alto custo [101].

Mas, mesmo em países nos quais há financiamento (total ou parcial) destes tratamentos, uma questão ainda não resolvida é a sustentabilidade destes programas (e do próprio sistema de saúde) a médio e longo prazo, devido aos usuais elevados custos. Recentemente, dois artigos foram publicados por Guest et al [102,103], avaliando o impacto no orçamento em dois países europeus (Noruega e Itália) que possuem diferentes fontes de financiamento do setor de saúde, foi capaz de demonstrar que, independentemente do sistema de financiamento/reembolso há um dispêndio substancial de recursos devido à TRE sendo estes custos elevados para qualquer país. Em 2011 Schey et al [104] do mercado farmacêutico europeu total referente a medicamentos órfãos foi previsto para subir de 3,3% em 2010 para 4,5% em 2016.

4.1 DOENÇAS RARAS E ACESSIBILIDADE AO TRATAMENTO (DE ALTO CUSTO) NO BRASIL.

No Brasil, a definição empregada pela ANVISA para 'medicamentos órfãos' diz que estes são medicamentos "utilizados em doenças raras, cuja dispensação atende a casos específicos" [105] sem outras especificações. Não é apenas a definição que é sucinta e vaga, o país não conta, com uma política definida para estes medicamentos.

Dentro do chamado CAEF, no qual estão incluídos medicamentos para o tratamento de asma, cuja prevalência estimada varia de 4-22% [106] junto com a Imiglucerase para a Doença de Gaucher de prevalência estimada de 1: 50.000-100.000 [107], ou ainda, observando pelo ângulo econômico, o CAEF engloba desde hipolipemiantes como a atorvastatina, cujo comprimido de 10mg tem custo inferior a 50 centavos até a imiglucerase, cujo frasco de 400UI custa mais de 3mil reais [61].

Observa-se ainda que os tratamentos para doenças (classicamente denominadas) genéticas, custeados pelo SUS não estão agregados em um único programa. No caso da Doença de Gaucher, por exemplo, ambas as opções existentes estão no chamado CAEF, a Imiglucerase é do grupo 1A enquanto o Miglustat é do grupo 1B; para a fenilcetonúria, as fórmulas alimentares

são do CAEF, Grupo 2. Existem ainda casos como o do pamidronato para Osteogênese Imperfeita, custeado por um programa específico.

Adicionalmente como o elenco de terapias disponíveis pelo SUS contempla apenas algumas doenças genéticas (raras) e seus tratamentos (que são em geral de alto custo) o acesso a estes tratamentos acaba se dando, de fato, através da judicialização, um fenômeno nacional cada vez mais freqüente [108, 109]. Trabalho publicado em 2012 de Sartori Junior et al [110], com participação desta autora, avaliou 13 processos judiciais no estado do Rio Grande do Sul, voltados para a obtenção do tratamento de TRE para pacientes com DF. Dentre os muitos pontos relevantes os autores identificaram que em dos casos havia 12/13 liminares favoráveis aos pedidos de medicação, nenhum dos processos tinha sentença definitiva mesmo tendo um iniciado em 2004 (mais de 5 anos antes) e por fim, chama atenção no trabalho o fato de apenas um juiz ter pedido uma avaliação de um perito técnico independente, sobre a solicitação feita.

A crescente judicialização da saúde brasileira tem levado o próprio Ministério Público a abordar de forma específica estas demandas, exemplo disto é a publicação pelo ministério público federal um 'Manual de Atuação' voltado para esta questão [111].

5. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM DOENÇAS RARAS

5.1. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) nasceu na Universidade MacMaster, no Canadá, no início da década de 80. Na sua origem, objetivava contrapor-se à prática médica tradicional. Ao contrário desta, que fundamenta suas intervenções nas inferências oriundas dos conhecimentos fisiopatológicos, em observações não sistematizadas e opiniões de autoridades, a MBE propõe que toda intervenção médica seja orientada pelas evidências obtidas a partir de experimentos científicos bem conduzidos.

Como processo, a MBE segue algumas etapas sistemáticas: 1- identificação dos problemas relevantes dos pacientes; 2- conversão dos problemas em questões que conduzam às respostas necessárias; 3- pesquisa eficiente das fontes de informação disponíveis; 4- avaliação crítica da qualidade da informação disponível e da força da evidência existente, favorecendo ou negando o valor de uma determinada conduta; 5- obtenção de conclusões quanto ao significado das informações existentes; 6- aplicação das conclusões dessa avaliação na melhoria dos cuidados prestados aos pacientes.

Na MBE o processo de tomada de decisão não é definido apenas pela posição individual do médico e sua experiência clínica; este procura incorporar as melhores evidências científicas/clínicas existentes na literatura sobre a situação/questão, com todos os princípios, recursos e pessoas que estão envolvidas (incluindo a sociedade e os pacientes individualmente), sendo seu o objetivo final oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisões em benefício dos pacientes.

A construção de recomendações ou diretrizes clínicas é uma parte importante da MBE. Mas como as informações nas quais estas se baseiam são dinâmicas e em constante progresso, um aspecto fundamental é que estas recomendações devem ser periodicamente revisadas e atualizadas para que cumpram seu papel. Por fim, para que uma diretriz clínica seja efetiva deve haver

disseminação da informação e implementação dos princípios/programas, pois apenas assim assegura-se que as diretrizes serão efetivamente utilizadas no processo de tomada de decisão clínica.

5.2. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) pode ser considerada como uma das muitas vertentes originadas na MBE. A ATS envolve a avaliação de forma sistemática de todas as tecnologias da área de saúde. Sua proposta central é proporcionar, através de informações objetivas, os subsídios adequados para o estabelecimento de políticas na área de saúde e para a tomada de decisão pelos gestores do sistema de saúde, inclusive sobre a incorporação de novas tecnologias da área.

Tecnologia de saúde inclui uma gama variada de procedimentos, equipamentos e medicamentos que são aplicados na manutenção, promoção, diagnóstico e restauração da saúde. Estas tecnologias dizem respeito a intervenções empreendidas em quaisquer níveis dos setores da saúde: prevenção primária, detecção de doenças, avaliação de identificação de fatores de risco, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos.

A decisão para a incorporação de novas tecnologias é geralmente baseada nos seguintes critérios: A) Eficácia, a comprovação de eficácia clínica é o critério primordial para se considerar a incorporação de alguma tecnologia. Para ser demonstrada, tradicionalmente se necessita de ensaios clínicos fase III com as seguintes características: utilização de tratamento padrão (quando existe um tratamento estabelecido) como grupo controle e não placebo; demonstração de benefícios em desfechos relevantes (por exemplo, aumento de sobrevida, alteração de aspectos de morbimortalidade), com tamanho de efeito clinicamente relevante; baixa probabilidade de erro alfa e vieses sistemáticos minimizados, além de validade externa.

B) Segurança, evidências de riscos e efeitos adversos não identificados nos ensaios clínicos utilizados para fins de registro têm reforçado necessidade de esforços não somente as instâncias de oficiais de farmacovigilância, mas também dos profissionais de saúde e dos pacientes para

identificação/monitorização dos eventos adversos.

C) Custo-Efetividade, a premissa mais importante para estabelecer a importância da relação custo-efetividade é a de que os recursos são finitos. Esta é uma premissa de fácil comprovação e válida universalmente. Sendo os recursos finitos, são necessários métodos para a adequada alocação destes recursos. Análises de custo-efetividade são métodos que avaliam a relação entre os custos e os benefícios de cada intervenção em saúde. A análise de custo-efetividade permite buscar racionalização do processo de incorporação tecnológica, buscando entre alternativas não competitivas as intervenções que maximizem a possibilidade de benefício e entre alternativas competitivas aquelas que, tenham relação de custo efetividade 'incremental' melhor. Não se preconiza os resultados da análise de custo-efetividade de uma maneira absoluta ou única, porém seus resultados podem auxiliar substancialmente o processo de tomada de decisão[112].

Segundo definição da OMS, intervenções que custem até 3 vezes o valor da renda per capita de um país são consideradas custo-efetivas (aquelas que se situam na faixa de custo até 1 vez a renda per capita são altamente custo-efetivas e aquelas que estão entre 1-3 vezes este valor são moderadamente custo-efetivas). Já aquelas que custam mais que 3 vezes a renda per capita nacional são consideradas não custo-efetivas [112].

D) Impacto financeiro, a avaliação do impacto financeiro de uma tecnologia deve considerar a combinação do 'custo' frente à razoabilidade do seu financiamento e sustentabilidade do sistema de saúde frente à sua adoção.

Em síntese, portanto, a avaliação econômica em saúde é o processo através do qual custos de um programa, sistema, serviços ou atividade de saúde são comparados com alternativas existentes; verificando-se a ocorrência ou não, da melhoria na atenção à saúde da população ou da utilização mais adequada dos recursos existentes.

5.3. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E SUA APLICAÇÃO EM DOENÇAS RARAS.

Em última instância a existência de métodos de ATS tem como razão central auxiliar de forma técnica e objetiva na adequação de gastos e investimentos na área da saúde. Diante da velocidade de descobertas, em particular nas áreas de diagnóstico e tratamento. Este 'progresso' está freqüentemente acompanhado de aumento de custos, sem que isso se traduza sempre em ganhos proporcionais. As ferramentas da ATS permitem a realização de análises visando contribuir para o estabelecimento de um sistema de saúde mais eficiente, mais justo e mais equitativo [113].

Na área das doenças raras o uso da ATS tem um caráter paradoxal: Se por um lado a necessidade de racionalização da alocação de recursos é essencial, devido ao alto custo associado aos tratamentos para os quais em geral, inexistem alternativas específicas. Por outro lado a metodologia empregada na área desenvolveu-se tendo como base doenças de prevalência elevada, como as doenças cardiovasculares. Poucos são os estudos existentes nesta área, e há muitos questionamentos sobre a aplicabilidade de princípios e modelos desenvolvidos principalmente a partir de grupos de doenças cardíacas e cardiovasculares, bem mais prevalentes [114,115].

Em 2007, Moore et al [117] publicaram com a intenção de demonstrar as limitações dos métodos de econometria clássicos aplicados a doenças raras, uma análise Bayesiana da TRE na doença de Fabry. Eles utilizaram dados de qualidade de vida disponíveis na literatura para demonstrar o acréscimo no custo por QALY e o acréscimo no incremento da rede de benefícios, relacionando-o com uma curva de aceitabilidade do custo-efetividade e a disponibilidade de pagar'. A conclusão dos autores foi que a TRE vai sempre resultar em um déficit líquido para a sociedade à vista dos altos custos correntes da mesma e das formas de avaliação empregadas.

Até 2013 havia apenas um único estudo sobre custo-efetividade da TRE na doença de Fabry, o de Connock et al [60]. Tais autores construíram um modelo dinâmico de decisão que levou em conta o impacto econômico associado aos principais eventos clínicos possíveis na doença de Fabry, tendo e 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 seu modelo não se mostrou custo-efetivo, e os resultados obtidos indicaram o fato de que, o custo de 1mg de agalsidase beta teria de ser reduzido de £65,1(custo real à época do estudo) para £9 a fim de ser obtida uma razão de considerada aceitável de custo-efetividade de £30,000 por QALY convertido para real este valor seria cerca de R\$ 99.000,00 (cotação média da libra em maio-2013).

Em fevereiro de 2013 foi publicado por Rombach et al [116] um novo estudo sobre custo-efetividade da TRE na DF, que teve conclusão semelhante. Neste os autores concluíram que a TRE tem efeito limitado sobre a qualidade de vida e a progressão da doença em órgãos-alvo, sendo que a TRE gera custos extras por cada ano livre de dano em órgão-alvo e de adicional QALY um valor que variaria de €5.5- €7,5 milhões, com um valor correspondente em reais de 13-19,5 milhões de reais (cotação média do euro em maio-2013).

Considerando estes aspectos faz-se importante uma reflexão sobre a necessidade de alterarem-se os moldes de avaliação e incorporação destas tecnologias, mantendo-se ao mesmo tempo a equidade entre os diferentes indivíduos [118, 119]. Isto não se trata de uma questão fácil de ser resolvida, mas que é prioritária para que sejam possíveis quaisquer avanços na área.

6. JUSTIFICATIVA

Esta tese envolve duas linhas centrais de trabalho: caracterizar as políticas voltadas aos medicamentos para doenças genéticas raras e sua acessibilidade. E avaliar a possibilidade de utilização de ferramentas de ATS como forma de promover um processo decisório de incorporação de tecnologias de saúde objetivo.

Em relação à primeira parte do trabalho: a necessidade de identificar as políticas brasileiras na área de medicamentos para doenças raras e acessibilidades a estes, tendo como foco as doenças genéticas raras é premente se considerarmos o surgimento relativamente recente de tratamentos (de alto custo) para algumas destas doenças.

ATS tem como razão central de sua existência auxiliar de forma técnica a adequação de gastos e investimentos na área da saúde, sendo uma forma legítima e isenta de se avaliar a inclusão de determinado tratamento no sistema de saúde, assim como as possíveis repercussões desta decisão tanto para os indivíduos portadores da doença como para sistema de saúde como um todo. As características da DF e do seu tratamento específico são um exemplo adequado do cenário atual que colocam estes numa posição de caso-modelo. Dentro da DF, escolhe-se uma abordagem que focasse o tratamento específico com reposição enzimática sobre a nefropatia, pois a insuficiência renal é a maior causa de morbi-mortalidade nestes pacientes. No estágio final da doença renal a chamada terapia substitutiva se impõe, nas opções diálise ou transplante. O transplante renal na DF é incipiente e na maioria dos casos a opção é a hemodiálise. Esta é um procedimento de alto custo realizado apenas em centros de alta complexidade, e implica em alterações relevantes na qualidade de vida dos pacientes. Resultados preliminares da literatura sugerem que a TRE poderia levar à estabilização (temporária?) da função renal em alguns subgrupos de pacientes com DF, não há, no entanto, nenhum estudo existente focado neste aspecto específico da doença, o que torna esta abordagem inédita e relevante.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o panorama existente atualmente no Brasil em relação às políticas de acesso a tratamento de alto custo no cenário de doenças raras. E contribuir para a construção de políticas públicas relacionadas ao tratamento de doenças raras no SUS, usando como referência o exemplo da doença de Fabry— a partir da elaboração de estudo sobre custo-efetividade da terapia de reposição enzimática para doença de Fabry no Brasil e da análise deste.

7.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Descrever as políticas existentes no Brasil em relação ao acesso de medicamentos para doenças raras.
- b) Avaliar a aplicabilidade da ATS em um cenário de doença rara, tendo a Doença de Fabry (DF) como exemplo.
- c) Contribuir para a elucidação de possíveis benefícios da TRE na DF, focando na nefropatia associada a esta doença.
- d) Colaborar no aprimoramento do processo decisório de (possível) incorporação de tecnologias inovadoras de alto custo no segmento das doenças raras
- e) Identificar e analisar os aspectos que influenciam a acessibilidade a estes tratamentos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franco, P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discovery Today*. 2013 Feb; 18 (3-4): 163-72..
2. Vinhas de Souza M, Krug BC, Picon P, Schwartz, IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2010; 15 (S3): 3443-54.
3. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 75-83.
4. Hers HG. Pompe's disease. *Gastroenterology* 1965; 48: 625-33.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281 (3): 249-254.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, Jong JG, Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.
7. Gieselmann, V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1270: 103-136.
8. Winchester. Classification of Lysosomal Storage Diseases. pp 37-47. In *Lysosomal Storage Diseases. A Practical Guide*. 2012, Editors Mehta A and Winchester B. Edited by Wiley- Blackwell. London, UK.
9. Schwartz, I, Souza, CFM, Giugliani, R. Treatment of inborn

errors of metabolism. *Journal de Pediatria*. 2008. 84 (S4): S8-19.

10. Desnick RJ, Schuchmann EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal disorders: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2012; 13: 307-35.

11. Mehta A, Ramaswami U. Fabry Disease. pp 58-62. In *Lysosomal Storage Diseases. A Practical Guide*. 2012, Editors Mehta A and Winchester B. Edited by Wiley-Blackwell. London, UK.

12. 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.

13. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (4): 338-46.

14. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry Disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006; 79 (1): 31-40.

15. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, Marques FMV, Guilhem JG, Macedo E et al. Demographic characterization of Brazilian patients included in the Fabry Registry. *Genetics and Molecular Research.* 2013; 12 (1): 136-142.

16. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry

Disease: structure of human alpha-galactosidase J Mol Biol. 2004; 337 (2): 319-35.

17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/#fabry.Molecular_Genetics, último acesso em 29 de maio de 2013.

18. Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG, ET al. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. Biochim Biophys Acta. 2012; 1822 (2): 226-32.

19. 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.

20. 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.

21. Alegra T. Vairo F. de Souza MV. Krug BC. Pereira TV. Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry Disease: A systematic review and meta-analysis. Genetics and Molecular Biology. 2012; 35 (S4): 947-954.

22. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28; 2: CD006663

23. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry Disease:

findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009; 11(11): 790-6

24. 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.

25. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst G. Fabry Disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2102–2111.

26. Branton, M, Schiffmann, R, Kopp, JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; S2: 139-143.

27. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinski M, Harzer K, Kusterman-Kuhn B et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchow's Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990; 417: 449–455.

28. Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al: An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *NEJM.* 1991; 324: 395–399.

29. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry Disease: detection of undiagnosed hemodialysis

patients and identification of a —renal variant□ phenotype. *Kidney Int.* 2003; 64: 801-7.

30. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann et al. Anderson-Fabry Disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 715–724.

31. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry Disease in females. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 241–244.

32. Teragaki M, Tanaka A, Akioka K, Lan HTN, Nishi Y, Yamano Y, Yoshikawa I. Fabry Disease Female Proband With Clinical Manifestations Similar to Hypertrophic Cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 2004; 45: 685-689.

33. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M- European FOS Investigators. Natural History of Fabry Disease in females in the Fabry Outcome Survey (FOS). *J Med Genet* 2006; 43: 347–35.

34. Wilcox, WR, Oliveira, JP, Hopkin, RJ Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry Disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Gen and Metabol.* 2008; 93 (2): 112-28.

35. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002; 91 (439): 107-12.

36. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Wevers RA,

Salvayre R, Levade T. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry Disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet.* 1996; 33 (8): 682-8.

37. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal Pathology in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: S134–138.

38. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F et al. Scoring system for renal pathology in Fabry Disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *J Am Soc Nephrol. Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 2168–2177.

39. Breunig F, Wanner C. Update on Fabry Disease kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol.* 2008; 21: 32-37.

40. Sessa A, Meroni M, Battini, G Maglio A, Nebuloni M, Tosoni A et al. Renal involvement in Anderson-Fabry Disease. *J Nephrol.* 2001; 16: 310-3.

41. Sessa, A, Meroni, M, Battini G, Righetti M, Mignani R. Chronic renal failure, dialysis and renal transplantation in Anderson-Fabry Disease. *Sem in Nephrol.* 2004; 24: 532-536.

42. Warnock DG, West ML. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry Disease. *Advances in Chronic Kidney Dis.* 2006; 13 (2):138-47.

43. Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A,

Clarke JT, et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. *Genet Med*. 2013 May 16. (doi: 10.1038/gim.2013.56- Epub ahead of print).

44. Schiffmann R, Waldek S, Benigni, Levin A, Wanner C. Biomarkers of Fabry Disease nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 360-64.

45. Najafian B, Maurer M. Quantitating Glomerular Endothelial Fenestration: An Unbiased Stereological Approach. *Am J Nephrol*. 2011; 33 (S1): 34–39.

46. _____K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Edited by the National Kidney Foundation. 2002.

47. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry Disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003; 64 (3): 801-7.

48. Linthorst GE, Hollak CEM, Korevaar JC, Van Manen JA, Aerts JM, Boeschoten EW. Alfa-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1581-84.

49. Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D, Cerezo S, Delgado R, Andrade CF et al. Frequency of Fabry Disease in male and female haemodialysis patients

in Spain. BMC Medical Genetics. 2010; 11: 19.

50. Obrador GT, Akinlolu A, Thadani R. End-stage renal disease in patients with Fabry Disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: S144-46.

51. Branton, M, Schiffmann, R, Kopp, JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: S139-43.

52. Thadhani R, Myles W, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM e Obrador GT. Patients with Fabry Disease on dialysis in the United States. Kidney International. 2002; 61: 249–255.

53. Ortiz AO, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C- (Fabry Registry.) Nephropathy in males and females with Fabry Disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 1600-07.

54. Mosnier JF, Degott C, Bedrossian J, Molas G, Degos F, Pruna A, Potet F. Recurrence of Fabry's Disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. 1991; 51 (4):759-62.

55. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry Disease Transplantation. 2009; 87(2): 280-5.

56. Porsch DB, Nunes ACF, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M et al. Fabry Disease in hemodialysis patients in Southern Brazil: Prevalence

study and clinical report. *Renal Failure*. 2008; 30: 825-30.

57. Pagán-Muñoz B, Lopez-Rodrigues M, Gomez-Cerezo JF, Poyatos-Toribio C, Barbado Hernandez FJ. Efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina en la proteinuria asociada a la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp*. 2007; 207 (3): 125-8.

58. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *NEJM*. 2001; 345: 9-16.

59. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M et al. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease- A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 77-86.

60. 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.

61. ANVISA. Lista de registro de preços maio 2013, disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b60456804f79d6ffaeb4ff9a71dcc661/LISTA+CONFOR MIDADE 2013-04-30.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b60456804f79d6ffaeb4ff9a71dcc661/LISTA+CONFOR+MIDADE+2013-04-30.pdf?MOD=AJPERES), último acesso 29 de maio de 2013.

62. Blom D, Speijer D, Linthorst GE, Donker-Koopman WG, Strijland A, Aerts JM. Recombinant enzyme therapy for Fabry Disease: absence of editing

of human alpha-galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):23-31.

63. 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.

64. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry Disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007; 2 (7): e598.

65. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry Disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Kazuya Genet Med.* 2012; 14 (9): 779– 86.

66. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry Disease. *Muscle Nerve.* 2006; 34 (1): 53-6.

67. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry Disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation.* 2001; 104: 1506-1512.

68. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry Disease with reversal after

enzyme replacement. *Stroke*. 2002; 33: 525-531.

69. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry Disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008; 94 (2): 153–8.

70. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney International*. 2002; 62 (6): 1933–46.

71. Thurberg BL, Byers RH, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry Disease by repeated skin biopsies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004; 122 (4): 900–8.

72. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry Disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006; 29 (4): 572–9.

73. Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Eto Y. Influence of antibody formation on reduction of globotriaosylceramide (GL-3) in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy. *Mol Genet Metab*. 2007; 92 (3): 271–273.

74. Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, Strijland A,

Aerts JMFG. Enzyme therapy for Fabry Disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney International*. 2004; 66 (4): 1589–1595.

75. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Linthost G et al. Long-Term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Am. J. Hum. Genet*. 2004; 75: 65– 74.

76. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry Disease *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (5): 1547-57.

77. Tahir H, Jackson LL, Warnock. DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase- beta. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (9): 2609-17.

78. Thofehrn S, Netto C, Cecchin C, Burin M, Matte U, Brustolin S, et al. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry Disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren Fail*. 2009; 31 (9): 773-8.

79. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(5):1132-9

80. Ferriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassman G, West M, Cybulla

M. Agalsidase alfa slows the decline of renal function in patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol.* 2009; 29 (5): 353- 61

81. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M (FOS Investigators). The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (1): 60-9.

82. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry Disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (3):1042-9.

83. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou K, Stein M, et al. The effectiveness and cost effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technology Assessment.* 2012; 16 (30): 1-543.

84. ____Kenya: updating the Essential Drugs List. *Essent Drugs Monit.* 1993; 16-7.

85. Laing R, Hogerzeil H, and Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan.* 2001; 16 (1) 13-20.

86. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, Hoen E. Twenty-five years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. *Lancet.*

2003; 17; 361 (9370): 1723-9.

87. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines Bulletin of the World Health Organization. 2006; 84(9): 745-751.

88. Reidenberg MM. Are drugs for rare diseases "essentials"? Bulletin of the World Health Organization. 2006. 84(9):686.

89. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de novembro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 1998; 10 novembro.

90. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.981. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União* 2009; 26 de novembro.

91. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.982. Aprova a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. *Diário Oficial da União* 2009; 26 de novembro.

92. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), disponível em:http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115, último acesso em 20 de maio de 2013.

93. Componente especializado de assistência farmacêutica (CEAF), disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/situacoes_clinicas_ceaf_jan_2012.pdf

, último acesso em 20 de maio de 2013.

94. Consulta Pública nº. 7/SAS/MS, de 10 de abril de 2013, em http://200.214.130.94/CONSULTAPUBLICA/index.php?modulo=display&sub=dsp_consulta, último acesso em 20 de maio de 2013.

95. Aronsom JK. Rare diseases and orphan drugs. Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 61: 243- 245.

96. <http://www.eurordis.org/about-rare-diseases>, último acesso em 15 maio 2013.

97. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>, último acesso em 15 maio 2013.

98. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont_ent_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce, último acesso em 15 maio 2013.

99. ____ Ultra Orphan Drugs for Lysosomal Storage Disorders. A guideline comparison and survey of international current practice, disponível em http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/22/A_Guideline_Comparison_and_Survey_of_International_Current_Practice_in_Ultra_Orphan_Drugs_for_Lysosomal_Storage_Disorders.pdf.

100. The Canadian Fabry Disease Initiative, disponível em: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/36618.html#3>.

101. Jarosloswsk S, Thoum M. Design of Patients Access Schemes in the UK. *Appl Health Eco and Health Pol.* 2011; 9(4): 209-15.
102. Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tøndel C, Svarstad E. Modeling the resource implication of managing adults with Fabry disease in Norway favors home infusion. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (12):1104-12.
103. Guest JF, Concolino D, Di Vito R, Feliciani C, Parini R, Zampetti A. Modeling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Italy. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41 (7): 710-8.
104. Schey C, Milanova T and Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011; 6: 62.(doi: 10.1186/1750-1172-6-62).
105. http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_m.htm
último acesso em 15 maio 2013.
106. Motta-Franco J, Gurgel R, Solé D. Epidemiologia da Asma. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 2006; 29 (4): 150-155.
107. Mistry PK, Cappelini MD, Lukina E, Özsan H, Pascual SM, Rosembaum H, et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011; 86 (1): 110-5.
108. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IVD. Conseqüências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as

mucopolissacaridoses. *Cad. Saúde Pública*. 2012; 28 (3): 479-489.

109. Medeiros M, Diniz D, Schwartz IV. A tese da judicialização da saúde pelas elites os medicamentos para mucopolossacaridose. *Cien Saúde Colet*. 2013; 18 (4): 1079-88.

110. Sartori Junior D, Leivas PG, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IV. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a Doença de Fabry no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cien Saúde Colet*. 2012; 17 (10): 2717-28.

111. Dantas NS, Silva RR. Medicamentos Excepcionais. Publicado pela Escola Superior do Ministério Público da União, série: Manual de Atuação. 2006. Brasília, DF, Brasil.

112. _____. Making choices in health: WHO guide cost-effectiveness analysis. Edited by Edejer et al. WHO Publications. Genebra, 2003.

113. Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24 (3): 244-58.

114. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technol Assessment in Health Care*. 2007; 23 (1): 36-42.

115. Drummond, MF. Challenges in the economic evaluation of orphan

drugs. *Eurohealth*. 2008; 14 (2): 16-17.

116. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 19;8:29. doi: 10.1186/1750-1172-8-29

117. Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme Replacement Therapy in Orphan and Ultra-Orphan Diseases. The Limitations of Standard Economic Metrics as Exemplified by Fabry-Anderson Disease. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25 (3): 201-208.

118. McCabe C, Edlin R, Round J. Economic consideration in the provision of Treatments for Rare Diseases. In *Rare Diseases Epidemiology*. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686: 211-22.

119. Golan O, Hansen P, Kaplan G, Tal O. Health technology prioritization: which criteria for prioritizing new technologies and what are their relative weights? *Health Policy*. 2011; 102(2-3):126- 35.

9.ARTIGOS

9.1. ARTIGO 1- (PUBLICADO)

Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas.

PUBLICADO EM CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA.2010; 15(S3): 3443-3454.

Medicamentos de Alto Custo para Doenças Raras: uma revisão da situação brasileira tomando como exemplo as doenças lisossômicas.

High cost drugs for rare diseases: reviewing the current Brazilian situation using the lysosomal storage disorders as a model.

Autores:

Mônica Vinhas de Souza 1

Bárbara Krug 1

Paulo Dorneles Picon 2

Ida Vanessa Dpederlein Schwartz 3

1-Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, FAMED-UFRGS

2- Serviço de Medicina Interna, HCPA

3-Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Autor correspondente: Ida Doederlein Schwartz. Serviço de Genética.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. 90035-903.

Porto Alegre-RS

Resumo

Este artigo aborda, de forma crítica, aspectos das políticas públicas brasileiras para medicamentos, com ênfase nos de alto custo, dirigidos às doenças raras. As doenças lisossômicas (DL) foram utilizadas como exemplo pela sua raridade e tendência mundial para o desenvolvimento de novos fármacos para seu tratamento, todos de alto custo. Três DL foram abordadas: doença de Gaucher, doença de Fabry e Mucopolissacaridose tipo I. A 1ª tem a droga para seu tratamento licenciada no Brasil e seu uso normatizado através de protocolo clínico do Ministério da Saúde (MS). As 2 outras, recentemente, tiveram medicamentos dirigidos aos seus tratamentos registrados no país, não havendo, porém protocolos de tratamento nem diretrizes clínicas balizadas pelo MS. Uma avaliação abrangente desta situação, partindo da prevalência e história natural destas e dos resultados esperados com o tratamento, foi realizada neste artigo. O objetivo foi trazer a discussão sobre avaliação de tecnologia de saúde para medicamentos de alto custo para doenças raras, enfatizando-se a necessidade de políticas legitimadas dirigidas a estas. Apesar das dificuldades de se estabelecer uma política de saúde específica para cada doença rara, é possível o estabelecimento de modelos científico-rationais globais para lidar com este crescente desafio.

PALAVRAS: Doenças raras, Doenças lisossômicas, Medicamentos de alto custo, Políticas de saúde.

Abstract

This article approaches in a critical way aspects of Brazilian public policies for drugs, emphasizing those classified as high cost and for rare diseases. The lysosomal storage diseases (LSD) were the example because of their rarity and the international trend for the development of new drugs for their treatment, all at high costs. Three LSDs were approached: Gaucher disease (GD), Fabry disease and Mucopolysaccharidosis type I. GD has its treatment drug licensed in Brazil and guidelines for its use are established through a clinical protocol by the Ministry of Health (MH). The others have their drug treatments registered in Brazil; however, treatment protocols and clinical guidelines for them have not been developed by the MH. An assessment of this situation, starting at aspects of prevalence and natural history of the diseases as well as the results expected from their treatment has been carried out in this article. The objective was to stir up the discussion on the evaluation of health technology assessment for high-cost drugs for rare diseases, emphasizing the need for establishing health policies with legitimacy towards these diseases. Despite the difficulties in establishing a health policy for each rare disease, it is possible to establish global scientific-rational models to deal with this growing challenge.

KEY WORDS: Rare diseases, Lysosomal storage diseases, High-cost drugs, Health policies.

Introdução

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem-se em um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras, caracterizadas pela presença de mutações patogênicas em genes que codificam enzimas envolvidas em alguma rota do metabolismo. No caso das doenças lisossômicas, as enzimas que apresentam atividade deficiente são aquelas envolvidas no catabolismo intralisossomal de macromoléculas. São descritas aproximadamente cinquenta doenças lisossômicas [1], com incidência conjunta estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos [2,3]. Em um estudo realizado no Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (LREIM-HCPA), centro de referência para o diagnóstico EIM no Brasil, as doenças lisossômicas corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados [4]. Algumas dessas doenças, como por exemplo a doença de Gaucher, são tratadas por terapia de reposição enzimática (TRE), uma modalidade de tratamento de alto custo que consiste na aplicação periódica de uma enzima artificial, semelhante àquela que o paciente não produz em quantidade suficiente e cuja deficiência é a responsável pelo quadro clínico da doença.

O Sistema Único de Saúde (SUS) não possui política de assistência farmacêutica específica para doenças raras, e a própria construção dessa política esbarra em questões bióéticas que envolvem temas como equidade, recursos escassos e reserva do possível. Mesmo assim, a demanda por TRE é cada vez maior, sendo às vezes balizada por ordens judiciais que entram em conflito com a Política Nacional de Medicamentos [5] e com a medicina baseada em evidências (MBE). Há de se considerar, também, o *lobby* da indústria farmacêutica para a entrada de novos fármacos no país.

Pretende-se, com este artigo, iniciar-se uma reflexão multidisciplinar sobre a necessidade de modelos para avaliação de tecnologia em saúde (ATS) e de políticas envolvendo doenças raras e tratamentos inovadores no SUS. A doença de Gaucher, a mucopolissacaridose I e a doença de Fabry foram escolhidas para

ilustrar esta discussão porque reúnem aspectos modelares para a análise dos determinantes envolvidos na aquisição de biotecnologias ante recursos escassos.

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher (deficiência da β -glicosidase ácida) foi a primeira doença lisossômica a ser tratada por meio de TRE. São descritos três tipos principais desta doença [6]: (1) tipo I – é o mais comum, sendo caracterizado pelo quadro visceral (hepatoesplenomegalia), envolvimento ósseo e hematológico (anemia, plaquetopenia), e ausência de comprometimento neurológico; (2) tipo II – as manifestações clínicas são muito precoces e há comprometimento neurológico importante e grave; e (3) tipo III – é semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave. Os pacientes com doença de Gaucher tipo II, manifestação mais grave dela, têm uma expectativa de vida muito curta e morrem ainda na primeira infância, geralmente antes dos três anos de idade. O comprometimento neurológico inclui regressão neurológica e convulsões.

Desde o início da década de 1990, a doença de Gaucher tipo I sintomática e as manifestações não neurológicas da doença de Gaucher tipo III têm sido tratadas com sucesso através da TRE com imiglucerase, uma enzima recombinante muito semelhante à β -glicosidase ácida, sem similares no mercado. Não existem evidências de eficácia desta forma de terapia na doença de Gaucher tipo II [7]. Desde 1998, a imiglucerase faz parte da lista dos excepcionais do Ministério da Saúde do Brasil (MS) (**Tabela 1**). A imiglucerase é um medicamento de alto custo cujo fabricante é único (Genzyme Corporation). Em 2007, aproximadamente quinhentos pacientes com doença de Gaucher foram tratados no Brasil, sendo comprados 177.280 frascos a um custo de mais de R\$ 250 milhões [8]. Até 2002, não existiam diretrizes nacionais para o uso de imiglucerase apoiadas pelo MS. Naquele ano foi publicado, pelo próprio MS, na forma de portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para doença de Gaucher (PCDT-Gaucher) [7]. O PCDT-Gaucher foi construído com auxílio de duas autoridades internacionais (Dr. Ernest Beutler, EUA, e Dr. Ari Zimran, Israel) e discutido em consulta pública nacional. Este protocolo criou o conceito de “menor

dose clinicamente eficaz” de imiglucerase, o que recomenda que seja buscado sempre que possível.

Outras estratégias específicas de tratamento estão atualmente sendo testadas para a doença de Gaucher e para as demais doenças lisossômicas (**Tabela 2**). Algumas delas, inclusive, já foram aprovadas por agências internacionais de regulamentação (**Tabela 2**). A maioria desses tratamentos é considerada de alto custo mesmo para países desenvolvidos, e estão sendo desenvolvidos para doenças consideradas até então sem tratamento, como as mucopolissacaridoses. No caso das doenças lisossômicas para as quais já existe tratamento (usualmente TRE), é muito remota a possibilidade de que sejam feitos ensaios fase III, duplo-cegos, randomizados contra a terapia convencional, uma vez que a “terapia convencional” e a “nova terapia” foram desenvolvidas por empresas concorrentes. Esse problema já vem acontecendo em relação à doença de Gaucher: não foi considerada ética, por exemplo, a realização de um ensaio clínico fase III comparando a TRE com imiglucerase e um medicamento novo (inibidor da síntese de substrato ou miglustate); isso fez com que o miglustate fosse aprovado, pelas agências de regulação de medicamentos americana (Food and Drug Administration ou FDA) e europeia (European Medicines Agency ou EMEA), para uso somente em um pequeno subgrupo de pacientes com doença de Gaucher (aqueles que não toleravam a TRE), pois estes foram os únicos pacientes que puderam ser incluídos, por motivos éticos, nos ensaios clínicos do novo fármaco. Connock et al.[9] consideram este princípio ético equivocado; segundo estes autores, a posição de monopólio da TRE não deve ser utilizada como desculpa para impedir a realização de pesquisas fundamentais sobre intervenções alternativas, e que talvez sejam até mais custo-efetivas.

Mucopolissacaridose tipo I

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica causada pela atividade deficiente da enzima α -L-iduronidase (Quadro 1), com incidência mundial estimada em 1/100.000 recém-nascidos vivos [2,3]. Não existem estudos epidemiológicos sobre esta doença no Brasil. Segundo o Registro de MPS I,

financiado pela Genzyme Corporation, existem aproximadamente 55 pacientes identificados em nosso país [10]. Este número é provavelmente uma subestimativa, uma vez que a Rede MPS Brasil, iniciativa coordenada por uma das autoras deste artigo (IVD Schwartz), cadastrou, de abril/2004 a outubro/2007, 87 pacientes brasileiros.

A MPS I está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo (sistema nervoso central, ossos, articulações, vias aéreas superiores e inferiores, coração e córnea, principalmente) [11]. Na forma grave (síndrome de Hurler), os pacientes costumam ser diagnosticados até os dois anos de idade, apresentar atraso de desenvolvimento aparente entre 14 e 24 meses e estatura máxima de 110 cm; a história clínica é dominada por problemas respiratórios, e o óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida, por insuficiência cardíaca ou respiratória. Na forma intermediária (síndrome de Hurler-Scheie), os pacientes costumam apresentar evidência clínica da doença entre três e oito anos de idade, sendo que a baixa estatura final é importante; a maioria dos pacientes apresenta inteligência normal, e a sobrevivência até a idade adulta é comum. Na forma atenuada (síndrome de Scheie), a sintomatologia dos pacientes costuma iniciar entre cinco e quinze anos de idade, sendo que o curso clínico é dominado por problemas ortopédicos; a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca.

Não existe tratamento curativo para a MPS I. As opções terapêuticas disponíveis incluem intervenções realizadas no nível do fenótipo clínico (tais como cirurgias para correção de hérnias) ou no nível da proteína mutante (transplante de células hematopoiéticas e TRE com laronidase). A laronidase, a-L-iduronidase recombinante, é produzida pela Biomarin Pharmaceutical Inc. e pela Genzyme Corporation, EUA. Existe, até o momento, apenas um ensaio clínico de fase III, duplo-cego, randomizado contra placebo, publicado a seu respeito na literatura, o qual incluiu 45 pacientes [12]. Em 2003, este produto foi aprovado pelo FDA para o tratamento das formas graves, intermediárias e atenuadas, com sintomas graves

ou moderados da MPS I. Em junho do mesmo ano, foi aprovado também pela EMEA. Em contrapartida, em 2005, o Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), administrado pelo Canadian Coordinating Office on Health Technology Assessment, não recomendou o financiamento da laronidase no Canadá, pois os estudos não teriam demonstrado benefício em desfechos clínicos e haveria o risco de desenvolvimento de eventos adversos graves; além disso, o tratamento não foi considerado custo-efetivo [13].

A laronidase é um medicamento de alto custo que recebeu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2005, mas que não se encontra incluído na lista de medicamentos excepcionais do MS. Estima-se que aproximadamente quarenta pacientes brasileiros estejam sendo atualmente tratados com laronidase [14], provavelmente via programa de acesso expandido (subsidiado pela indústria), ou como uso comercial (financiado diretamente pelos governos estaduais ou União).

Não existem estudos sobre avaliação econômica da TRE para MPS I publicados na literatura. Connock et al. [9] tentaram, sem sucesso, desenvolver um modelo de custo-efetividade para a laronidase, tendo atribuído o insucesso à falta de dados sobre a história natural da MPS I e sobre o efeito da TRE em desfechos centrais como mortalidade.

Doença de Fabry

A doença de Fabry é também uma doença lisossômica, de herança ligada ao X, na qual os pacientes do sexo masculino apresentam atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A (aGAL-A). As heterozigotas podem ser assintomáticas ou desenvolver a doença, possivelmente devido à inativação randômica de um cromossomo X [15]. A incidência estimada da doença de Fabry é de 1 em 40.000 a 100.000 indivíduos do sexo masculino [15,16].

Ao contrário da maioria das doenças lisossômicas, a doença de Fabry é primariamente uma doença de adultos [17]. Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre cinco e dez anos de idade. Na maioria dos casos, na idade adulta, os pacientes desenvolvem doenças

renal e cardíaca graves, sendo a disfunção renal progressiva a principal causa de óbito [17].

A betagalsidase é uma forma recombinante da enzima humana aGAL-A, produzida pela Genzyme Corporation a partir de células CHO (Tabela 2), e que foi aprovada, em 2003, pelo FDA e pela EMEA, para o tratamento da doença de Fabry. Essa aprovação foi baseada em um único ensaio clínico fase III, duplo-cego, randomizado contra placebo, e que incluiu 58 pacientes [18]. Em 2007, mais um ensaio clínico randomizado com betagalsidase foi publicado, desta vez incluindo 82 pacientes, tendo sido o primeiro focado em desfechos clínicos (primeiro evento cardíaco, renal ou neurológico) [19]. Este fármaco já possui registro na Anvisa, é de alto custo e não faz parte da lista de medicamentos excepcionais.

A alfa-galsidase, produzida a partir de células humanas pela Shire HGT, EUA, é a outra opção para o tratamento da doença de Fabry. Foi aprovada para uso na União Europeia, com base no estudo de Schiffmann et al. [20], o qual incluiu 26 pacientes, mas não pelo FDA, e também não possui registro na Anvisa.

Embora a dose recomendada de betagalsidase (1,0 mg/kg) seja cinco vezes superior à dose recomendada de alfa-galsidase (0,2 mg/kg), o custo dos tratamentos é semelhante [9]. Recentemente foi publicado um ensaio clínico randomizado que comparou ambas as enzimas em doses iguais (0,2 mg/kg, quinzenalmente); neste estudo, não houve diferença entre ambos os grupos, quer para parâmetros de resposta às medicações, quer para falhas no tratamento [21]. Existem outras evidências que sugerem que a alfa e a betagalsidase sejam proteínas funcionalmente indistinguíveis [9].

O único estudo sobre custo-efetividade da TRE na doença de Fabry é o de Connock et al. [9], cujos resultados apontam para o fato de que esse tratamento não é custo-efetivo.

O LREIM-HCPA diagnosticou, de 1982 a 2007, em torno de cinquenta pacientes brasileiros do sexo masculino com doença de Fabry (o total de pacientes brasileiros é certamente superior a este número, entre outros motivos

porque o levantamento deste laboratório não incluiu indivíduos do sexo feminino). Estima-se que pelo menos quarenta pacientes estejam recebendo TRE no Brasil (a maioria com betagalsidase), provavelmente via programa de acesso expandido ou como uso comercial.

Nesse ponto, cabe um comentário: uma vez que é real e premente a perspectiva de que os tratamentos que constam na Tabela 2 sejam incorporados no SUS nos próximos dez anos, talvez fosse importante a adoção pelo governo brasileiro de medidas para o desenvolvimento de mecanismos que propiciassem a realização de ensaios clínicos nessa área, coordenados e subsidiados pelo governo. Como certamente é o governo que vai arcar com os custos de tais tratamentos (pois todos serão necessariamente de alto custo), os ensaios clínicos poderiam ser desenhados conforme a sua demanda, comparando, por exemplo, as diversas formas de tratamento, inclusive combinados. A adoção desse tipo de estratégia depende da resolução do seguinte conflito: a responsabilidade pela criação de evidências é, prioritariamente, da indústria farmacêutica, interessada na comercialização dos seus medicamentos, ou do Estado, o seu financiador?

A experiência do Canadá deve ser ressaltada: o CEDAC não recomendou o financiamento, pelo governo canadense, da TRE para pacientes com doença de Fabry (com quaisquer dos dois produtos disponíveis: alfa ou betagalsidase), devido à falta de evidência consistente sobre a sua eficácia [22,23]. Em 2006, entretanto, o governo canadense resolveu participar de um ensaio clínico envolvendo pacientes com doença de Fabry e incluindo ambos os fármacos, a fim de serem obtidas evidências adicionais sobre a sua eficácia e custo-efetividade [24].

Medicamentos órfãos

Um tópico especial na política de fiscalização e regulação de medicamentos em todo o mundo vem a ser os chamados “medicamentos órfãos”. Este termo foi usado pela primeira vez em 1968 para descrever medicamentos potencialmente úteis, não disponíveis no mercado; sua exploração não era considerada lucrativa por motivos como dificuldade de produção ou, ainda, por serem destinados ao

tratamento de doenças raras [25]. Para a atribuição do *status* de medicamento órfão, dois conceitos são utilizados conjuntamente: o epidemiológico (prevalência ou incidência da doença numa população) e o econômico (presunção de não rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica da doença em questão). O princípio que norteia a maioria das agências de saúde em todo o mundo é o de que a “raridade” das chamadas “doenças órfãs” não produz lucratividade para as empresas farmacêuticas, desestimulando-as a investir na pesquisa e no desenvolvimento de medicamentos para essas enfermidades, e colocando os portadores dessas doenças em uma situação de desvantagem e fragilidade. Este aspecto, por sua vez, determinaria a necessidade da existência de políticas governamentais especiais para esse grupo de doenças e medicamentos [26].

O FDA criou, em 1982, um setor específico para os “medicamentos órfãos”; a isto se seguiu o *Orphan Drug Act*, aprovado em 1983 pelo Congresso Americano. Este não somente caracteriza o medicamento órfão como aquele direcionado para uma doença que atinja menos de 200.000 casos/ano nos EUA (cerca de 75/100.000 habitantes) como cria, para os medicamentos assim classificados, linhas especiais de financiamento governamental, impostos diferenciados e permite ainda que eles passem por protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápidos que os usuais [27]. O sucesso do *Orphan Drug Act* pode ser exemplificado pelo fato de que, entre 1972 e 1982, o FDA aprovou dez tratamentos para doenças raras, número que aumentou, entre 1982 e 2006, para 282; os pacientes mais beneficiados foram os portadores de formas raras de câncer e de doenças metabólicas (como os EIM) [26].

A EMEA possui também, desde 1999, uma política bem definida em relação aos chamados medicamentos órfãos. Os critérios epidemiológicos são claros: *Os medicamentos órfãos são destinados à prevenção, diagnóstico ou tratamento de condições muito graves, ou que signifiquem um risco para a vida, e que sejam extremamente raras, com uma prevalência dentro da União Européia igual ou inferior a 50/100.000 habitantes* [28]. A caracterização de um medicamento como “órfão” junto ao EMEA possibilita que o desenvolvimento deste conte com aconselhamento científico da agência, obtenção de subsídios variados, redução

nos impostos associados e, em última instância, até uma exclusividade de mercado nos dez anos seguintes à sua aprovação de venda nos países da União Europeia²⁸. A agência europeia ressalta em suas diretrizes específicas sobre o assunto que, para muitas das chamadas “doenças órfãs”, a experiência nos tratamentos específicos é restrita, quer pela inovação do tratamento, quer pela singularidade da doença, o que determina uma limitação na realização de ensaios clínicos comparativos pautados em princípios e métodos já existentes. Nesses casos, ocorre muitas vezes a necessidade de utilização ainda mais ampla de modelos *in vitro* e/ou pré-clínicos para a avaliação desses medicamentos. A EMEA enfatiza a necessidade de que conceitos como o da “plausibilidade científica” e “benefício plausível” não sejam negligenciados, sendo sempre desejável a utilização de métodos de avaliação baseados na metodologia científica convencional, e ainda em aspectos inovadores como a farmacogenética [28] .

No entanto, deve ser ressaltado que incentivos para o desenvolvimento de medicamentos órfãos podem, paradoxalmente, estimular o monopólio de indústrias farmacêuticas e tornar tais medicamentos altamente lucrativos, o que estaria em desacordo com a definição inicialmente proposta para “medicamento órfão”.

No Brasil, a definição empregada pela Anvisa para “medicamentos órfãos” diz que estes são medicamentos “utilizados em doenças raras, cuja dispensação atende a casos específicos”. Este conceito é pouco claro e sequer explicita a definição de “doença rara” no contexto do nosso país [29] . Chama a atenção não apenas a definição “sintética” e incompleta empregada pela nossa agência para o termo “medicamentos órfãos”, mas também a inexistência de uma política específica para este grupo de fármacos, alguns dos quais se encontram inseridos no componente de medicamentos de dispensação excepcional (CMDE) [30] . Esses medicamentos são aqueles utilizados para tratamento de agravos inseridos nos seguintes critérios [30]: (1) doença rara ou de baixa prevalência, com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado; e (2) doença prevalente, com uso de medicamento de alto custo unitário ou que, em caso de

uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado.

O CMDE surgiu, em 1993, com a denominação de “Programa de Medicamentos Excepcionais”, e seu objetivo inicial era o de disponibilizar gratuitamente à população medicamentos de uso ambulatorial, de alto custo, e que não pudessem ser comprados pelos cidadãos [31]. O CMDE continua sendo um programa que visa à cobertura de medicamentos ambulatoriais de alto custo. Não existe consenso sobre a definição de medicamentos de alto custo; uma das propostas diz que *medicamentos de alto custo são aqueles cujo valor unitário mensal esteja acima de um salário mínimo, ou medicamentos de uso crônico indicado para doenças muito prevalentes (acima de 1% da população) cujo custo mensal seja superior a um terço de um salário mínimo* [32]. Este programa/componente é cofinanciado pelos governos estadual e federal, e possui uma lista de medicamentos específica, definida na própria portaria de sua criação.

Alguns problemas são evidenciados nesse cenário: (1) apesar de o programa existir desde 1993 e de sofrer modificações subsequentes (inclusão e exclusão de medicamentos), carece ainda de diretrizes claras que estabeleçam seu conceito e os critérios de inclusão/exclusão de medicamentos na lista; e (2) o programa custou, em 2005, aproximadamente R\$ 1,2 bilhão (cerca de 1/3 dos investimentos para todos os programas de medicamentos) [33]. Quatorze medicamentos são responsáveis por 60% de seu custo. Entre eles, incluem-se dois medicamentos utilizados no tratamento de doenças genéticas: imiglucerase (para doença de Gaucher) e a alfadornase (para fibrose cística) [33]. Em resumo, a maior parte desse orçamento destina-se ao tratamento de um pequeno número de pacientes.

A inserção dos medicamentos para doenças raras dentro do CMDE traz, na opinião dos autores, alguns inconvenientes. O mais importante deles é que os medicamentos para doenças menos prevalentes ficam sujeitos às mesmas regras de avaliação que os medicamentos para doenças mais prevalentes. A própria Organização Mundial da Saúde (OMS) levantou, em 2006, uma discussão sobre a necessidade da criação de um novo tipo de lista (os medicamentos “raros

essenciais”), cujos critérios de inclusão englobariam, entre outros, a eficácia e a segurança desses medicamentos, sendo interrogada, entretanto, a necessidade de que existam estudos de custo-efetividade balizando essa inclusão [34]. O problema é que, como já mencionado, os medicamentos para doenças raras são aprovados para uso em seres humanos, pelos países desenvolvidos, de forma mais acelerada, na maioria das vezes sendo necessária apenas a realização de um ensaio clínico randomizado contra placebo com resultados positivos (geralmente com tamanho de amostra pequeno, e mostrando benefícios em desfechos não clínicos). Esta decisão é justificada por vários fatores, entre os quais o baixo número de pacientes existentes, e a falta de opções de tratamentos para essas doenças. Além disso, faltam estudos de história natural que permitam a realização de estudos de custo-efetividade (e, quando existentes, tais estudos costumam demonstrar que os medicamentos para doenças raras ultrapassam os limiares aceitáveis de custo-efetividade) [9] .

A inclusão de medicamentos para doenças raras em listas do MS poderia ser feita, na opinião dos autores, por meio de critérios diferenciados, utilizando princípios menos utilitaristas e levando em consideração tanto a vulnerabilidade da população atingida quanto a posição da sociedade em relação a essa inclusão, com definição de prioridades.

Avaliação de tecnologias em saúde para doenças raras

A medicina baseada em evidências (MBE) nasceu na Universidade MacMaster, no Canadá, no início da década de 1980, e propõe que toda intervenção médica seja orientada pelas evidências obtidas a partir de experimentos científicos bem conduzidos [35]. Ela se apoia em quatro áreas distintas: epidemiologia clínica, metodologia científica, estatística e informática. A construção de recomendações ou diretrizes clínicas é uma parte importante da MBE, mas como existe uma produção contínua de informações, um aspecto fundamental é que devem existir estratégias de atualização e de aprimoramento dessas diretrizes.

As diretrizes de tratamento são uma atividade preconizada pela

Organização Mundial da Saúde. A produção de documentos baseados em evidências para orientação da conduta médica foi liderada, nos EUA e no Canadá, por iniciativas do governo junto às sociedades médicas e instituições acadêmicas a partir do final da década de 1970 [36]. A primeira iniciativa do MS data de 2002, com a publicação dos “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas” (PCDT) para vários dos medicamentos excepcionais [37]. A maioria dos medicamentos para doenças genéticas incluídos na lista de medicamentos excepcionais apresenta PCDT publicado (**Tabela 1**).

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS), por sua vez, é um processo que se inicia com a MBE, ou seja, com a busca e a análise de evidências sobre eficácia e segurança de determinada tecnologia, mas que leva em consideração, também,

estudos econômicos e aspectos éticos e sociais para justificar alguma decisão em relação à sua inclusão (ou exclusão) em determinado programa/lista/rol de procedimentos [38,39]. Os modelos atualmente existentes de ATS foram construídos para doenças prevalentes. No caso das doenças raras, as seguintes indagações continuam sem resposta adequada na literatura:

(1) As doenças raras devem ter algum “tratamento” diferenciado no tocante à ATS?

(2) É possível a realização de estudos de custo-efetividade para doenças raras?

(3) A política de incorporação de novas tecnologias para doenças raras deve ser pensada diferencialmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento?

(4) Os métodos usuais de avaliação de ATS refletem as preferências da sociedade para o tratamento de doenças raras graves e/ou ameaçadoras da vida?

No Brasil, o governo regula o ciclo de vida das tecnologias em saúde através da Anvisa, do MS e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), todos locais privilegiados das atividades subsidiáveis pela ATS [36]. Decisões do

Judiciário, entretanto, também influenciam a utilização de tecnologias de alto custo em nosso país [36] .

A Anvisa é o órgão responsável pelo registro das tecnologias e pelo monitoramento de sua utilização e efeitos adversos. O MS, por sua vez, está à frente de dois mecanismos regulatórios: o credenciamento para a provisão de procedimentos especiais e a definição de procedimentos cobertos pelo SUS. A ANS seria responsável pela delimitação dos procedimentos a serem cobertos pelas operadoras de planos de saúde³⁶. Recentemente foi estruturada, também, a Comissão de Incorporação Tecnológica (Citec) do MS, que é a responsável pela deliberação sobre solicitações de incorporações de tecnologias, análise de tecnologias em uso, revisão e mudanças de protocolos em saúde e de gestão do SUS e na Saúde Complementar [40]. Infelizmente, tais atores ainda não trabalham

de forma integrada. Enquanto em alguns países, como nos EUA, a prescrição de medicamentos ainda não registrados pelo FDA pode ser o escopo de artigos publicados em revistas de impacto como o *New England Journal of Medicine* [41], no Brasil é plenamente aceitável que um medicamento seja prescrito sem que haja registro na Anvisa. Além disso, o registro de um medicamento não é condição única para sua inclusão em determinada lista de medicamentos no SUS.

A necessidade de uma política farmacêutica específica para doenças raras

Em face do exposto, portanto, a existência de uma lista específica brasileira (e de uma política de assistência farmacêutica) para doenças raras justificar-se-ia, na opinião dos autores, pelos seguintes fatos:

- as doenças genéticas constituem um dos principais grupos de doenças raras [26] e são, cada vez mais, importante causa de mortalidade infantil no Brasil;
- 85%-90% das doenças raras são graves ou ameaçadoras da vida [26];

- o número de pacientes diagnosticados com esse tipo de doença, embora ainda pequeno, tende a aumentar, seja pelo aumento da busca espontânea ou da busca de diagnóstico “financiada” pela indústria farmacêutica ou, ainda, pela maior acurácia dos testes diagnósticos;
- o custo dos medicamentos para essas doenças costuma ser muito elevado;
- a maioria dos tratamentos disponíveis para doenças genéticas não são fortemente baseados em evidências nem foram avaliados em relação a aspectos de custo-efetividade, em decorrência, entre outros aspectos, da falta de dados sobre história natural, de estímulo a esse tipo de pesquisa e de ensaios clínicos adequados;
- há falta de transparência em relação à inclusão/exclusão de medicamentos no CMDE, o que pode privilegiar certos grupos de doenças ou pacientes;
- existe variabilidade na conduta dos estados brasileiros em relação à implantação de programas para o atendimento dessas doenças;
- a maioria dos medicamentos para doenças raras, e que não estão incluídos em listas, são obtidos por meio de demandas judiciais. A necessidade de tratamento de muitos desses pacientes existe, e pode estar sendo postergada pela falta de uma política eficiente ou pelos gastos não justificados em medicamentos sem eficácia e segurança demonstrada.

Conclusões

A complexidade das opções terapêuticas medicamentosas atualmente disponíveis determina que as políticas de medicamentos não possam mais se restringir aos chamados itens essenciais e/ou de baixo custo. Esta nova realidade já levou, por exemplo, ao estabelecimento de listas dedicadas a medicamentos de maior custo dirigidos algumas vezes a doenças raras. Junto a isto, em alguns casos, houve o estabelecimento de protocolos clínicos de tratamento e diretrizes

terapêuticas, construídos para a racionalização do uso desses medicamentos.

A introdução de novas tecnologias de alto custo, em doenças raras, tem exemplos de sucesso dentre as doenças genéticas, sendo emblemático o caso da doença de Gaucher.

Uma das mais importantes questões é a de novas tecnologias que ainda não fazem parte da lista ou programa, mas que já se encontram no mercado e foram aprovadas por agências reguladoras; destas, muitas são indicadas para doenças

raras, algumas das quais sem outras opções de tratamento. O maior desafio nessa área é ser capaz de estabelecer modelos/processos de avaliação dessas tecnologias que agreguem aspectos técnicos e éticos e que sejam capazes de distinguir o benefício terapêutico real desses medicamentos; isto é especialmente premente quando consideramos a necessidade de que prioridades em saúde sejam definidas.

Colaboradores

MV Souza e IVD Schwartz foram responsáveis pela concepção, revisão da literatura e redação de todo o artigo; BC Krug e PD Picon participaram

de parte da revisão da literatura e redação do artigo (com relação a políticas públicas e de medicamentos para doenças raras no Brasil). Todos os autores revisaram a versão final do artigo e concordaram com a sua submissão.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do Ministério da Ciência e Tecnologia(MCT)/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)/ Ministério da Saúde- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos-Departamento de Ciência e Tecnologia (MS-SCTIE-DECIT) e a contribuição de Paulo Gilberto Cogo Leivas, Guilherme Becker Sander, Giacomo Balbinotto Netto e Raquel Tavares Boy da Silva em relação à discussão de aspectos específicos deste artigo. Agradecem, também, a Roberto Giugliani e Cristina Brinckmann Netto pelos dados epidemiológicos fornecidos.

Referências Bibliográficas

- 1) Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7:75-83.
- 2) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3):249-254.
- 3) Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-156.
- 4) Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156:650-654.
- 5) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de novembro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 1998; 10 nov.
- 6) Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet* 2007; 121(1):1-22.
- 7) Picon P, Prolla P, Amaral K, Beutler E, Zimran A. Doença de Gaucher. In: Picon P, Beltrame A, orga-nizadores. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. p. 217-234.

- 8) Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa para a saúde. [site da Internet] [acessado 2007 dez 15]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dirceubarbanodafsciems.pdf>.
- 9) Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. 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):1-130.
- 10) Muñoz Rojas MV, Noratto DYJ. MPS I treatment option in Brazil, Latin America and worldwide: what does the MPS I registry tell us? Proceedings of the 10th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases. Vancouver, Canada; 2008, jun 26-29.
- 11) Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3421-3452.
- 12) Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (Iaronidase). *J Pediatr* 2004; 144(5):581-588.
- 13) The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). [site da Internet] [acessado 2008 jul 9]. Disponível em: acmts.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aldurazyme_2005July14.pdf.

- 14) Muñoz Rojas MV, Noratto DYJb. The MPS I regis-try: do patients in Brazil, Latin Ameri ca and world-wide share the same phenotype distribution? Pro-ceedings of the 10th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases . Vancouver, Canada; 2008 June 26-29.
- 15) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Ger-main DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replace-ment therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):338-346.
- 16) 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):750-760.
- 17) Wraith JE. Clinical aspects and diagnosis. In: Platt FM, Walkley SU. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 50-80.
- 18) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's dis-ease. *N Engl J Med* 2001; 345(1):9-16.
- 19) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-

beta for advanced fabry disease: a randomized tri-al. *Ann Int Med* 2007; 146:77-86.

20)Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a random-ized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(21):2743-2749.

21)Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, Aerts JM, Hirth A, Hollak CE. Treatment of Fabry disease: outcome of a compar-ative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; 2(7):e598.

22)The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). [site da Internet] [acessado 2008 jul 9]. Disponível em: cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Replagal_2004Nov24.pdf.

23)The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). [site da Internet] [acessado 2008 jul 9]. Disponível em: www.acmts.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fabrazyme_Resubmission_may2005.pdf

24)Health Canada. [site da Internet] [acessado 2007dez 15]. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2006/2006_48_e.html

25)Silva R. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2000.

- 26)Haffner ME. Focus on research: adopting orphan drugs – two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med* 2006; 354(5):445-447.
- 27)USA. Food and Drug Administration (FDA). [site da Internet] [acessado 2007 dez 15]. Disponível em:<http://www.fda.gov/orphan/index.htm>
- 28)European Medicines Agency (EMA). [site da Internet] [acessado 2007 set 15]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/htms/human/comp/orphapp.htm>
- 29)Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário da Anvisa. [site da Internet] [acessado 2007 dez 15]. Disponível em: http://e-glossario.bvs.br/glossary/public/scripts/php/page_search.php?lang=&letter=M)
- 30)Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o componente de medicamentos de dispensação excepcional. *Diário Oficial da União* 2006; 10 nov.
- 31)Souza R. O Programa de Medicamentos Excepcionais. In: Picon P, Beltrame A. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- 32)Picon DP, Beltrame A, organizadores. *Ministério da Saúde: protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas– medicamentos excepcionais*. v. 1. Porto Alegre: Gráfica Pallottj; 2002.

- 33)Krug B, Schwartz I. Doença de Gaucher: delineando estratégias para promoção do uso racional de imiglucerase no Brasil. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica; 2006. p. 58-59.
- 34)Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the World Health Organization 2006; 84(9):745-751.
- 35)Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268:2420-2425.
- 36)Silva L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. Cien Saude Colet 2003; 8(2):501-520.
- 37)Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Série A: normas e manuais técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- 38)Novaes HMD. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. Rev Saude Publica 2000; 34(5):547-559.
- 39)Williams AH, Cookson RA. Equity-efficiency trade-offs in health technology assessment. International Journal of Health Technology Assessment 2006; 22(1):1-10.

- 40) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº3.223, de 27 de dezembro de 2006. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Diário Oficial da União 2006; 28 dez.
- 41) Okie S. Access before approval: a right to take experimental drugs? *N Engl J Med* 2006; 355(5):437-440.
- 42) Cogan J, Phillips J. Inherited defects in growth hormone synthesis and action. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4159-4180.
- 43) Culotta V, Gitlin J. Disorders of Copper Transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3105-3126.
- 44) First H, Hurt J, editors. *Oxford desk reference clinical genetics*. Oxford: Oxford University Press, Southern Africa; 2005.
- 45) Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais; 2006. [site da Internet] [acessado 2008 jul 8]. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25262

- 46) Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais; 2002. [site da Internet] [acessado 2008 jul 8]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm>
- 47) Brasil. Ministério da Saúde. Consulta pública nº 3, de 13/06/2008. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: angioedema hereditário. [site da Internet] [acessado 2008 jul 8]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/PT-03-CONS.htm>
- 48) Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais; 2007. [site da Internet] [acessado 2008 jul 8]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=27836
- 49) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.305, de 19 de dezembro de 2001. Aprova o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da osteogenesis imperfecta com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União 2001; 20 dez.
- 50) Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(2-3):442-447.
- 51) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Har-matz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Guzsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8(8):465-473.

52)Clinical trials. [site da Internet] [acessado 2007 dez 15]. Disponível em:
<http://www.clinicaltrials.gov>

Tabela 1 – Medicamentos para doenças genéticas incluídos na lista de medicamentos excepcionais*

Denominação Comum Brasileira	Doença	Incidência** (/100.000 RNs)	Possui PCDT/MS?
Acitretina	Ictioses ³	1:300.000 (Ictiose lamelar)	Sim ²
Alfadornase	Fibrose Cística	12,5-50	Sim ¹
Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina e Sinvastatina	Dislipidemias	200	Sim ¹
Danazol	Angioedema hereditário	Desconhecido	Não
Desferroxamina	Hemoglobinopatias	700	Sim ¹
Fórmula isenta fenilalanina (<1 ano)	Fenilcetonúria	10	Sim ¹
Fórmula isenta fenilalanina (>1 ano)	Fenilcetonúria	10	Sim ¹
Hidroxiuréia	Hemoglobinopatias	700	Sim ¹
Imiglucerase	Doença de Gaucher	1-2	Sim ¹
Imunoglobulina Humana	Imunodeficiências Primárias	10	Sim ²
Levotiroxina	Hipotireoidismo congênito	200	Sim ¹
Pancreatina e Pancrelipase	Fibrose Cística	12,5-50	Sim ¹
Penicilamina	Doença de Wilson	3-4	Sim ¹
Somatropina	Deficiência de Hormônio do Crescimento	10-25	Sim ²
Somatropina	Síndrome de Turner	40 (sexo feminino)	Sim ²

*Portaria GM 2.577/06 do Ministério da Saúde³⁰

**Cogan e Phillips (2001)⁴²; Culotta e Gitlin (2001)⁴³; First e Hurst (2005)⁴⁴. Doença órfã: <200.000 casos/ano ou 75/100.000 habitantes 27, prevalência <50/100.000 habitantes 28.

1 PCDT, MS 2006 45. 2 PCDT, MS 2002 46. 3 Em consulta pública (CP nº 3 de 13/06/2008)⁴⁷. 4 PCDT, MS 200748

O Pamidronato dissódico consta da lista de medicamentos excepcionais, mas não para o tratamento das Osteogêneses Imperfeitas (OI). O tratamento das OI é regulado pela Portaria GM 2.305/2001.⁵¹

Portaria GM 2.305/2001.49 RNs: recém-nascidos vivos; PCDT/MS: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde³
O grupo das Ictioses inclui: Ictiose vulgar, Ictiose ligada ao cromossomo X, Ictiose lamelar, Eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita
RNs: recém-nascidos vivos; PCDT/MS: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

Tabela 2 - Novas tecnologias para doenças lisossômicas* 40,52,53,54 (Wraith, 2006; Muenzer et al., 2006; Beck, 2007; Clinical Trials, 2007)

Doença-alvo	Nome da droga	Mecanismo de ação	Fase de desenvolvimento	Registro ANVISA	Aprovada pelo FDA/EMEA	Custo por paciente (média anual)
Fabry	Betagalsidase	TRE	Pós-comercialização	SIM	SIM (ambos)	Inglaterra: U\$215,000.00
Fabry	Alfagalsidase	TRE	Pós-comercialização	NÃO	SIM (EMEA)	Inglaterra: U\$215,000.00
Fabry	AT1001	Chaperona	Fase I/II	NÃO	NÃO	?
Gaucher	Velaglucerase alfa (Glicocerebrosidase produzida em células humanas)	TRE	Fase III	NÃO	NÃO	?
Gaucher	Glicocerebrosidase produzida em células vegetais	TRE	Inicial (fase I finalizado em voluntários sadios)	NÃO	NÃO	?
Gaucher	Miglustate	ISS	Ensaio clínico aberto em pacientes com doença tipo I estabilizada e que estavam em TRE com enzima convencional; fase I/II para o tipo III	SIM	SIM (ambos), para pacientes que não toleram TRE convencional	?
Gaucher	Genz-112638	ISS	Fase I/II	NÃO	NÃO	?
Gaucher	AT2101	Chaperona	Inicial	NÃO	NÃO	?
Niemann-Pick B	Esfingomielinase recombinante	TRE	Inicial	NÃO	NÃO	?
Niemann-Pick C	Miglustate	ISS	Ensaio clínico randomizado com controles históricos	NÃO	NÃO	?
Pompe	Alglucosidase alfa (α -glicosidase ácida produzida em células CHO)	TRE	Pós-comercialização (aprovada sem realização de estudo controlado por placebo)	NÃO	SIM (ambos)	Estados Unidos: U\$200,000.00-300,000.00
Pompe	α -glicosidase ácida recombinante produzida a partir do leite de coelhos transgênicos	TRE	Fase I/II	NÃO	NÃO	?
Tay-Sachs (tardia)	Miglustate	ISS	Fase I/II	NÃO	NÃO	?

*foram incluídos somente tratamentos que estão na fase de estudos clínicos ou que já foram aprovados por agências internacionais. Não foram incluídos protocolos de terapia gênica. Não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tais medicamentos. MPS: mucopolissacaridose; TRE: terapia de reposição enzimática; TCH: transplante de células hematopoiéticas; ISS: inibição da síntese do substrato

Tabela 3 - Classificação das mucopolissacaridoses ³⁸(Neufeld e Muenzer, 2001)

Tipo de MPS	Enzima com atividade deficiente	Glicosaminoglicano(s) não-degradado(s)	Epônimo
I	α -L-iduronidase	DS, HS	Hurler Hurler-Scheie Scheie
II	iduronato-sulfatase	DS, HS	<i>Hunter</i>
IIIA	sulfamidase (heparan N-sulfatase)	HS	Sanfilippo A
IIIB	α -N-acetilglicosaminidase	HS	Sanfilippo B
IIIC	acetil-Coa: α -glicosaminida acetiltransferase	HS	Sanfilippo C
IIID	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	HS	Sanfilippo D
IVA	N-acetil-galactosamina 6-sulfatase (galactose-6-sulfatase)	QS, CS6	Morquio A
IVB	β -galactosidase	QS	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	DS, CS4	Maroteaux-Lamy
VII	β -glicuronidase	DS, HS, CS4, CS6	Sly
IX	hialuronidase	hialuronan	Natowicz

DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; QS: queratan sulfato; CS4: condroitin 4-sulfato;

CS6: condroitin 6-sulfato.

9.2. ARTIGO 2- (SUBMETIDO PARA PERIÓDICO 'VALUE IN HEALTH')

Classical Fabry Disease Nephropathy: evaluating results and costs of enzyme replacement therapy

Authors:

1-Post Graduation Program of Medical Sciences (PPGCM), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

2-Commission of Medicine (COMEDI), Hospital de Clínicas de Porto Alegre/HCPA, Brazil.

3-Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

4-Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

5-Health Technology Assessment in Genetics Research Group, Hospital de Clínicas de Porto Alegre/HCPA, Brazil.

Corresponding author:

Mônica Vinhas de Souza

Hospital de Clínicas de Porto Alegre COMEDI- Room 947.

Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-903 Bairro Rio Branco- Porto Alegre – RS. Brazil. Phone number: +55 – 51- 3359.8011 Email: vsmonica@uol.com.br

ABSTRACT

Background: Fabry Disease (FD) is a rare genetic disease characterized by accumulation of glycosphingolipids in vascular endothelium leading to systemic dysfunction (renal, cardiovascular, and neurologic disease). This disease has specific treatment available with enzyme replacement therapy (ERT); however, its cost is very high and its clinical efficacy is still under discussion.

Methods: A Markov model considering a hypothetical cohort of adult male FD patients with very early-stage nephropathy (translated only as proteinuria) and based on literature data was designed to evaluate the results of ERT on the progression of the nephropathy. Direct costs associated with ERT were calculated and compared. Time horizon applied was 5 years and 4 possible states were considered: only proteinuria, non-dialytic renal insufficiency, dialytic renal insufficiency, and death.

Results: ERT only appears to slow the progression of nephropathy in the— only proteinuria□ subgroup. The cost related exclusively to an individual provision of the enzyme was around US\$200,000.00 per year. Treating around 42 cases per year — around 33% of all Brazilian patients with FD — would cost \$ 10 million US dollars, representing 0.02% percent of the entire Brazilian health budget for 2013.

Conclusion: The model was able to show a subgroup of patients with FD nephropathy who would possibly benefit from ERT. Nevertheless, the associated cost was very high for a low number of patients. The possible impact of high-cost technologies should be carefully evaluated, particularly in the context of rare

diseases. Appropriate technical appraisal can benefit the patients and help the sustainability of the health system.

Keywords: alfa-galactosidase, beta-galactosidase, cost, cost-effectiveness, decision model, economic evaluation, Fabry disease, health technology assessment (HTA).

Running title: ERT for Fabry disease nephropathy.

INTRODUCTION

Fabry disease (FD) is a lysosomal disease, with X-linked inheritance, caused by deficiency of the lysosomal enzyme α -galactosidase A (α GAL-A)—EC 3.2.1.22. This deficiency leads to accumulation of glycosphingolipids, mainly globotriaosylceramide (GL-3), in the vascular endothelium of skin, heart, liver, kidneys, and central nervous system. Its estimated worldwide incidence, including the classical and the atypical variant forms, varies from 1:4,600 to 1:100,000 newborn males [1,2,3,4]. Martins et al, [5] referred that 126 Brazilian patients are included the Fabry Registry, a registry supported by Genzyme/Sanofi (Boston, USA). However, the real incidence of FD in the Brazil is unknown.

Classical FD usually starts between childhood and early youth [4,6], both males and females can be affected, but males usually present more severe phenotypes. In most cases, patients develop renal disease (renal impairment and chronic kidney disease), cardiac disease (valvular disease, cardiac dysfunction, and coronary disease) and cerebrovascular disease (strokes and TIA). In an observational study, Waldek et al [7] evaluated the life expectancy of those with FD (58.2 years for affected men *versus* 74.7 years in the U.S. male population). Progression of renal as well as of cardiovascular diseases is the leading cause of death in these patients [2,3,7,8,9].

The natural history of nephropathy in FD was evaluated by a few studies [10,11]. In 2002, Branton *et al* described a cohort obtained from the records of the National Institutes of Health (NIH); the mean age of the onset of nephropathy was 27 years. In the same series, the authors found that 50% of patients with FD aged 43 had chronic renal disease. Another finding was that all patients in the cohort who reached the age of 50 had end-stage renal disease. The average annual rate of decline in glomerular filtration rate (GFR) in patients with FD was $12.2\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ [11], while the mean value of decline for healthy men and women (after 30 years of life) is $1\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, and for patients with hypertension varies from 2 -10 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ [12].

Until a decade ago, treatment of FD was entirely supportive and focused on managing the complications of the disease. There was no treatment directed to the primary cause of FD, and specific treatment has emerged only recently through enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant enzyme $\alpha\text{GAL-A}$ [13,14]. Two products are currently available worldwide: betagalsidase (1.0 mg/kg every other week)— (Fabrazyme®— Genzyme Corporation/Sanofi, Boston, USA) and alfagalsidase (0.2 mg/kg every other week)— (Replagal®— Shire Pharmaceuticals, Basingstone, UK). Both drugs are very expensive, and ERT for an average adult male (70kg) costs around US\$ 200,000 per patient per year [15] with either one of the two enzymes (in their respective manufacturer recommended dosages). *In vitro* studies suggest that both enzymes have very similar structures and the same functional properties [16]. Veder *et al* [17] performed an RCT comparing both enzymes; for 24 months, the authors followed 18 patients receiving alfagalsidase and 16 patients receiving betagalsidase (both with 0.2mg/kg, every other week), and no difference was found between the groups regarding the outcomes related to proteinuria, GFR, neuropathic pain,

serum and urinary GL-3, and treatment failure.

There is growing evidence that ERT may provide some benefits for some symptoms and certain organic dysfunctions present in those with FD (mainly nephropathy, cardiopathy, and neuropathy). However, the magnitude and clinical significance of those effects are still unknown [13,14,18,19]. A systematic review with meta-analysis, published in 2012 by our group [20], which included 10 RCT with alfa or betagalactosidase (187 patients in total), concluded that ERT relieves neuropathic pain and reduces ventricular hypertrophy and the urinary levels of GL-3. However, there was no defined association between ERT and reduction of proteinuria as well as improvement of renal or cardiopulmonary functions.

In Brazil, the national public health system named SUS is required by law to offer 'universal care'. However, the treatment of FD and most genetic diseases is still not covered by public health policies [21], neither is it funded by most private healthcare companies. That means that those high-

cost drugs are not usually accessible to patients— access to those treatments is gained more and more frequently through litigation at the courts [22].

One of the possible ways to equate this situation and deal with this growing challenge would be rationalization of resources and costs needed to treat those patients. This study aims to evaluate the possible clinical results of ERT in Fabry nephropathy and to analyze the direct costs involved in this treatment from the perspective of the Brazilian National Public Health System — SUS.

METHODOLOGY

A literature review was initially performed using the following databases: PubMed, Lilacs, EMBASE, and Cochrane. Only RCT, cohorts (following treated patients), and meta-analysis focused on renal outcomes were considered (GRF, proteinuria or renal clinical outcomes, e.g. need for dialysis). Other design studies

comparing different regimen of the medicines or studies evaluating only pathological aspects of the kidney were excluded – the review included studies published between 2001 (when the first RCT with ERT for FD was published) and January 2013. The review's aim was to collect data on FD nephropathy necessary to build and to fill in the model.

The definition of proteinuria adopted was: dipstick positive test or a value of $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ for 3 or more months. Nephropathy or chronic kidney disease (CKD) was defined as either kidney damage signs (translated as proteinuria/albuminuria) or $\text{GFR} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73$, for at least 3 months. The stages of nephropathy/CKD followed the definition of the US National Kidney Foundation [12].

A Markov diagram was built considering 4 possible states: only proteinuria/mild nephropathy (CKD stages 1-2), non-dialytic renal insufficiency (CKD stages 3-4) dialytic renal insufficiency (CKD stage 5) and death (**figure 1**).

Afterwards, a Decision Tree model was built and probabilities associated with each one of the states were calculated (**figure 2**). The time perspective adopted was 5 years, because studies available in the area do not have information for longer RBT follow up periods.

For modeling and evaluation proposals both enzymes (Alfagalsidase and Betagalsidase) were considered equivalent in terms of efficacy [16] when used in recommended dosages (by label).

Finally, the associated direct costs were evaluated. The cost of both enzymes was also calculated using dosages recommended by the manufacturer and prices defined by the Brazilian national agency ANVISA [15]. Costs of diagnostic tests, medical evaluations, and dialysis were defined according to the Brazilian Ministry of Health's reimbursement table and are applied nationally by

the Brazilian Public Health System — SUS [23]. The follow-up routine of FD patients with nephropathy was based on the protocol proposed by Ortiz et al [24]

The perspective chosen for the evaluation was the Brazilian Public Health System's (SUS) perspective. A sensitivity analysis was also performed. The software used was TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc., Williamstown, USA).

RESULTS

Direct costs associated with the ERT are presented in **table 1**, and the other direct costs involved in treatment of FD nephropathy are summarized in **table 2**.

Ten studies on the effects of ERT in Fabry nephropathy (3 randomized controlled trials and 7 follow-up/cohort studies) were included (**table 3**). The model built using this data was able to identify a selected group of patients with possible direct benefits coming from the ERT: patients with early-stage nephropathy, translated by proteinuria only (**figure 2**). Compared to those not treated with ERT, a larger proportion of patients with proteinuria remain stable when treated (**figure 2**): there is a 10% absolute difference (Pvalue<0.05) between the two groups.

The direct cost of enzyme for ERT for one patient in five years would range from US\$ 966,194.65 to US\$1,588,399.80 (considering the minimum and maximum cost of the enzyme at the manufacturer recommended dosage). To keep one additional patient at the 'only proteinuria' stage for 5 years, it would be necessary to treat ten patients, with a direct cost of 10 million US dollars.

An estimate was also made on the treatment cost with alfagalsidase if the dosage applied were 0.2mg/kg/inf (**table 2**).

Finally, a sensitivity analysis was performed changing the scenario of two aspects (identified by a tornado diagram): cost of recombinant enzymes and cost of dialysis. Adopting the WHO threshold [29], not even with a 75% reduction in the price of the drugs the treatment would be cost-effective (figure 3).

DISCUSSION

Our model identified one group of patients with FD who benefit from treatment with ERT: those with mild renal dysfunction translated as proteinuria. Treatment was able to maintain a larger proportion of those patients off dialysis during a 5 year follow-up period. Dialysis is a life-saving procedure but it is known to possibly cause severe impact on quality of life [30]. Identification of those patients could be easily achieved. The use of urine dipstick test to evaluate the presence of protein in urine is a sensitive and very cheap screening methodology. For those with positive screening test, testing 24h urinary protein would give a quantitative measure that could be used to follow-up proposals.

The high cost of ERT for individual treatment makes it not cost-effective. According to the WHO's definition, an intervention can be considered cost-effective if its cost is ≤ 3 times the GDP *per capita* [29]; therefore, the threshold for cost-effectiveness in Brazil would be US\$37,782.00 [31].

If we evaluate the 'number needed to treat' (NNT) in order to keep one individual off dialysis for 5 years, it will be 10 cases with an associated cost around 10 million US dollars - it means that for each extra patient who could be off dialysis during a period of 5 years, the annual expenditure would be around 2 million US dollars.

Estimating that one third of the 126 patients described by Martins et al [5] are individuals at the early stages of Fabry nephropathy and could benefit from the specific enzyme treatment, the direct cost of ERT would reach almost 41

million US dollars yearly, in order to have only 4 patients possibly off dialysis for 5 years.

An important remark is that these considerations are valid in a model that only considered as outcome the nephropathy and these patients have lesions on different target organs, e.g. heart and kidney, and this could affect the treatment's results. There is already some evidence pointing to beneficial effects on left ventricular hypertrophy and on FD cardiomyopathy [25,39]

The possibility of betagalsidase dosage reduction was considered and the cost reduction associated with its use is very substantial. If the dosage of betagalsidase were the same as that used by Vedder et al [17] with good results, the cost (US\$41,769.13) would be very close to the CE Brazilian threshold of US\$37,782.00. However, evidences pointing to the possibility of using lower dosages of betagalsidase have conflicting results. During the global shortage of betagalsidase in 2010-2012, when one of the strategies employed by health authorities and physicians was the reduction of dosages to 50% or 25% of the usual recommended amount [32]. Some authors, claimed that reduction of betagalsidase dosage is not associated with any negative consequences for patients [33]; however, a report was published by the European Medicines Agency (EMA) in 2010 warning about possible risks of dosage reductions [34] and there are studies indicating that some patients can be affected by reduction dosages with nonspecific symptoms (e.g. loss of energy) or even progression of FD target-organ lesions [35,36].

Our findings indicating high costs involved in the use of ERT as a major problem for proper access to those medicines are similar to studies performed around the world. Two articles recently published by Guest [37, 38] evaluate the budgetary impact on two European nations (Norway and Italy) with different

sources of funding for the health sector. They were able to demonstrate that regardless of the funding system, substantial expenditure is created by the use of ERT. Such costs are relevant to any country; a study published in 2011 [39] indicated that the share of the total European pharmaceutical market related to orphan medicines was predicted to rise from 3.3% in 2010 to 4.5% in 2016.

The lack of adequate data does not allow us to evaluate the possible results of a longer ERT period in the course of FD nephropathy. It is not known whether the effect persists after this period. Another important question posed by the results presented here is: would it not be better to treat patients at the asymptomatic phase, before they develop proteinuria? Unfortunately, it is not possible to answer this question because there is no information in literature regarding the possible effects of the enzyme on those patients. More studies are needed in order to provide an appropriate answer to such aspects — studies with longer follow-up periods and studies targeting patients at very early stages of FD, right after diagnosis.

Our study was the first one known with a model specific for FD nephropathy evaluation and it was based on clinical outcomes (an aspect still uncommon in the rare diseases field). Another relevant aspect is that it was built adopting the perspective of the Brazilian Public Health System. Those are strengths of this model. The public sector is a major fund provider for health care in Brazil, notably for high-cost procedures — for example, 92% of all organ transplants are exclusively funded by SUS in Brazil [40]. Incorporation of high-cost technologies, especially if not preceded by specific and careful evaluation, could create a serious threat to the sustainability of the system.

There are limitations to the model: the number of FD cases in Brazil is probably underestimated and the proportion of those using ERT is likely to be

lower. We also disregarded the fact that symptoms and target organ damage can change along time and individually; consequently, therapy results and costs will vary during follow-up.

The status of FD as a rare disease is directly related to the scarcity of information obtained from the literature, and this scarce data does not allow for the creation of a refined model that could capture the entire heterogeneity of patients, which in turn may relate to variations in their response to ERT.

An intrinsic limitation of Markov models concerns the assumption that the next stage only depends on the previous one, which may not happen. Studies show that in a few cases, patients can progress to renal failure without having proteinuria.

In spite of all these aspects, in a recent study published by Wyatt *et al* [42], reviewing the evidences about ERT in lysosomal diseases by evaluating data from different studies and databases from Europe, the authors were able to demonstrate benefits in distinct clinical outcomes of different diseases. Regarding FD nephropathy, the study indicated a clear association between ERT and proteinuria reduction.

Finally, we must remember that HTA methodology was originally designed for 'non-rare' diseases; therefore, its value and applicability in the analysis of rare diseases remains under intense debate. In 2007, Moore *et al* [43] published a paper to demonstrate the limitations of classical econometric methods applied to rare diseases, a Bayesian analysis of ERT in Fabry disease. They used data on quality of life available in the literature demonstrating the increase in cost per QALY and the incremental increase in network benefits, relating it to an acceptability curve and cost-effectiveness (willingness to pay). The authors' conclusion was that ERT will always result in a net deficit to society in the light of

current costs and the same forms of assessment employed [43].

In 2007 Connock et al [44] published an evaluation of cost-effectiveness for ERT in FD, concluding that the intervention was not cost-effective. Also in 2013 another evaluation carried by Rombach et al [45] in the Netherlands concluded that symptomatic patients with Fabry disease, ERT have limited effect on quality of life and progression to end organ damage. And ERT generates the extra costs per additional year free of end-organ damage and per additional QALY range from €5.5 - €7.5 million.

The possible impact of high-cost technologies for rare diseases should be carefully evaluated. Evaluation and rationalization of resource use are important tools when incorporation of costly technologies is under discussion, and it can help the sustainability of the health system. Echoing this, in 2008 Drummond [42] appealed for more research in the area, in an attempt to fill this challenging gap in the HTA area: rare disease and high-cost treatment evaluation.

Performing HTA in the field of rare diseases remains under intense debate. However, we should not disregard the significance of the results presented here: the right moment to treat those patients is when they still suffer minor impacts from the disease. Postponing treatment until a moment when there is severe organ damage seems to be futile and is certainly not effective.

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

FUNDING

Part of this research was supported by grants from the Brazilian Agency of Research-CNPq (MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 33/2007 and MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008).

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Dr. Cristina Netto and Dr. Felipe Vairo for providing us with information about patients followed at the HCPA, and to Dr. Izabel Almeida for sending us the updated file with SUS reimbursement costs.

ROLES

Dr. Vinhas de Souza and Dr. Schwartz participated in the conception, writing, and reviewing of the paper. Dr. Vinhas de Souza created the model and conducted the analysis.

REFERENCES

- 1) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006; 79(1):31-40.
- 2) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):338-46.
- 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) Mehta A, Ramaswani U. Fabry disease. In Mehta and Winchester. 2012 *Lysosomal storage disorders: a practical guide.* Edited by Wiley-Blackwell.
- 5) Martins, AM, Kyosen SO, Garrote J, et al. Demographic characterization of Brazilian patients included in the Fabry Registry. *Genetics and Molecular Research.* 2013; 12 (1): 136-142.
- 6) Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol.* 2002; 7:75-83.
- 7) Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009; 11(11):790-6.
- 8) Mehta A, Ricci R, Widmer U 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.
- 9) Eng, CM, Fletcher, J, Wilcox, WR 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.

- 10) Branton M, Schiffmann R e Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002. 13: S139–S143.
- 11) Thadhani R, Myles W, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM e Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney International.* 2002; 61: 249–255.
- 12) ____ K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Edited by the National Kidney Foundation. 2002.
- 13) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, *et al.* Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001; 285(21):2743-2749.
- 14) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, *et al.* Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease - A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:77-86.
- 15) Brazilian Agency ANVISA. Medicines Price List 2013, accessible in: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b60456804f79d6ffaeb4ff9a71dc_c661/LISTA+CONFORMIDADE_2013-04-30.pdf?MOD=AJPERES, last access 29th March 2013.
- 16) Lee K, Jin X, Zhang K, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L *et al.* A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology.* 2003; 13(4):305-13.
- 17) Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, *et al.* Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007; 2(7):e598.

- 18) Ferriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassman G, *et al.* Agalsidase alfa slows the decline of renal function in patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol.* 2009.
- 19) Ferriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M (FOS Investigators). The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Jan; 7(1):60-9.
- 20) Alegra T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Pereira TV, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology.* 2012; 35 (S4): 947-954.
- 21) Vinhas de Souza M, Krug BC, Picon P, Schwartz, IVD. [High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders]. *Ciência e Saúde Coletiva.* 2010; 15(S3): 3443-54. [Portuguese].
- 22) Sartori Junior D, Leivas PG, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IV. [Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil]. *Cien Saúde Colet.* 2012 Oct;17(10):2717-28.[Portuguese].
- 23) Cost of tests and procedures in the Brazilian public health system- SUS, in: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> last access 29th March 2013.
- 24) Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Jun;4(6):327-36.
- 25) Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J and Mehta AB (2008) Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double-blind,

placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 94:153-158.

- 26)Tahir H, Jackson LL, Warnock. DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep; 18(9):2609-17.
- 27)Thofehrn S, Netto C, Cecchin C, Burin M, Matte U, Brustolin S, et al. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren Fail.* 2009; 31(9): 773-8.
- 28)West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May; 20(5):1132-9.
- 29)WHO definitions of Cost-effective intervention, at http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html, Last access 29th March 2013.
- 30)Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H *et al.* Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12): 2002-9.
- 31)World Bank Economic indicators, at <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>. Last access 29th March 2013.
- 32)Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Oct 31; 6:69.
- 33)Press release EMA 23 April 2010: European Medicines Agency gives new temporary treatment recommendations for Fabrazyme. Accessible at

- 34) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/04/WC500089620.pdf
- 35) Assessment report on the shortage of Fabrazyme. Overview of shortage
Period: Spontaneous Reports from June 2009 through 15 September 2010 and Registry data from June 2009 through 05 August 2010.
Accessible at
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099241.pdf.
- 36) Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, et al.
Effect of reduced agalsidase Beta dosage in fabry patients: the Australian experience. *JIMD Rep.* 2012;3:33-43.
- 37) Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al.
Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-fabry disease. *JIMD Rep.* 2013;9:41-8.
- 38) Guest JF, Jenssen T, Houge G *et al.* Modeling the resource implication of managing adults with Fabry disease in Norway favors home infusion. *Eur J Clin Invest.* 2010;
- 39) Guest JF, Concolino D, Di Vito R *et al.* Modeling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Italy. *Eur J Clin Invest.* 2011; 40(12):1104-12.
- 40) Schey C, Milanova T and Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011; 6: 62.
- 41) Marinho A. [Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro]. *Caderno de Saúde Pública.* 2006; 22(10): 2229-39. Portuguese.

- 42) Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry Disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (3):1042-9.
- 43) Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou K, Stein M, et al. The effectiveness and cost effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technology Assessment*. 2012; 16(30): 1-543.
- 44) Moore DF, Rise M, Forget EL *et al*. Enzyme Replacement Therapy in Orphan and Ultra-Orphan Diseases. The Limitations of Standard Economic Metrics as Exemplified by Fabry-Anderson Disease. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25 (3): 201-208.
- 45) 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): iii-iv, ix- 113.
- 46) Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 19;8:29. doi: 10.1186/1750-1172-8-29.
- 47) Drummond, MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth*. 2008; 14(2): 16-17.

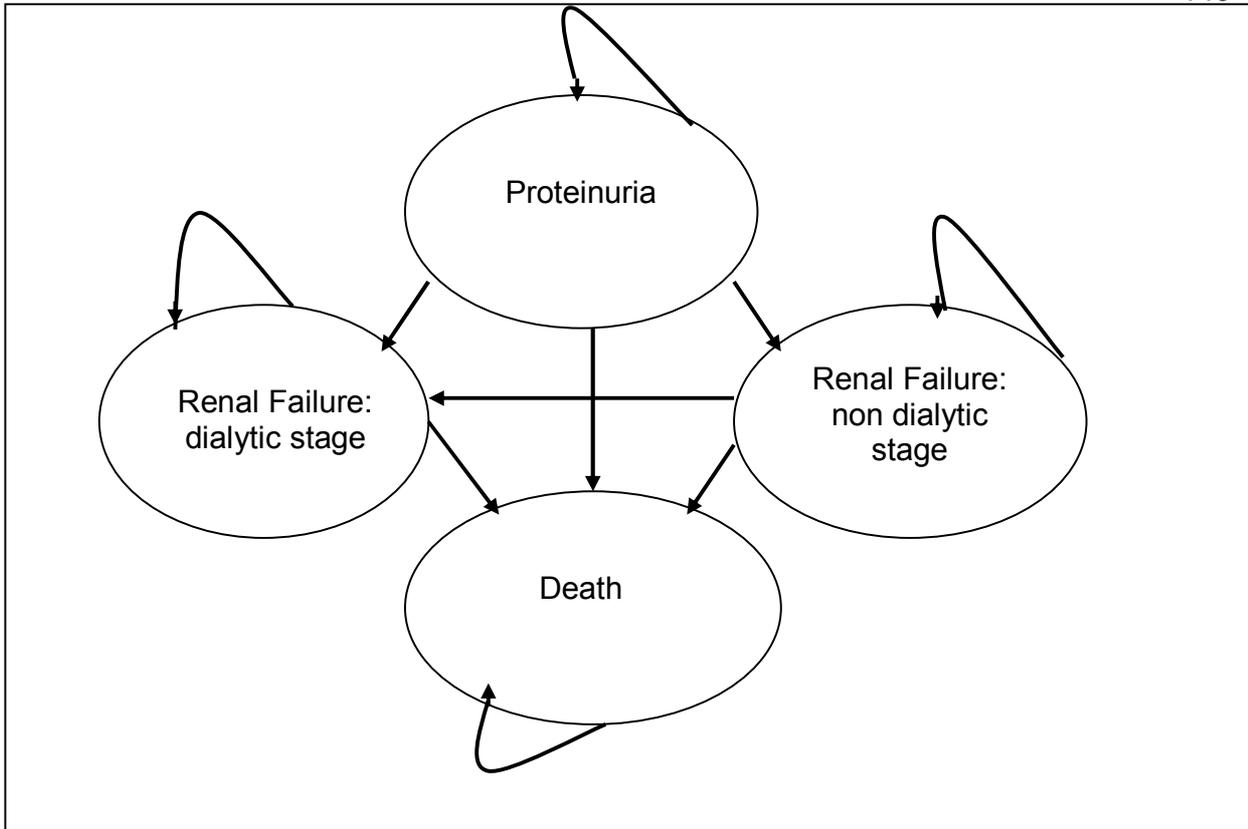


Figure 1- Markov diagram with the possible transitional states of Fabry nephropathy.

Table 1. Recombinant Enzyme cost, for Fabry Disease Enzyme Replacement Therapy, according to product and dosages (based on an adult male patient with 70kg).

Cost	Alfagalsidase		Betagalsidase		Betagalsidase		Dialysis
	(0.2mg/kg)§		(1.0mg/kg) §		(0.2mg/kg)*		
----	1 mg/ml- vial of 3.5 ml.		vial of 35 mg/20ml		vial of 35 mg/20ml		---
----	Minimum Price	Maximum Price	Minimum Price	Maximum Price	Minimum Price	Maximum Price	---
Cost per session	7,432.26	12,683.46	8,032.98	13,707.85	1,615.51	2,742.57	77.50
Annual cost	193,238.76	329,769.96	208,857.48	356,404.10	41,769.13	71,280.62	12,090.00
Annual extra cost (vs Dialysis)	181,148.76	317,679.96	196,767.48	344,314.10	29,679.13	59,190.62	----

Prices according to the Brazilian National Agency-ANVISA¹⁵. Minimum Price= 0% taxes included. Maximum Price= 19% taxes included. §-Dosages according to manufacturer’s recommendation. *Dosage is based on Vedder et al¹⁷. [relationship between Brazilian currency and American Dollar 1:2]

Table 2. Costs associated with Fabry Disease treatment/follow up (US dollar) — reference 2013, March.

<i>Resource</i>	<i>Annual cost (\$)</i>
Nephrologist evaluation/follow up*	30.00 [bimonthly visits]
Follow up lab tests (Hemogram, BUN, Creatinine, Creatinine clearance, K, HCO ₃ , Urinalysis)	55.59 [bimonthly tests]
ACE inhibitors**	51.50 [daily use]
Dialysis*	12,090.00 [3-times/week]
Enzyme for ERT+f.up tests/nephrologist+ACE inhibitors	181,285.85 (minimum ERT price)
	317,817.05 (maximum ERT price)
Dialysis+f.up tests/nephrologist+ACE inhibitors	12,227.09

* Prices according to the Brazilian National Public Health System's reimbursement table, accessible at <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (last access 29th March 2013). **Price calculated using captopril as reference (25mg BID per day). [relationship between Brazilian currency and American Dollar 1:2]

Table 3. Summary of Literature review regarding enzyme replacement therapy and Fabry Disease Nephropaty.

Study	Design	Treatment	Follow-up	Outcomes	Results	Comments
Schiffmann et al. ¹³ (2001)	ECR	Alfagalsidase 0.2mg/kg (n=29) vs Placebo (n=29)	24 weeks	GL-3 content in kidney, eGFR	GL-3 content in kidney=↓(p<0.01); eGFR= ↑ both	Treated group had slower eGFR decrease (p=0.02)
Banikazemi et al. ¹⁴ (2007)	ECR	Betagalsidase 1mg/kg (n=51) vs Placebo (n=31)	18.5 months	eGFR, Events: creatinine elevation ≥33%, dialysis or kidney transplantation.	All NS	Patients with GFR≥55mg/mL/m ² had less events than those (HR 0,25; P= 0,034)
Hughes et al. ²⁵ (2008)	ECR	Betagalsidase 1mg/kg (n=7) vs Placebo (n=8).	8 weeks	GL-3 content in kidney, eGFR	GL-3 content in kidney=eGFR= NS	—
Tahir et al. ²⁶ (2007)	Cohort	Betagalsidase 1mg/kg (n=6)	30 months	eGFR, proteinuria.	eGFR stabilization and proteinuria reduction.	Values of proteinuria were not specified.
Thorfehn et al. ²⁷ (2009)	Cohort	Betagalsidase 1mg/kg (n=9).	36 months	eGFR, proteinuria.	eGFR and proteinuria= stable levels.	Small number, heterogeneous sample (renal stages I-IV)
West et al. ²⁸ (2009)	Cohort	Alfagalsidase 0.2mg/kg (n=108))	2 years - cohort (mean)	eGFR, proteinuria	eGFR the level of decline decreased. Proteinuria no effect	There was a relationship between basal levels of proteinuria and results.
Ferriozzi et al. ¹⁸ (2009)	Cohort	Alfagalsidase 0.2mg/kg (n=165)	3 years	eGFR, proteinuria	There was no positive effect on both outcomes.	Possible decrease in the velocity of function loss if proteinuria was <500mg.
Ferriozzi et al. ¹⁹ (2012)	Cohort	Alfagalsidase 0.2mg/kg (n=208)	5 years	eGFR, proteinuria (hypertension and ACE inhibitors use)	Decrease velocity of eGRF decrease in women only.	Velocity of eGRF decrease related to baseline proteinuria and hypertension.
Warnock et al. ⁴¹ (2012)	Cohort	Betagalsidase 1mg/kg (n=213)	2 years	Factors to predict renal deterioration	Association with proteinuria/creatinine rate.	Risk of progression related to proteinuria/creatinine ≥1.
Wyatt et al. ⁴² (2012)	Cohort	Treated [Betagalsidase or Alfagalsidase] (n=219) vs (n=92) not treated	3 years (mean)	eGFR, proteinuria	Correlation between time of ERT use and eGFR.	Different databases pooled together. There was no evidence of difference between the two enzymes.

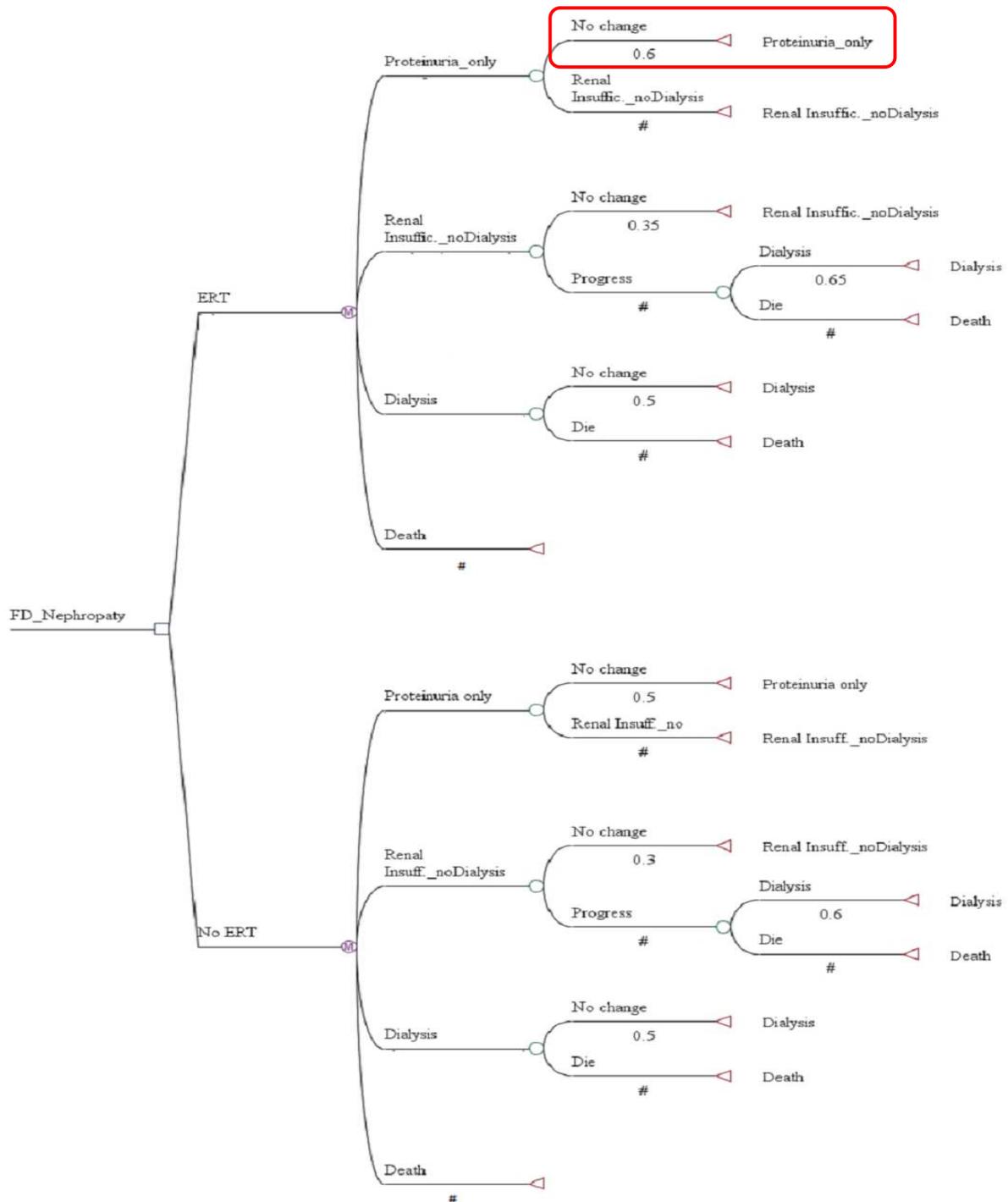


Figure 2. Markov tree model showing probabilities of 'four states'/outcomes associated with the treatment with enzyme replacement therapy for Fabry's nephropathy.

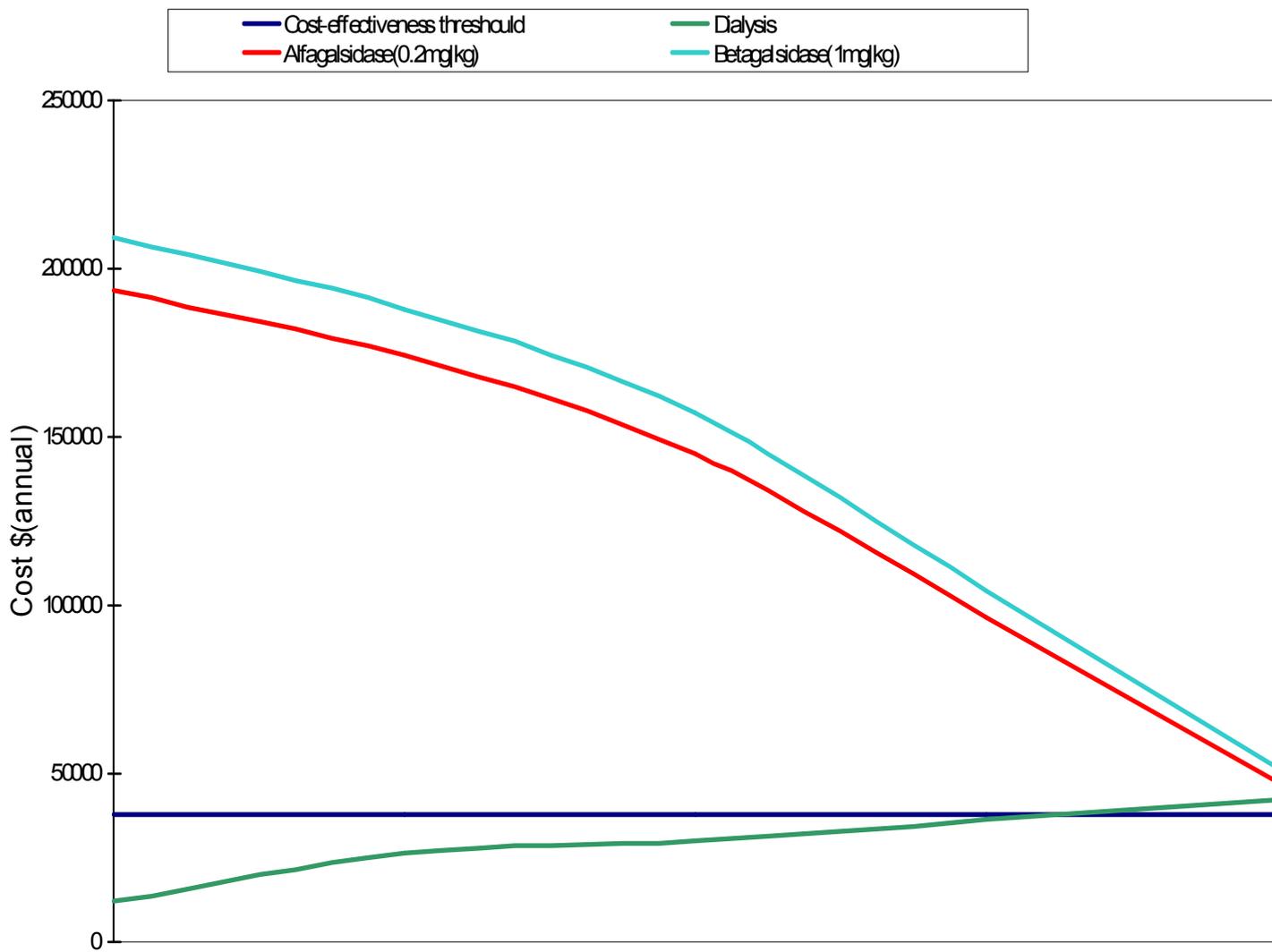


Figure 3- Sensitivity Analysis: considering variations in Enzymes and Dialysis costs in relations to the cost-effectiveness threshold.

10. CONCLUSÕES

[Referentes aos objetivos: descrever as políticas existentes no Brasil em relação ao acesso de medicamentos para doenças raras. Avaliar as formas efetivamente empregadas para este acesso]

A política farmacêutica no Brasil segue o modelo baseado em elencos (ou listagens) de medicamentos e não existe uma política direcionada especificamente para os medicamentos empregados no tratamento de doenças raras.

Dentre aqueles (poucos) tratamentos que são oferecidos para doenças genéticas raras, a maioria está inserida no chamado (desde 2009) 'Componente Especial de Assistência Farmacêutica' (CEAF). Porém a lista de medicamentos para doenças raras incluídas neste elenco é muito restrita, contempla apenas medicamentos para anemia falciforme, fenilcetonúria, fibrose cística, doença de Gaucher, doença de Wilson, hiperplasia adrenal congênita, ictioses hereditárias e síndrome de Turner (medicamentos para o tratamento da Osteogênese imperfeita são oferecidos a partir de uma portaria específica, estando portanto fora deste componente). Falta transparência em relação aos critérios utilizadas para a inclusão e/ou exclusão de medicamentos no CEAF. E por fim, não há Brasil políticas que sistematizem o processo pelo qual se faz a avaliação para definir a incorporação de tratamentos para doenças raras.

[Referentes aos objetivos: Avaliar a aplicabilidade da ATS em um cenário de doença rara, tendo a Doença de Fabry (DF) como exemplo. Contribuir para a elucidação de possíveis benefícios da TRE na DF, focando na nefropatia associada a esta doença. Colaborar no aprimoramento do processo decisório de incorporação

de tecnologias inovadoras de alto custo no segmento das doenças raras. Identificar e analisar os aspectos que influenciam a acessibilidade a estes tratamentos]

A construção de um modelo markoviano para avaliar o uso da terapia de reposição enzimática na nefropatia da DF mostrou-se viável a partir dos dados existentes na literatura e do uso de ferramentas de ATS. O modelo construído identificou um subgrupo de pacientes que poderia beneficiar-se com a redução da taxa de progressão da doença: pacientes com nefropatia em fase inicial caracterizada por proteinúria isolada. Evidências sobre o possível benefício da TRE na nefropatia da DF vêm se somando em estudos recentes (em sua maioria coortes). Nossos achados estão em consonância com aqueles que indicam que a TRE pode ser benéfica em termos de estabilização ou mesmo redução (temporária?) da taxa de progressão de perda renal, porém, este benefício estaria ligado ao nível de dano já presente no momento do início do tratamento— ou seja, a intervenção teria potencialmente resultado quando aplicada em fases iniciais da nefropatia, quando não há dano relevante às células e ao rim (traduzindo por uma proteinúria baixa sem outro sinal da disfunção renal).

A magnitude deste efeito parece ser, no entanto, pequena, pois a diferença absoluta na percentagem de pacientes que deixa de apresentar progressão na proteinúria no período avaliado é de 10%. Os dados não permitem também avaliar a evolução destes após o período de tempo utilizado no modelo, que foi de 5 anos. Devemos considerar ainda as limitações intrínsecas a este tipos de modelagem e ao fato de no nosso caso, termos utilizado um modelo de probabilidades constantes ao longo do tempo. Mesmo com estas limitações o modelo construído avaliando TRE na nefropatia da DM é o primeiro conhecido utilizando este desfecho em particular e elaborado no contexto brasileiro.

A despeito de identificado um subgrupo de pacientes que poderia beneficiar-se significativamente com o tratamento específico com TRE a estratégia não foi custo-efetiva para este desfecho, o uso de uma análise de sensibilidade indicou que nem mesmo com uma redução do preço do medicamento em 75% o tratamento poderia ser considerado custo-efetivo.

Os altíssimos custos destes medicamentos, associados à incerteza sobre a magnitude de seus efeitos clínicos são limitantes importantes. Sendo assim as ferramentas de ATS quando se mostram aplicáveis, no contexto específico, se mostrarão sempre desfavoráveis à incorporação destes tratamentos (e de assemelhados) dentro dos parâmetros vigentes.

Sendo os custos envolvidos, o obstáculo central na acessibilidade aos novos tratamentos para doenças raras, alternativas em termos do financiamento destes como: parcerias público-privadas, compartilhamento de custos entre fabricantes e gestores, custeio condicionado aos resultados clínicos obtidos, e no caso do Brasil, desoneração a partir da redução de impostos, são opções a serem fortemente consideradas e aplicadas.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho foi capaz de produzir informações originais e relevantes, e também, como se espera da pesquisa científica, trouxe dúvidas e questões a serem resolvidas.

Trouxe-nos mais compreensão sobre os processos envolvidos nas políticas de assistência farmacêutica e de acesso aos tratamentos (de alto custo) para doenças raras em nosso meio.

Não existe no Brasil, infelizmente, nenhum programa de dispensação e/ou acesso a medicamentos que contemple de forma específica as doenças raras. Consideramos no entanto, que uma política específica para estas doenças justificar-se-ia por diversos fatores: 1) as doenças genéticas constituem um dos principais grupos de doenças raras, e são importante causa de mortalidade infantil no Brasil; 2) cerca de 85%-90% das doenças raras são graves ou ameaçadoras da vida; 3) o número de pacientes diagnosticados com esse tipo de doença, embora ainda pequeno, tende a aumentar, seja pelo aumento da busca espontânea ou da busca de diagnóstico —financiada pela indústria farmacêutica ou, ainda, pela maior acurácia dos testes diagnósticos; e 4) por ser o custo dos medicamentos para muitas dessas doenças, muito elevado.

Chamamos também atenção para o fato de que a não-existência de uma política definida sobre como devem se processar as incorporações de tecnologias novas: com critérios técnicos conhecidos, reproduzíveis e transparentes para nortear tal processo contribuem para uma relação desigual entre o cidadão e os gestores. Posto que acabem por favorecer o trabalho de bastidores de associações ou grupos, algumas vezes guiados pelo interesse,

nem sempre claro, de companhias farmacêuticas e ainda o crescimento das demandas judiciais, um fenômeno cada vez mais freqüente e danoso, que acaba por definir 'incorporações' e alocações de recursos à margem de discussões tecnicamente e socialmente ponderadas.

Este trabalho apresentou o primeiro modelo do tipo markoviano focado em uma complicação específica da DF que mostrou benefício claro— indicando que a TRE em estágios iniciais da nefropatia da DF pode retardar a evolução dos pacientes a estágios de disfunção grave. Foi ainda o primeiro estudo deste tipo realizado considerando-se aspectos do contexto brasileiro.

Mas a despeito de haver benefício definido com o tratamento, sua magnitude foi pequena, com um custo associado muito elevado. A diferença ao longo de um ano, em termos estritamente monetários entre manter um paciente sob diálise e o ter em uso de TRE, apenas considerando o custo direto da enzima corresponde a um valor adicional de cerca de R\$ 260.000,00/ano. Ao se avaliar a custo-efetividade, o tratamento com estes produtos não será (nunca) custo-efetivo. Para que estas estimativas se alterarem o benefício do tratamento deveria ser infinitamente 'superior' associado a um custo de tratamento bem inferior.

Opções de custeio destas tecnologias devem ser consideradas e incentivadas: como a formação de parcerias público-privadas que permitam o custeio compartilhado de terapias, parcerias entre meio-acadêmico e indústria na tentativa de diminuir os custos associados ao desenvolvimento da tecnologia em si. O chamado reembolso condicionado, que se relaciona à resposta obtida com o tratamento.

Outro aspecto a se considerar é a necessidade de incentivo e investimento na pesquisa e no desenvolvimento de opções terapêuticas alternativas que possam vir

a trazer uma resposta clínica mais significativa do que as obtidas com os medicamentos atualmente utilizados. Num cenário ideal estas novas possibilidades terapêuticas já surgiriam dentro de um 'framework' diverso no qual as parcerias já existissem desde o começo, e estivessem acompanhadas de uma política transparente de 'pricing' a qual fosse adequadamente acompanhada e dividida pelos governos, comunidade acadêmica e cidadãos.

Por fim dentro deste panorama, há ainda, que se destacar a necessidade de se expandir o conhecimento sobre epidemiologia e possíveis particularidades dos pacientes portadores de doenças raras no Brasil. O conhecimento adequado destes aspectos é decisivo para que sejam dimensionadas políticas adequadas de cuidado e assistência, englobando diagnóstico, acompanhamento e tratamento. Usando um exemplo simples, é possível perceber o quão importante são dados epidemiológicos adequados: considerando-se a prevalência mundial da DF estimada (estimativa 'conservadora') em RNs masculinos varia de 1/40.000 a 1/117.000, dados do Censo de 2010, publicados pelo Governo Federal, a Base Nacional em Terapias Renais Substitutivas e a prevalência encontrada no único estudo brasileiro que avaliou prevalência de DF em pacientes em diálise, existiriam de 798-2335 homens no país com DF (valores muito diversos dos reportados na literatura!), cerca de 227 homens portadores de DF em diálise e 1 paciente novo ao ano, com DF iniciando diálise no Brasil.

As ferramentas de ATS são de grande valor na promoção de avaliações técnicas, porém devemos lembrar que próprios processos e metodologias empregados na realização de ATS são por si só, diversos, heterogêneos e com limitações (no nosso caso específico não foi possível, por exemplo, incluir a possibilidade de tratamento de indivíduos assintomáticos posto que não existem dados na literatura para avaliar resultados de TRE neste grupo de indivíduos). O maior

desafio nessa área é ser capaz de estabelecer modelos/processos de avaliação dessas tecnologias que agreguem aspectos técnicos e éticos e que sejam capazes de distinguir o benefício terapêutico real desses medicamentos; isto é especialmente premente quando consideramos a necessidade de que prioridades em saúde sejam definidas.

Quando se pensa em alocação de recursos, o que necessariamente implica em escolhas aspectos éticos devem ser considerados, em especial a chamada ética dos recursos escassos que propõe critérios para alocação dos recursos com a observância do princípio da igualdade, que exige, por sua vez, que se leve em consideração as diferenças entre as pessoas e situações. Assim, os países que dão acesso a este tipo de tecnologia terão o dilema diário da sustentabilidade desta estratégia, pois quaisquer que seja o sistema de custeio ou reembolso haverá déficit monetário associado. Em contrapartida aqueles que não o fazem estarão diante da admissão do fato de que não tratam seus cidadãos de forma equitativa, pois para alguns com doenças mais freqüentes haverá terapêutica acessível, enquanto que para outros o tratamento será inviável.

A complexidade deste assunto impõe assim a premente necessidade de utilização de abordagens que envolvam conjuntamente aspectos éticos (bioéticos) e do direito, aliados aos das ciências da saúde e da economia.

12.ANEXOS

- 1 **12.1 ANEXO 1- ESTUDOS PUBLICADOS NA LINHA DE PESQUISA—**
- 2 **AVALIAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS COM A**
- 3 **PARTICIPAÇÃO DA AUTORA DA TESE.**

4 **12.1.1- ARTIGO 1**

5 **Enzyme replacement therapy for Fabry disease:**

6 **A systematic review and meta-analysis**

7 **Publicado em 'GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY. 2012;**

8 **35(4):947-954.**

9

10 **Enzyme replacement therapy for Fabry disease:**
11 **A systematic review and meta-analysis**

12
13 **Running title:** ERT for Fabry disease

14
15 Taciane Alegria¹; Filippo Vairo^{1,2}; **Monica V. de Souza**³; Bárbara C. Krug^{1,3};
16 Tiago V. Pereira⁴; Ida V. D. Schwartz^{1,2,3,5}

17
18 ¹Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade
19 Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

20 ²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto
21 Alegre, RS, Brazil

22 ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do
23 Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

24 ⁴Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Universidade de São Paulo,
25 São Paulo, SP, Brazil

26 ⁵Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto
27 Alegre, RS, Brazil.

28
29 **Keywords:** Fabry disease, Fabry disease/therapy, enzyme replacement
30 therapy, alpha-Galactosidase

31
32 **Corresponding author:**

33 Ida Vanessa Doederlein Schwartz

34 Serviço de Genética Médica

35 Hospital de Clínicas de Porto Alegre

36 Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-903

37 Bairro Rio Branco - Porto Alegre - RS - (51) 3359.8011

38 ischwartz@hcpa.ufrgs.br

39 **Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and**
40 **meta-analysis**

41

42 **ABSTRACT**

43 The specific treatment available for Fabry disease (FD) is enzyme replacement
44 therapy (ERT) with agalsidase alpha or beta. A systematic review and meta-
45 analysis was conducted to assess the efficacy and safety of ERT for FD. Only
46 double-blind, randomized clinical trials (RCTs) comparing agalsidase alpha or
47 beta and placebo were included. ERT with either agalsidase alpha or beta was
48 considered similar for purposes of analysis. Ten RCTs were identified, which
49 showed improvements in neuropathic pain, in heart abnormalities and in GL-3
50 levels. A meta-analysis showed increased odds of fever, and no significant
51 association with reduction in QRS duration or development of hypertension.
52 RCTs included enrolled few patients, were highly heterogeneous, and were
53 focused mainly in measuring surrogate endpoints, limiting any conclusions as to
54 the real effect of ERT for FD. The available evidence suggests that response to
55 ERT is variable across patient subgroups and that agalsidase may slow
56 progression of FD, with slight improvement of existing changes. Nevertheless,
57 many uncertainties remain, and further studies are necessary.

58 INTRODUCTION

59 Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder
60 characterized by deficient activity of α -galactosidase A (α GAL-A), one of the
61 enzymes involved in glycosphingolipid catabolism. Consequently, patients
62 exhibit a progressive storage of globotriaosylceramide (GL-3) throughout the
63 body, and particularly in vascular endothelium. The incidence of FD
64 hemizyosity is generally estimated as 1 in 40000 to 50000 males (Desnick *et*
65 *al.*, 2001; Meikle *et al.*, 1999); however, recognition of atypical forms of the
66 disease and neonatal screening (Spada *et al.*, 2006) suggest the actual figure
67 may be much higher.

68 Unlike most lysosomal disorders, FD mostly afflicts young adults
69 (Wraith, 2004). In the classic form of the disease, clinical manifestations begin
70 at the age of 5. The most common findings include intermittent acroparesthesia
71 ("Fabry crisis"), with episodes of acute pain lasting from hours to days;
72 angiokeratomas; cornea verticillata; hypohidrosis or anhidrosis; heat, cold, and
73 exercise intolerance; mild proteinuria; and gastrointestinal disorders (Eng *et al.*,
74 2007). Cardiac complications include left ventricular hypertrophy, heart valve
75 disease, coronary artery disease, conduction abnormalities, heart failure,
76 arrhythmias, and acute myocardial infarction (Pieroni *et al.*, 2006).
77 Cerebrovascular disease presents as white matter lesions, paresthesias,
78 vertigo, early stroke, and transient ischemic attacks (TIAs) (Politei and
79 Capizzano, 2006). Glomerular podocyte injury leads to proteinuria and
80 hematuria, which are usually detected during adolescence. Organ and system
81 involvement is progressive; by the third to fifth decade of life, most patients
82 have severe kidney and heart disease (Eng *et al.*, 2007). Progressive renal

83 dysfunction eventually requires dialysis and renal transplantation, and is the
84 main cause of death in FD (Desnick *et al.*, 2001; Eng *et al.*, 2007). Atypical
85 forms follow an oligosymptomatic course, with involvement mostly confined to
86 one system (renal disease, for instance). As FD is an X-linked condition, the
87 phenotype in females varies widely, ranging from complete absence of
88 symptoms to severe disease (Pinto *et al.*, 2010; Wilcox *et al.*, 2008).

89 Supportive therapy of FD includes pain management with analgesics,
90 anticonvulsants, and non-steroidal anti-inflammatory agents; treatment of
91 cerebrovascular, cardiac, and renal comorbidities with antiplatelet and
92 antihypertensive agents, dialysis and, in end-stage renal disease,
93 transplantation. Specific treatment consists of enzyme replacement therapy
94 (ERT) with recombinant α GAL-A (agalsidase). Two agalsidase products are
95 currently available on the market: agalsidase alpha and agalsidase beta.
96 Agalsidase alpha is manufactured by Shire Human Genetic Therapies
97 (Cambridge, MA, USA) from human cell lines and administered every two
98 weeks by intravenous infusion (over 40 minutes) at a dose of 0.2 mg/kg.
99 Agalsidase beta is manufactured by Genzyme Corporation, which was recently
100 acquired by Sanofi-Aventis (Paris, France), from CHO (Chinese hamster ovary)
101 cells and administered every two weeks by intravenous infusion at a dose of 1
102 mg/kg at an initial rate of 0.25 mg/min. Both products have been approved for
103 use in the European Union since 2003, but only agalsidase beta has been
104 cleared by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in the USA. In
105 Brazil, agalsidase beta and agalsidase alpha received marketing authorization
106 in 2006 and 2009 respectively.

107 As a multisystem disease requiring lifelong follow-up and clinical

108 monitoring, FD has a substantial impact on healthcare systems, not only due to
109 the high cost of ERT (approximately R\$350,000.00 per year per patient), but
110 also due to the morbidity experienced by patients, usually during working age.
111 The present study sought to evaluate, through a systematic review of the
112 literature (SR) and meta-analysis, the efficacy and safety of ERT for treatment
113 of FD.

114 **METHODS**

115 In vitro studies suggest that agalsidase alpha and beta share very high
116 biochemical and structural similarity and are indistinguishable in terms of
117 functional effects; both have identical amino acid sequences, specific activity,
118 stability, and uptake by fibroblasts, and have only minor differences in
119 glycosylation (Blom et al., 2003) and mannose-6-phosphate receptor-mediated
120 cellular uptake (Lee et al., 2003). The only head-to-head comparison of
121 agalsidase alpha and beta, both given at a dose of 0.2mg/kg biweekly (Vedder
122 et al., 2007), showed there is no clinically relevant difference between both
123 enzymes. Therefore, for the purposes of this SR, agalsidase alpha and beta
124 were considered similar pharmaceutical agents, and study results will be
125 presented according to dose (0.2 mg/kg for agalsidase alpha and 1 mg/kg for
126 agalsidase beta) rather than by agent.

127 **Systematic Review**

128 The SR was carried out according to the Cochrane Collaboration
129 (Higgins and Green, 2011). Two investigators searched the literature
130 independently, identified articles of interest by scanning titles and abstracts
131 when available, and, after a consensus meeting compiled a single list of
132 suitable articles, the full text of which was then read by two other investigators.

133 The reference lists of selected articles were also assessed with a view to
134 identification of other studies of interest that might not have been identified by
135 the main search strategy. The methodological quality of the RCTs was
136 assessed against a modified version of the Jadad scale (Woodroffe et al.,
137 2005), which evaluates each study with regard to randomization, blinding, and
138 subject withdrawals and dropouts. Studies with a score of 0 to 2 are considered
139 low-quality, 3 to 4 are considered moderate-quality, and 5 to 6 are considered
140 high-quality.

141 The Embase and PUBMED/MEDLINE and LILACS databases were
142 searched for articles published until July 30, 2010 or March 30, 2011
143 respectively. According to predefined criteria, only double-blind, randomized
144 clinical trials (RCTs) comparing ERT to other therapy or placebo for treatment of
145 FD were included in the review.

146 The search strategies were applied as follows in the
147 PUBMED/MEDLINE: ((OR Fabry disease Fabry's disease) AND (OR agalsidase
148 beta enzyme replacement therapy)) OR ((OR Fabry disease Fabry's disease)
149 AND (OR agalsidase alfa enzyme replacement therapy)); in the Embase: 'Fabry
150 disease' / exp AND 'therapy' / exp ([Cochrane review]; in the LILACS: Fabry
151 [Words] and therapy [words]. "Human studies" and "reviews, meta-analysis, and
152 randomized controlled trials" were used as search limits in the
153 PUBMED/MEDLINE and Embase respectively.

154 During the data extraction process, complementary information not
155 available in the selected articles was also searched in clinical trial registries
156 (<http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.controlled-trials.com>, and the Cochrane
157 Register of Controlled Trials).

158 When measures of treatment effect were not directly expressed they
159 were calculated from other data available, with WinPepi 10.7 software. Relative
160 risk and difference between means were calculated for dichotomous and
161 continuous data respectively, both with a 95% confidence interval (CI). When
162 data were expressed with standard error (SE) measurements, the latter were
163 converted to standard deviations (SD) by multiplying the SE by the square root
164 of the number of patients n ($SD=SE \times \sqrt{n}$).

165 **Meta-analysis**

166 For continuous variables, within-study variances were estimated using a
167 t distribution. Meta-analyses were carried out using both fixed and random
168 effects models, represented by the Peto and DerSimonian–Laird methods
169 respectively. The Peto method is a fixed effects model-based approach that has
170 demonstrably superior statistical properties under scenarios with rare events.
171 Statistical heterogeneity was tested using the Cochran Q test and quantified
172 using the I^2 index. $P<0.05$ was considered significant evidence of treatment
173 effect. However, for the Q statistic, a test with relatively low power in most
174 scenarios, a significance level of $P<0.1$ was chosen. Statistical analyses were
175 carried out in the Stata 11.1 package (Stata Corporation, College Station, TX,
176 USA).

177 **RESULTS**

178 A total of 547 studies were initially identified, but only 10 were double-
179 blind, randomized, placebo-controlled trials of agalsidase alpha or beta (Figure
180 1). Any studies comparing ERT to other therapies were located. No additional
181 information was obtained from the clinical trials registries.

182 Tables 1 and 2 provide an overview of the main characteristics of the

183 studies included. Out of them, five were classified as high-quality (Banikazemi
184 *et al.*, 2007; Moore *et al.*, 2002; Moore *et al.*, 2001; Schiffmann *et al.*, 2006;
185 Schiffmann *et al.*, 2001). Four others received a score of 3 for failing to describe
186 the method of randomization (Eng *et al.*, 2001; Hughes *et al.*, 2008; Thurberg *et*
187 *al.*, 2004; Thurberg *et al.*, 2002). Only one RCT scored < 3 points (Bierer *et al.*,
188 2006).

189 **Agalsidase at 0.2 mg/kg/infusion**

190 This SR included five RCTs of agalsidase given at a dose of 0.2
191 mg/kg/infusion (Hughes *et al.*, 2008; Moore *et al.*, 2002; Moore *et al.*, 2001;
192 Schiffmann *et al.*, 2006; Schiffmann *et al.*, 2001) (Tables 1 and 2). The use of
193 premedication was not reported by the authors.

194 A total of 41 subjects were included in these studies since the studies
195 by Moore *et al.* (2002), Moore *et al.* (2001), Schiffmann *et al.* (2006) and
196 Schiffmann *et al.* (2001) evaluated the same patient's sample; they were all
197 males, older than 18 years of age, with neuropathic pain (Moore *et al.*, 2002;
198 Moore *et al.*, 2001; Schiffmann *et al.*, 2006; Schiffmann *et al.*, 2001) or evidence
199 of left ventricular hypertrophy (Hughes *et al.*, 2008). One patient, allocated in
200 the placebo group, failed to complete all proposed stages after randomization in
201 the cohort evaluated by Moore *et al.* (2002), Moore *et al.* (2001), Schiffmann *et*
202 *al.* (2006) and Schiffmann *et al.* (2001). Hughes *et al.* (2008) did not report any
203 patients lost to follow-up, but one patient from each group (drug/placebo) was
204 excluded in two subgroup analysis (one patient from the myocardial Gb3
205 analysis due to the development of an arrhythmia during his baseline cardiac
206 biopsy procedure, and one placebo from MRI left ventricular mass analysis due
207 to claustrophobia).

208 **Agalsidase at 1 mg/kg/infusion**

209 This SR also included five double-blind, randomized, placebo-controlled
210 trials of agalsidase given at a dose of 1 mg/kg/infusion (Banikazemi *et al.*, 2007;
211 Bierer *et al.*, 2006; Eng *et al.*, 2001; Thurberg *et al.*, 2004; Thurberg *et al.*,
212 2002) (Tables 1 and 2). Patients were pretreated with acetaminophen or
213 ibuprofen, and some with an antihistamine as well (Banikazemi *et al.*, 2007; Eng
214 *et al.*, 2001).

215 In all, 146 patients took part in these studies, only 13 of whom were
216 female. Three studies (Eng *et al.*, 2001; Thurberg *et al.*, 2004; Thurberg *et al.*,
217 2002) evaluated the same patient's sample; they had as criteria for inclusion:
218 age >16 years, serum creatinine <2.2 mg/dL, and absence of kidney disease
219 requiring renal replacement therapy. In one study (Banikazemi *et al.*, 2007), the
220 inclusion criteria were age >16 years, evidence of mild to moderate renal failure
221 — serum creatinine ≥ 1.2 mg/dL and <3mg/dL or calculated creatinine clearance
222 < 1.33 mL/s; patients were excluded in case of kidney disease requiring renal
223 replacement therapy (patients on dialysis or awaiting transplant) or history of
224 transient ischemic attack or ischemic stroke, unstable angina, or acute
225 myocardial infarction less than 3 months prior to enrollment. The study by Bierer
226 *et al.* (2006) mentioned no criteria for inclusion other than a diagnosis of FD.
227 Only one study had withdrawals or dropouts (Banikazemi *et al.*, 2007): three
228 patients left the trial to receive commercial therapy (two in the agalsidase and
229 one in the placebo group); three patients in the agalsidase group withdrew due
230 to suspected or confirmed IgE-mediated reactions; two (one in each group) left
231 due to unknown reasons ("voluntary", after the occurrence of a clinical relevant
232 event); and three died (two patients, from the agalsidase group, died of

233 pulmonary emboli and sudden cardiac arrest, respectively; and one patient,
234 from the placebo group, died of cardiac arrest one week after a stroke).

235 **Efficacy and safety assessment**

236 The data on the efficacy assessment of ERT for FD is summarized in
237 Table 2. This table describes the outcomes/endpoints evaluated in each trial.

238 Regarding safety, only one study evaluated the adverse effects of ERT
239 when given at a dose of 0.2 mg/kg/infusion (Schiffmann *et al.*, 2001). Mild
240 infusion-related events (most commonly rigors) were not found in the placebo
241 group and occurred in 8 of 14 patients given agalsidase. Premedication with
242 antihistamines and low-dose corticosteroids reduced these reactions, as did
243 slower infusion rates during subsequent treatment sessions.

244 Two studies described the adverse effects of the administration of
245 agalsidase at a dose of 1 mg/kg/infusion (Banikazemi *et al.*, 2007; Eng *et al.*,
246 2001). Fever and chills were more common in the ERT group than with placebo
247 (Banikazemi *et al.*, 2007; Eng *et al.*, 2001). Hypertension (Banikazemi *et al.*,
248 2007; Eng *et al.*, 2001), headache (Eng *et al.*, 2001), FD-related pain (Eng *et al.*,
249 2001), vomiting (Banikazemi *et al.*, 2007), perceived temperature changes
250 (Banikazemi *et al.*, 2007), chest pain (Banikazemi *et al.*, 2007), and fatigue
251 have also been reported (Banikazemi *et al.*, 2007).

252 Severe treatment-related adverse effects were described in 3 of 51
253 patients given agalsidase at a dose of 1 mg/kg/infusion; none were reported in
254 the placebo group (Banikazemi *et al.*, 2007). One patient developed severe
255 hypotension, followed by detectable anti-agalsidase IgE antibodies in serum;
256 one developed urticaria and glottis edema; and the third had urticaria, chills,
257 and fever (Banikazemi *et al.*, 2007).

258 Development of IgG antibodies occurred in 3/14 patients treated with
259 agalsidase at a dose of 0.2 mg/kg/infusion in the study by Schiffmann *et al.*
260 (2001) and in 3/7 patients in the study by Hughes *et al.* (2008). In patients
261 receiving 1 mg/kg/infusion, the development of antibodies were described only
262 by Eng *et al.* (2001), including the open-label phase – 51/58 patients
263 seroconverted This immune reaction does not appear to interfere with the
264 efficacy or safety of treatment, and it does not correlate with the incidence of
265 infusion-related adverse events (Eng *et al.*, 2001; Schiffmann *et al.*, 2001).

266 **Variables selected for meta-analysis**

267 Data extracted from the SR were pooled for meta-analysis. Some
268 studies shared the same endpoints, but few reported absolute post-treatment
269 measurements, measurement units, or method of deriving results. For instance,
270 renal function outcomes (measured by creatinine or inulin clearance) were
271 assessed in four studies (Banikazemi *et al.*, 2007; Hughes *et al.*, 2008;
272 Schiffmann *et al.*, 2001; Eng *et al.*, 2001), but only one provided numerical
273 values (Schiffmann *et al.*, 2001); the other studies only reported it descriptively
274 (function “remained stable”). Another variable affected by this issue was
275 plasma, urinary, and tissue clearance of GL-3; outcomes were alternatively
276 presented as absolute values, relative percentage change, or change measured
277 against a standardized score, making it impossible to pool results for statistical
278 analysis. Therefore, only the following variables could be included in the meta-
279 analysis: QRS duration and incidence of fever and hypertension as adverse
280 events.

281 Regarding QRS duration, as sample size was small and one study
282 (Hughes *et al.*, 2008) did not report standard deviations, we calculated the

283 summary effect for each potential alternative standard deviation and found that,
284 regardless of the estimated standard deviation, results were not statistically
285 significant (Figure 2).

286 Only two adverse events were reported in more than one study:
287 hypertension and fever (Banikazemi *et al.*, 2007; Eng *et al.*, 2001). Patients
288 given ERT were at increased odds of fever than placebo recipients (OR, 5.2;
289 95%CI, 2.1 to 12.8) (Figure 3); the risk of hypertension did not reach statistical
290 significance (OR, 3.01; 95%CI, 0.9 to 10.1) (Figure 4). The Cochran Q test and
291 the I^2 statistic showed low statistical heterogeneity between these two studies
292 (Q, 0.01; I^2 , 0% for fever and Q, 0.94; I^2 , 0% for hypertension).

293 **DISCUSSION**

294 This SR/meta-analysis was designed as a critical assessment of the
295 available literature on ERT for FD, meant to establish the efficacy and safety of
296 this intervention. Our results are in agreement with previously published SR on
297 this issue (Connock *et al.*, 2006; El Dib and Pastores, 2010; Eng *et al.*, 2001;
298 Lidove *et al.*, 2007; Schaefer *et al.*, 2009), although the search strategies and
299 the inclusion criteria are different. Besides that, this is the first paper to present
300 the results as meta-analysis.

301 Unfortunately, the available RCTs exhibited substantial heterogeneity in
302 endpoints, with the latter ranging from surrogate endpoints such as tissue
303 deposition of GL-3 to major clinical events such as stroke and death. This
304 heterogeneity posed a major challenge to comparison and prevented collection
305 of sufficient data for a meta-analysis of all relevant variables. In addition,
306 patients were enrolled at different phases of the disease, which may have
307 influenced their response to ERT. Other limitation was the very restricted

308 recruitment of female patients, and no enrollment of asymptomatic patients or
309 patients under the age of 16, thus obviating any conclusions as to the efficacy
310 and safety of ERT in these populations.

311 Because FD is a rare disease, the number of patients available for
312 clinical trials is quite limited, which restricts the statistical power of any
313 assessment of relevant endpoints. The guiding principle behind treatment of
314 diseases of exceedingly low incidence, often referred to as “orphan diseases,”
315 runs into bioethical issues involving themes such as equity, scarcity of
316 resources, and the legal concept of the “proviso of possibility” (*Vorbehalt des*
317 *Möglichen*). This broad set of challenges means that orphan diseases and the
318 agents meant to treat them—known as orphan drugs—require specific ways of
319 efficacy and safety assessments.

320 As of the time of writing, only one published study had assessed clinical
321 endpoints. In this single trial, ERT was not found to reduce mortality or slow
322 progression of kidney, cerebrovascular, or heart disease in patients with mild-to-
323 moderate renal impairment and was not able to reduce the individual or
324 combined incidence of renal, cerebrovascular, or cardiovascular events as
325 compared to placebo (Banikazemi *et al.*, 2007). Subgroup analyses showed a
326 greater effect size of treatment in patients with mild kidney disease, which
327 suggests that ERT may be most beneficial in patients with early-stage
328 deterioration of renal function (Banikazemi *et al.*, 2007).

329 FD is believed to induce neuropathy secondary to GL-3 storage. These
330 changes are considered the main cause of chronic pain in FD patients, and are
331 also associated with limb paresthesias, reduced sensitivity to temperature, and
332 significant reductions in intraepidermal nerve fiber density. One study tested the

333 hypothesis that intraepidermal nerve fiber density and thermal threshold could
334 be useful markers of central nervous system response to ERT. However, the
335 study showed no significant differences between ERT and placebo for the
336 studied parameters; there is no evidence that ERT enables nerve regeneration
337 in the epiderm (Schiffmann *et al.*, 2006). Neuropathic pain is usually described
338 as one of the most frequent and debilitating symptoms of FD, and is rarely
339 amenable to pharmacological. One RCT found improvement in neuropathic pain
340 as measured by the Brief Pain Inventory (Schiffmann *et al.*, 2001). Some
341 confounders may have affected this study: its methods are unclear as to the
342 way in which neuropathic pain medications were withdrawn prior to pain
343 measurement, and patients allocated to the placebo group had higher pain
344 scores at baseline. Another study used the McGill Pain Questionnaire and
345 found substantial improvement in ERT and placebo groups alike (Eng *et al.*,
346 2001). Therefore, further studies of pain intensity—measured with the same
347 instruments—are required before more robust conclusions can be drawn.

348 ERT was not associated with improved renal function (Banikazemi *et*
349 *al.*, 2007; Schiffmann *et al.*, 2001) or proteinuria (Banikazemi *et al.*, 2007),
350 changes in the cytoarchitecture of the kidney (Schiffmann *et al.*, 2001),
351 cardiopulmonary stress test performance (Bierer *et al.*, 2006), or diastolic blood
352 pressure (Bierer *et al.*, 2006). A reduction in left ventricular mass was found, but
353 was only detectable on MRI, not on echocardiography (Hughes *et al.*, 2008). All
354 other cardiac-related parameters remained unchanged (Eng *et al.*, 2001;
355 Hughes *et al.*, 2008; Schiffmann *et al.*, 2001). Two studies carried out in the
356 same patient cohort (Moore *et al.*, 2002; Moore *et al.*, 2001) assessed changes
357 in cerebral blood flow at rest and after visual stimuli or acetazolamide challenge,

358 and found this parameter to be significantly improved in patients receiving ERT.

359 Most studies reported reductions in GL-3 buildup in heart, kidney, and
360 skin tissue at higher doses and in plasma at both doses (Eng *et al.*, 2001;
361 Hughes *et al.*, 2008; Schiffmann *et al.*, 2001;). However, studies that assessed
362 different doses used different methods for measurement of GL-3, which makes
363 it difficult to draw any conclusions as to the existence of a dose-dependent
364 effect of agalsidase. Furthermore, although GL-3 represents the biochemical
365 expression of FD in the body's tissues, reduction in GL-3 buildup is of uncertain
366 clinical significance.

367 Only one RCT evaluated quality of life (as measured by the SF-36
368 instrument). However, results were described qualitatively and reported as
369 "improvement" in both groups, and no description of questionnaire
370 administration methods was provided (Eng *et al.*, 2001).

371 Overall, ERT was well tolerated. Mild and severe adverse effects were
372 rare, and any that did occur were easily controlled with premedication and
373 slower infusion rates (Banikazemi *et al.*, 2007; Schiffmann *et al.*, 2001; Eng *et*
374 *al.*, 2001). Although not all studies approached the issue of adverse events or
375 development of IgG antibodies, adverse events appear to be more common in
376 patients receiving higher doses of agalsidase; on the other hand, the lower-
377 dose study may simply have been underpowered to assess these effects (Eng
378 *et al.*, 2001), as the higher-dose study enrolled a larger patient sample and
379 featured longer follow-up (Banikazemi *et al.*, 2007; Schiffmann *et al.*, 2001).

380 Very few variables could be included in the meta-analysis, due to little
381 overlap of endpoints and results in the available studies. According to our data,
382 ERT was not significantly associated with changes in QRS duration or

383 development of hypertension as a treatment-emergent adverse effect.

384 Unsurprisingly, meta-analysis showed that patients given ERT are at a higher
385 risk of fever during infusion when compared to the placebo group.

386 **CONCLUSION**

387 Although the RCTs carried out thus far have failed to elucidate all
388 questions concerning the efficacy of ERT, this therapy appears to provide some
389 benefit in FD. The current evidence suggests ERT with agalsidase reduces the
390 severity of neuropathic pain, improves pain-related quality of life, effects minor
391 changes in left ventricular mass, and reduces plasma, urine, and tissue levels of
392 GL-3. The available evidence also suggests ERT is able to slow down
393 progression of FD. However, further studies with greater methodological quality,
394 larger sample sizes and better assessment of clinical endpoints are required
395 before any definitive conclusions can be drawn.

396

397 **ACKNOWLEDGEMENTS**

398 This study was supported by CNPq and the Brazilian Ministry of Health through
399 MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT grant no. 033/2007. The authors would like to
400 thank CAPES for the PhD grants awarded to Filippo Vairo and Taciane Alegria.

401

402 **REFERENCES**

403 Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M,
404 Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG *et al.* (2007) Agalsidase-
405 beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern*
406 *Med* 146:77-86.

- 407 Bierer G, Balfe D, Wilcox WR and Mosenifar Z (2006) Improvement in serial
408 cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy
409 in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 29:572-579.
- 410 Blom D, Speijer D, Linthorst GE, Donker-Koopman WG, Strijland A and Aerts
411 JM (2003) Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of
412 editing of human alpha-galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet* 72:23-
413 31.
- 414 Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A and
415 Moore D (2006) A systematic review of the clinical effectiveness and
416 cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease
417 and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 10:iii-iv, ix-
418 113.
- 419 Desnick RJ, Ioannou YA and Eng CM. 2001. Alpha-galactosidase A deficiency:
420 Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Kinzler KE
421 and Vogelstein B, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of*
422 *Inherited Diseases*, 8th ed. New York: McGraw-Hill. p 3733-3774.
- 423 El Dib RP and Pastores GM (2010) Enzyme replacement therapy for Anderson-
424 Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006663.
- 425 Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F,
426 Charrow J, Germain DP, Nicholls K *et al.* (2007) Fabry disease: baseline
427 medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the
428 Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 30:184-192.
- 429 Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L,
430 Linthorst GE and Desnick RJ (2001) Safety and efficacy of recombinant

- 431 human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N
432 Engl J Med 345:9-16.
- 433 Higgins JP and Green S (eds) (2011) Cochrane Handbook for Systematic
434 Reviews of Interventions, <http://www.cochrane-handbook.org/> (July 1,
435 2011)
- 436 Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J and Mehta
437 AB (2008) Effects of enzyme replacement therapy on the
438 cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind,
439 placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart 94:153-158.
- 440 Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L,
441 Qiu H, Seiger K, Barngrover D *et al.* (2003) A biochemical and
442 pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the
443 glycolipid storage disorder Fabry disease. Glycobiology 13:305-313.
- 444 Lidove O, Joly D, Barbey F, Bekri S, Alexandra JF, Peigne V, Jaussaud R and
445 Papo T (2007) Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry
446 disease: a comprehensive review of literature. Int J Clin Pract 61:293-
447 302.
- 448 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE and Carey WF (1999) Prevalence of
449 lysosomal storage disorders. JAMA 281:249-254.
- 450 Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G,
451 Ferri R, Arai AE, Brady RO *et al.* (2002) Elevated cerebral blood flow
452 velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement.
453 Stroke 33:525-531.
- 454 Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye
455 M, Ferri R, Brady RO, Herscovitch P *et al.* (2001) Regional cerebral

- 456 hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease:
457 reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation* 104:1506-1512.
- 458 Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C,
459 Russo MA and Frustaci A (2006) Fabry's disease cardiomyopathy:
460 echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid
461 compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 47:1663-1671.
- 462 Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R and Schwartz IV (2010) Expression of the
463 disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief
464 review. *Orphanet J Rare Dis* 5:14.
- 465 Politei JM and Capizzano AA (2006) Magnetic resonance image findings in 5
466 young patients with Fabry disease. *Neurologist* 12:103-105.
- 467 Schaefer RM, Tylki-Szymanska A and Hilz MJ (2009) Enzyme replacement
468 therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence.
469 *Drugs* 69:2179-2205.
- 470 Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, Brady RO,
471 McArthur JC and Wagner K (2006) Enzyme replacement therapy and
472 intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve* 34:53-
473 56.
- 474 Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow
475 JE and Brady RO (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease:
476 a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2743-2749.
- 477 Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H,
478 Ponzzone A and Desnick RJ (2006) High incidence of later-onset fabry
479 disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 79:31-40.

- 480 Thurberg BL, Randolph Byers H, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE and
481 O'Callaghan M (2004) Monitoring the 3-year efficacy of enzyme
482 replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest*
483 *Dermatol* 122:900-908.
- 484 Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick
485 RJ and O'Callaghan M (2002) Globotriaosylceramide accumulation in the
486 Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme
487 replacement therapy. *Kidney Int* 62:1933-1946.
- 488 Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, Aerts
489 JM, Hirth A and Hollak CE (2007) Treatment of Fabry disease: outcome
490 of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg.
491 *PLoS One* 2:e598.
- 492 Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen
493 U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P *et al.* (2008) Females with
494 Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from
495 the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 93:112-128.
- 496 Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J and Taylor RS
497 (2005) Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive
498 regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling
499 study. *Health Technol Assess* 9:1-179, iii-iv.
- 500 Wraith JE. 2004. Clinical aspects and diagnosis. In: Platt FM and Walkley SU,
501 editors. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford: Oxford University
502 Press. p 50-80.
- 503 **Internet resources**
- 504 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), <http://www.anvisa.gov.br>

505 (July 1, 2011)

506 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public
507 Assessment Report for Fabrazyme (2008),
508 <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/fabrazyme/fabrazyme.htm>. (July 1, 2011)

510 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public
511 Assessment Report for Replagal (2007),
512 <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm>
513 htm (July 1, 2011)

514 European Medicines Agency (EMA),
515 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true (July 1, 2011)

517 Food and Drug Administration (FDA), <http://www.fda.gov/default.htm> (July 1,
518 2011)

519 **Table 1.** Overview of the double-blind, randomized, placebo-controlled trials of enzyme replacement therapy with agalsidase for Fabry disease.

Authors	n (M:F)	Intervention group Dose of agalsidase (n)	Age in years Mean (range)	Duration of the double-blind phase of study (months)	Quality score (modified Jadad scale) ^e
Eng et al. (2001) ^a	58 (56:2)	1 mg/kg, (n=29)	Intervention=32.0/ Placebo=28.4 (17–61)	5	5
Schiffmann et al. (2001) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg, (n=14)	Intervention=34.0/ Placebo=34.4 ^c	6	3
Moore et al. (2001) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg, (n=14)	Intervention=34.0/ Placebo=34.4 ^c	6	5
Moore et al. (2002) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg, (n=14)	Intervention=34.0/ Placebo=34.4 ^c	6	5
Thurberg et al. (2002) ^a	58 (56:2)	1 mg/kg, (n=29)	Intervention=32.0/ Placebo=28.4 (17–61)	5	3
Thurberg et al. (2004) ^a	58 (56:2)	1 mg/kg, (n=29)	Intervention=32.0/ Placebo=28.4 (17–61)	5	3
Bierer et al. (2006)	6 (5:1)	1 mg/kg, (n=4)	Males=35 / Females=42 (20–47)	18	1
Schiffmann et al. (2006) ^b	26 (26:0)	0.2 mg/kg, (n=14)	Intervention=34.0/ Placebo=34.4 ^c	6	6
Banikazemi et al. (2007) ^d	82 (72:10)	1 mg/kg, (n=51)	Intervention=46.9/ Placebo=44.3 ^c	35	3
Hughes et al. (2008)	15 (15:0)	0.2 mg/kg, (n=7)	Intervention=37.1/ Placebo=37.3 (23.1–50.8)	6	

520 ^aThese studies included the same patient sample. ^bThese studies included the same patient sample. ^cRange not reported. ^dMulticentric study. ^eThe
521 methodological quality was assessed against a modified version of the Jadad scale (Woodroffe et al., 2005). Studies with a score of 0 to 2 are considered low-
522 quality, 3 to 4 are considered moderate-quality, and 5 to 6 are considered high-quality.

LVM (MRI)	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	↓
Intraepidermal nerve fiber density and thermal threshold	-	-	-	-	-	-	-	NS	-	-
Neuropathic pain	NS*	↓**	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain-Related QoL	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
QoL (SF-36 questionnaire)	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Proteinuria	-	NS	-	-	-	-	-	-	NS	-
Time to first clinical event #	-	-	-	-	-	-	-	-	NS	-

524 ↑ = improvement; ↓ decrease; - = not evaluated; # Clinical events: renal, cardiac, cerebrovascular or death; * Pain was assessed by the McGill Questionnaire;
525 ** Pain was assessed by the Brief Pain Inventory; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GL-3, globotriaosylceramide; NS, not significant; QoL, quality of
526 life; LVM, left ventricular mass; MRI= magnetic resonance imaging.

527

528

529

530

531

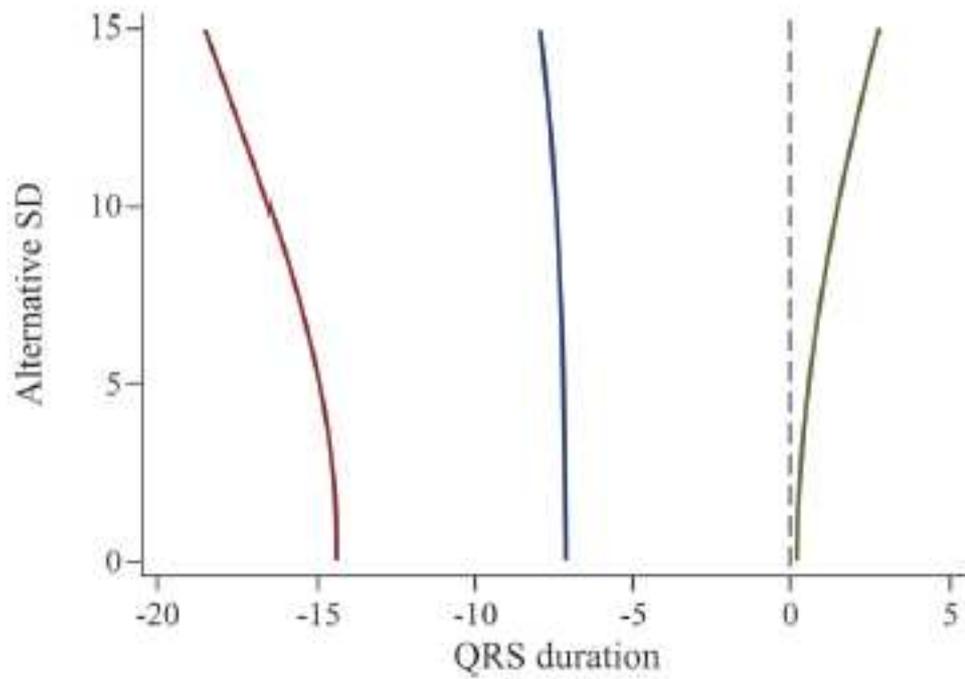


Figure 1 - Summary results under alternative values for the standard deviation for the study by Hughes *et al.* (2008). The blue line depicts the summary, unstandardized mean difference, whereas red and green lines denote lower and upper 95% confidence limits, respectively. Dashed line represents the null effect. Results are based on a random effects model.

532

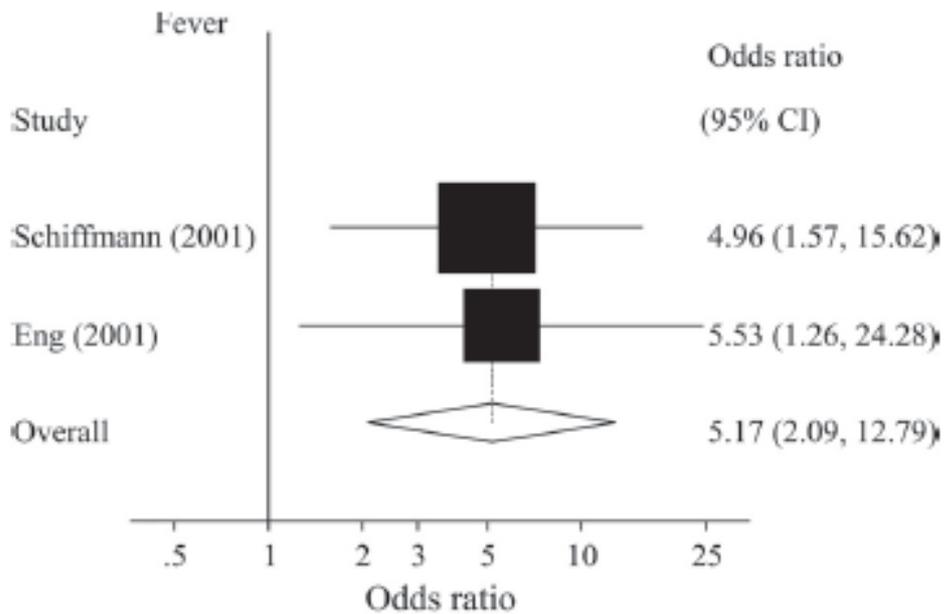


Figure 2 - Meta-analysis: increased odds of fever as an adverse event of enzyme replacement therapy (ERT) as compared to placebo.

Figure Legends

Figure 1. Summary results under alternative values for the standard deviation for the study by Hughes et al. (2008). The blue line depicts the summary, unstandardized mean difference, whereas red and green lines denote lower and upper 95% confidence limits, respectively. Dashed line represents the null effect. Results are based on a random effects model.

Figure 2. Meta-analysis: increased odds of fever as an adverse event of enzyme replacement therapy (ERT) as compared to placebo.

12.1.2. ARTIGO 2

Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul

Publicado em 'CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA'. 2012; 17(10):2717-2728.

JUDICIALIZAÇÃO DO ACESSO AO TRATAMENTO DE DOENÇAS GENÉTICAS RARAS: A DOENÇA DE FABRY NO RIO GRANDE DO SUL

Título em inglês: *Judicialization of access to treatment of rare genetic diseases: the Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil.*

Título corrido: Judicialização do acesso ao tratamento da Doença de Fabry.

Autores: Dailor Sartori Junior¹, Paulo Gilberto Cogo Leivas², **Mônica Vinhas de Souza**³, Barbara Corrêa Krug⁴, Paulo D. Picon⁵, Giacomo Balbinotto⁶, Ida V. D. Schwartz⁷

1-Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2-Centro Universitário Ritter dos Reis

3-Programa de Pós-Graduação em Medicina, Ciências Médicas

4-Departamento de Ciências Econômicas, Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

5-Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Contribuição específica de cada autor:

1- *Dailor Sartori Junior*: análise dos processos, coleta e interpretação dos dados, elaboração do artigo.

2- *Paulo Gilberto Cogo Leivas*: elaboração do projeto, interpretação dos dados, elaboração do artigo

3- *Monica Vinhas de Souza*: elaboração e execução do projeto, elaboração do artigo

4- *Bárbara Corrêa Krug*: elaboração e execução do projeto, elaboração do artigo

5- *Paulo D. Picon*: elaboração do projeto, interpretação dos dados, elaboração do artigo

6- *Giacomo Balbinotto*: elaboração e execução do projeto, elaboração do artigo

7- *Ida Schwartz*: Elaboração do projeto e submissão ao comitê de ética, análise e interpretação dos dados, elaboração do artigo.

Conflito de interesse: Nenhum dos autores tem “nada a declarar”.

Correspondência: Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350, POA/RS, CEP 90035-003, (51)21018309, ischwartz@hcupa.ufrgs.br.

RESUMO

Introdução: A judicialização do acesso a medicamentos de alto custo para doenças genéticas raras, tal como a doença de Fabry (deficiência de alfa-galactosidase A), parece ser um fenômeno cada vez mais freqüente no Brasil. Entretanto, existem poucos estudos que caracterizem, de forma sistemática, este achado. **Metodologia:** Realizou-se um estudo observacional, transversal, retrospectivo para caracterizar as ações judiciais relativas ao acesso ao tratamento da doença de Fabry por terapia de reposição enzimática estado do Rio Grande do Sul (RS) até 2007. As ações foram identificadas por meio de revisão do banco de dados da Procuradoria Geral do RS e do Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. **Resultados:** Foram identificadas 13 ações judiciais, sendo uma com 8 autores, num total de 17 demandantes. Onze demandantes solicitaram *alfagalsidase* e 6 *betagalsidase*. Os pedidos foram direcionados contra o estado do RS (n=11/13), União (n=6/13) e municípios (n=5/13) em litisconsórcio ou de forma isolada. Houve 13 pedidos de antecipação da tutela, sendo 12 concedidas, além de 2 sentenças, ambas procedentes. Até o momento da finalização deste estudo, nenhuma das ações havia obtido sentença definitiva. **Discussão/conclusão:** Os dados obtidos sugerem a ausência de discussões que envolvam conjuntamente aspectos de eficácia e segurança médicas, custo-efetividade e impacto econômico e argumentos constitucionais e processuais. Deste modo, faz-se necessária uma política pública específica para doenças genéticas raras que padronize o acesso aos tratamentos.

Palavras-chave: Doença de Fabry, Poder Judiciário, Assistência Farmacêutica.

INTRODUÇÃO

A doença de Fabry é uma doença genética rara pertencente ao grupo das doenças lisossômicas, de herança ligada ao X, e caracterizada pela atividade deficiente da enzima alfa-galactosidase A. Sua incidência estimada é de 1 em 40.000 a 100.000 indivíduos do sexo masculino.^{1,2} No Brasil, o Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), referência nacional para doenças lisossômicas, diagnosticou, no período de 1982 a 2007, 28 pacientes do sexo masculino com esta doença,³ sendo 9 do Rio Grande do Sul.

Em relação às manifestações clínicas, as principais complicações ocorrem na idade adulta, quando, na maioria dos casos, os pacientes desenvolvem doença cardíaca e renal graves. Disfunção renal progressiva é a causa de óbito mais freqüente.⁴ O tratamento específico é realizado por terapia de reposição enzimática (TRE), estratégia de tratamento de alto custo que consiste na administração periódica de enzima sintética (no caso, betagalsidase ou alfa-galsidase) semelhante à enzima cuja atividade está deficiente no paciente (no caso, a alfa-galactosidase A).

A betagalsidase, produzida pela Genzyme Corporation (EUA), possui aprovação pelo FDA e EMA (agências reguladoras americana e européia, respectivamente) desde 2003, além de ter sido a primeira a obter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2006. A alfa-galsidase, produzida pelo laboratório Shire HGT (EUA), foi licenciada apenas pela EMA, não pelo FDA e teve seu registro aprovado no Brasil, em novembro de 2009. Em que pese a existência de registro no Brasil, a beta e a alfa-galsidase não fazem parte do componente especializado de assistência farmacêutica do Ministério da Saúde (MS), não possuindo, portanto, protocolos clínicos do MS balizando o seu uso.⁵

No Brasil, o governo regula o ciclo de vida das tecnologias em saúde através da ANVISA, do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), todos locais privilegiados das atividades subsidiáveis pela avaliação de tecnologias em saúde (ATS).¹⁴ Apesar da existência desta rede de pesquisa, avaliação e monitoramento de tecnologias, muitas questões ainda precisam ser respondidas no que concerne às doenças (genéticas) raras. A escassez de evidências científicas apropriadas disponíveis, associada ao alto custo dos tratamentos acabam por dificultar a incorporação destas terapias em políticas públicas consistentes e que garantam acesso padronizado e gratuito às mesmas pela população, transferindo-se assim à Justiça o poder de distribuição destas tecnologias.

A Constituição Federal de 1988 incluiu o direito à saúde no seu art. 6º, classificando-o como um direito fundamental social dotado de aplicabilidade imediata e eficácia plena. Seu conteúdo é dado pelo art. 196, que considera a saúde direito de todos e dever do Estado. Posteriormente, para regular o novo sistema de saúde pública, a Lei nº 8.080/1990 instituiu o Sistema Único de Saúde (SUS), sob os princípios da universalidade, igualdade, integralidade, descentralização e participação social.⁸ São estas previsões que fundamentam a busca judicial por medicamentos para as doenças raras.

Levantamento realizado pelo nosso grupo em 2008, por exemplo, identificou 40 pacientes brasileiros com doença de Fabry, quatorze deles em tratamento com betagalsidase e 8 com alfavalsidase; dos 15 pacientes cuja informação sobre modo de acesso à terapia era disponível, cinco estavam recebendo a mesma por meio de estudo fase III, cinco por acesso expandido e 5 por ordem judicial.

Pretende-se com este artigo, elaborar avaliação descritiva, seguida de uma análise crítica das ações judiciais que objetivam o tratamento da doença de Fabry por *alfavalsidase* e *betagalsidase* no estado do Rio Grande do Sul, até dezembro de 2007. Serão enfatizados aspectos médicos, econômicos e legais e constitucionais, para, assim, buscar-se compreender melhor o fenômeno da judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras e contribuir para a melhoria da respectiva assistência farmacêutica.

MÉTODOS

O presente estudo é caracterizado como observacional, transversal e retrospectivo, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A amostra foi identificada a partir dos bancos de dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul e do Ministério da Saúde, sendo incluídas ações judiciais em âmbito estadual – contra o estado ou municípios – e âmbito federal – contra a União –, cujo objetivo fosse o acesso ao tratamento da Doença de Fabry com *alfavalsidase* e *betagalsidase* no estado do Rio Grande do Sul, até dezembro de 2007. As ações foram analisadas na fase processual em que se encontravam quando da sua identificação, sem atualizações do seu curso posterior.

Para a coleta de dados e caracterização quantitativa e qualitativa das demandas, foi elaborado um formulário padrão o qual continha perguntas sobre os demandantes, a medicação solicitada e sua dosagem, a origem da prescrição – se proveniente de

instituição universitária ou não – e a justificativa do médico para prescrever o tratamento. Em relação ao andamento processual, buscaram-se dados sobre a justificativa do advogado da parte autora para a propositura da ação, a existência de contestação dos réus, de decisão liminar, de sentença e de recursos, privilegiando a argumentação utilizada pelos atores processuais envolvidos em cada uma destas fases. A análise argumentativa avaliou a presença de três aspectos básicos: médicos e científicos; econômicos; legais e constitucionais.

Cada eixo argumentativo trouxe conceitos e aspectos considerados essenciais para uma discussão qualificada sobre acesso ao tratamento de alto custo para doenças raras. Não houve divisão entre argumentos favoráveis ou desfavoráveis, devido ao fato de determinados argumentos poderem ser usados tanto para a concessão como para a negativa do medicamento. A menção ao princípio da proporcionalidade, por exemplo, não pressupõe que sua conclusão seja para privilegiar o direito fundamental à saúde do demandante em detrimento da limitação orçamentária do réu. O que foi considerado, entretanto, foi a existência ou não do conceito no discurso do ator processual.

O preenchimento dos formulários e a revisão dos dados foi executada pela mesma equipe, composta por um profissional médico e três profissionais do direito com formação em economia. Cada processo foi, portanto, revisado quatro vezes, sendo formados quatro instrumentos preenchidos para o mesmo processo; dessa forma, foi garantida a fidelidade dos dados coletados. Os quatro instrumentos foram comparados em uma reunião de consenso. No caso de discordância em relação às questões que envolveram aspectos médicos/científicos, prevaleceu o entendimento do profissional da saúde; no caso de discordância em relação a questões que envolveram aspectos jurídico-econômicos, prevaleceu o entendimento da maioria dos profissionais do direito e economia. O consenso foi transcrito para um banco de dados eletrônico, tendo sido então realizada uma análise estatística de caráter descritivo.

RESULTADOS

Perfil dos demandantes e das ações judiciais

A busca realizada identificou 13 processos judiciais que preenchiam os critérios de inclusão; o primeiro teve início em março de 2004 e o último em dezembro de 2007 (Tabela 1). Toda a amostra foi composta por ações de rito comum ordinário propostas por 4 diferentes advogados particulares; não foram identificados processos conduzidos pela Defensoria Pública nem tampouco pelo Ministério Público.

Dos 13 processos, apenas um apresentou pluralidade no pólo ativo, totalizando 8 autores, todos participantes de estudo clínico financiado por uma das indústrias farmacêuticas que produzem o medicamento para doença de Fabry. No momento da propositura da ação coletiva, os demandantes ainda estavam recebendo do laboratório o medicamento de forma gratuita, mas alegavam a iminência do final do contrato que interromperia o tratamento iniciado. Três destes oito demandantes (F, G, H, Tabela 1) optaram por também ajuizar ações individuais contra réus diferentes do processo coletivo, muito provavelmente com o intuito de garantir a sua pretensão contra ao menos um ente público. Como estas três ações contaram com a União no pólo passivo, foram direcionadas para a Justiça Federal. Além disso, estão incluídas nas 13 identificadas pela pesquisa.

As ações foram propostas por 17 demandantes (sexo masculino = 13), todos residentes no Rio Grande do Sul, sendo 1 morador da capital Porto Alegre e 16 residindo em outros 8 municípios do estado. A renda *per capita* média destes municípios, no ano de 2007, representou R\$16.892,75, sendo que, no mesmo período, a de Porto Alegre foi medida em R\$23.644,00^{8a}.

A média de idade de 35,6 anos (amplitude = 16-62). Informação sobre ocupação estava disponível para 14 deles, sendo dois “beneficiários da Previdência Social” (ambos sem idade informada), dois “inválidos” (idade = 38 e 48 anos, respectivamente), dois “aposentados” (idade= 41 e 62, respectivamente), dois “estudantes” (idade = 16 e 18 anos, respectivamente), um “pensionista” (idade = 42 anos), um “do lar” (idade = 41 anos), um desempregado (idade não informada), um vigilante (idade = 29 anos), um ajudante de cozinha (idade não informada) e um industrial (idade = 21 anos). Os 17 demandantes solicitaram e obtiveram gratuidade judiciária, medida concedida pelo juiz da causa que isenta a parte de pagar as custas iniciais do processo e eventuais honorários para o advogado da parte contrária.

Em relação à prescrição do tratamento, onze demandantes solicitaram o medicamento *alfagalsidase* e 6 solicitaram *betagalsidase*. O custo médio das solicitações judiciais de ambas as enzimas, para tratamento anual de um paciente, foi de R\$326.686,00 (trezentos e vinte e seis mil seiscientos e oitenta e seis reais). A especialidade do médico prescriptor foi dividida entre nefrologista (n = 7/17) e geneticista (n = 10/17). Todas as 10 prescrições feitas por médicos geneticistas estavam vinculadas a instituições universitárias. A Tabela 2 apresenta a justificativa trazida pelo médico ao prescrever o tratamento, juntamente com as razões do advogado da parte autora para a propositura da ação. Importante ressaltar que quase a totalidade dos argumentos deriva

do formulário semi-estruturado e não são equivalentes para o advogado e para o médico. Em relação ao argumento “risco de morte”, os 4 diferentes advogados o alegaram em 9 ações.

O pólo passivo das demandas (réus) foi formado por todas as combinações entre o estado do Rio Grande do Sul, a União e municípios gaúchos (estes totalizando 4). A Tabela 3 demonstra estas configurações, bem como as mudanças ocorridas durante a instrução dos processos. Ao final das configurações, cinco processos foram direcionados contra a União – de forma isolada ou em conjunto com outro ente público .

Por fim, no processo coletivo houve pedido do Estado do Rio Grande do Sul de chamamento da indústria farmacêutica financiadora da pesquisa clínica ao processo. O Juiz da causa negou este pedido, por entender que a situação não se enquadrava nas hipóteses legais do Código de Processo Civil e porque, diante da complexidade e urgência da causa, o alargamento do pólo passivo poderia resultar em demora prejudicial aos demandantes.

Tramitação e decisões judiciais

Em todos os 13 processos houve pedido de liminar em antecipação de tutela, para que o medicamento fosse fornecido no decorrer da tramitação, sendo que em apenas dois houve indeferimento em primeira instância.

O indeferimento em um destes pedidos deu-se pelo argumento da parte ser, na época, beneficiária de sentença procedente no processo coletivo, pois, além deste processo individual, fazia parte do grupo de oito demandantes do processo coletivo. Os dois outros demandantes que optaram por ajuizar processos individuais além do coletivo obtiveram liminar de concessão do medicamento, sob argumento de que a sentença de procedência da ação da qual também faziam parte tivera seus efeitos suspensos devido a recurso de apelação recebido no efeito suspensivo.

Até o período de análise da equipe, apenas dois processos haviam sido sentenciados, ambos procedentes, para fornecer o medicamento conforme solicitado na petição inicial.

Somente no processo 3 (Tabela 1) houve pedido de perícia médica, efetuado pelo réu Estado do Rio Grande do Sul. O pedido não foi apreciado pelo juiz da causa no decorrer da instrução probatória e tampouco fora mencionado na sentença.

As Tabelas 4 e 5 trazem a incidência dos argumentos utilizados nas sentenças e nas decisões liminares, havendo maior prevalência de argumentos sobre a existência de laudos médicos receitando o medicamento e de garantias constitucionais do direito à

saúde, que aqui representam o art. 196 da Constituição Federal de 1988 e da Lei nº 8.080 de 1990 (Sistema Único de Saúde – SUS).

DISCUSSÃO

As inovações constitucionais relativas à previsão da saúde como direito fundamental social e a ausência de uma política pública de saúde capaz de concretizar os princípios da universalidade e da integralidade contribuíram para o desenvolvimento do chamado fenômeno da judicialização da saúde, onde demandas ao Judiciário passaram a buscar a satisfação de necessidades não atendidas de forma voluntária pelo Estado. Trata-se em verdade de conseqüência do fenômeno mais amplo da judicialização da política, cujo acesso à justiça para garantia de direitos de cidadania converteu-se em política pública essencial.

A democratização deste acesso permitiu, também, um maior controle da atividade parlamentar, reforçando o processo de deliberação através de um canal alternativo de participação política. Deste modo, a criação jurisprudencial do direito tem o poder de formar novos direitos ou de corrigir omissões administrativas, pois as rápidas transformações sociais nem sempre são acompanhadas de perto pela atividade legislativa.⁹

Ocorre que esta judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras, exemplificadas neste estudo pela doença de Fabry, possui inúmeras questões a serem ponderadas que divergem do cenário usual do fenômeno. A exigibilidade destes direitos não pode converter os cidadãos em receptores passivos das benesses do Estado, numa espécie de “privatização da cidadania”,¹⁰ sem que haja uma política que enfrente os aspectos bioéticos, médicos, econômicos e jurídicos caracterizadores este debate.

Os benefícios clínicos da utilização do TRE em pacientes com doença de Fabry podem ser considerados um assunto ainda em discussão. Os primeiros ensaios clínicos controlados realizados quando estes medicamentos foram lançados no mercado basearam-se em desfechos não-clínicos como a redução dos níveis de Gb3 no plasma, urina e tecidos.^{11,12} Posteriormente surgiram estudos de coorte\seguimento que indicaram benefícios clínicos em aspectos como a diminuição na freqüência das crises de dor, redução da massa ventricular esquerda e na estabilização da função renal. Uma apreciação crítica destes estudos revela, no entanto, que os benefícios clínicos a despeito de possíveis, ainda não estão claramente estabelecidos. Tomemos como exemplo a literatura disponível sobre duas das mais graves conseqüências clínicas da doença de Fabry: a doença renal (insuficiência renal progressiva) e a doença cardíaca (hipertrofia de

ventrículo esquerdo seguida de disfunção cardíaca).

Sobre o tópico função renal, analisemos três estudos recentes. Em dois deles, um de 2007¹³ e outro de 2009¹⁴, os pesquisadores seguiram pacientes com doença de Fabry submetidos à TRE por períodos de até 54 meses e 36 meses, respectivamente. Ambos eram coortes, não controladas. No primeiro, ao final do seguimento, havia 47 pacientes; destes, 41 com função renal estável e 6 com progressão da doença renal. O segundo, que incluiu pacientes com ou sem disfunção renal prévia, mostrou função renal estável nos pacientes com doença renal crônica (fases I, II ou III). Em ambos os casos, a conclusão dos autores foi que a TRE ao longo prazo estabilizaria a função renal. Em contraste, em outro estudo publicado em 2009, por *Feriozzi et al*¹⁵, seguindo desenho similar (coorte não controlada) observou-se a piora da creatinina sérica em todos os indivíduos tratados com TRE, a despeito disso, a conclusão apresentada pelos autores foi que agalsidase alfa poderia ser eficaz em retardar a deterioração da função renal na nefropatia de Fabry.

No que tange à disfunção cardíaca com , os resultados (e a interpretação destes), não são também inequívocos. Estudo de *Weidemann et al*¹⁶ seguiu pacientes submetidos à TRE por mais um período de 3 anos e avaliou a hipertrofia ventricular esquerda. Os resultados apontaram a redução na hipertrofia do ventrículo esquerdo e uma tendência na melhora na capacidade de exercício, mas isto foi observado apenas em um pequeno subgrupo de pacientes sem sinais prévios de fibrose miocárdica (n = 12/32 dos casos). Uma publicação de *Imbriaco et al*,¹⁷ avaliou pacientes submetidos à TRE por até 45 meses; do ponto de vista cardíaco, mostrou-se redução na hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem que, no entanto, houvesse mudanças significativas na fração de ejeção.

Quanto aos efeitos adversos dos dois produtos, os mais comuns são reações de infusão, seguidas de cefaléia, tremor e distúrbios gastrintestinais. A maioria destes não é grave, mas não há também dados sobre a segurança do uso ao longo prazo dos mesmos.

O aspecto central para os profissionais de saúde quando se decide tratar (ou não) um paciente é a relação risco-benefício do tratamento em questão. Considerando-se a TRE na doença de Fabry há ainda incertezas relacionadas aos possíveis benefícios e aos riscos do tratamento com esses medicamentos, e, isto não pode ser desconsiderado.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) pode constituir uma tentativa de diálogo considere estas incertezas sobre o tratamento específico da doença de Fabry e a judicialização do acesso ao tratamento. Originada na Universidade de MacMaster, no Canadá, no início da década de 80, esta prática consiste em avaliar toda intervenção

médica de acordo com as melhores evidências existentes, obtidas em experimentos científicos bem conduzidos, com o intuito de reduzir a incerteza na tomada de decisão em saúde.¹⁸ Sua abordagem utiliza as ferramentas de quatro áreas distintas: epidemiologia clínica, metodologia científica, estatística e informática.

Para sua eficiente utilização, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adverte que devam existir recomendações e diretrizes clínicas atualizadas que orientem a conduta médica. A primeira iniciativa no Brasil ocorreu em 2002 através do MS, com a publicação dos “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas” (PCDT) para vários dos chamados medicamentos excepcionais (atualmente parte do componente especializado de Assistência Farmacêutica do MS).¹⁹ A maioria dos medicamentos para doenças genéticas, incluídos na lista de componentes especializado, apresenta PCDT publicado.

Outro processo importante ocorre com a ATS, responsável pela busca de evidências sobre segurança e eficácia de determinada tecnologia e pela inclusão – ou exclusão – em programas e listas. Para orientar as decisões são considerados, também, estudos econômicos e aspectos éticos e sociais.^{20,21}

Os dados ora obtidos conduzem a uma dúplici discussão: por um lado, existem deficiências na maneira como as ações judiciais têm tramitado, sendo importante, para a eficiência do acesso ao tratamento da doença de Fabry, alertar para questões pontuais neste processo; conjuntamente, faz-se necessária uma crítica sobre a atuação do Judiciário e suas conseqüências para a gestão de uma política pública relativa às doenças genéticas raras.

Embora poucas informações constem dos processos – o que não permitiu traçar um perfil mais exato dos demandantes, visto que dados como naturalidade, escolaridade e renda são praticamente ausentes –, outros dados indicam um perfil de hipossuficiência dos mesmos. A simples verificação das ocupações informadas leva a esta conclusão. No mesmo sentido, todos postularam e receberam gratuidade judiciária, medida que isenta do pagamento das custas processuais; os municípios de domicílio dos autores são, em geral, do interior do estado e com renda *per capita* baixas, inferiores à da capital Porto Alegre e alguns à do estado do Rio Grande do Sul; seja pela verificação dos sobrenomes ou pela análise do conteúdo dos processos, dados confirmaram o parentesco entre 6 demandantes, indicando semelhança do perfil socioeconômico.

Ainda em relação ao seu perfil socioeconômico, nota-se que há seis demandantes alegando situação de aposentadoria, dependência de benefício ou invalidez, embora algumas das idades correspondentes pudessem não sugerir, em condições normais, tal situação (invalidez aos 38 e aos 48 anos de idade; aposentadoria aos 41 anos). Isto pode

indicar que a situação resulta do quadro clínico causado pela doença.

Já em relação ao perfil demográfico dos demandantes, a prevalência de indivíduos do sexo masculino e de adultos jovens encontra-se em consonância com os aspectos epidemiológicos descritos na doença de Fabry, embora o pequeno número de casos avaliados não nos permita uma confirmação inequívoca deste fato. Também, o momento da solicitação do acesso ao tratamento por via judicial parece acompanhar o período de surgimento das complicações da doença (adultos jovens).

Percebe-se que todos os processos, mesmo o que envolve 8 demandantes, versam sobre pedidos individuais de medicamentos, não havendo discussões sobre inclusão dos medicamentos em listas de dispensação, ou tampouco padronização e universalização do acesso, o que poderia se dar com representação do Ministério Público Federal em ações de eficácia coletiva.

O primeiro processo iniciou em março de 2004, justamente porque o tratamento disponível era ainda recente (a primeira aprovação mundial de medicamento para esta doença ocorreu em 2003) e não havia motivo para recorrer ao Judiciário anteriormente. Entretanto, no período da pesquisa, a enzima betagalactosidase foi registrada na ANVISA, o que permitia se pensar em demandas de eficácia coletiva.

Este caráter individualista é também evidenciado pelo fato de que 3 demandantes do processo coletivo contra o estado, já beneficiários sentença precedente, ajuizaram ações contra a União. Nestes casos, em não havendo comunicação, corre-se o risco de se fornecer duplamente o medicamento de alto custo. Como se observa nos resultados, estes 3 litigantes obtiveram liminares em sentidos diversos: para negar uma delas, o juiz responsável entendeu que a sentença do processo coletivo estava sendo cumprida, portanto deveria ser evitada a duplicidade de fornecimento; já para conceder as outras duas liminares, os juízes respectivos alegaram que a sentença estava suspensa por recurso de apelação interposto pelo réu, portanto nova concessão de liminar não resultaria em duplo fornecimento pelo estado e pela União, ao menos enquanto perdurasse a suspensão da sentença.

Outra constatação referente à formação dos processos é quanto ao pólo passivo. A inclusão de algum réu no curso do processo se mostrou a tendência das várias modificações, indicando, antes de uma preferência dos autores, uma repetida alegação de irresponsabilidade por parte do ente público ao qual originalmente é direcionada a ação, utilizando o instrumento processual do chamamento ao processo.

Apenas um processo foi dirigido unicamente contra algum município, mas, ao final, nenhuma ação contou com esta configuração no pólo passivo. Isto pode sugerir a

percepção por parte dos autores de que o alto custo dos medicamentos solicitados indica que devam ser pleiteados aos estados e à União – tal como ocorre com os medicamentos do componente especializado – ou, ao menos, a uma pluralidade de réus que inclua algum destes dois entes públicos.

Mesmo assim parece não haver consenso sobre as competências da União, estados e municípios em matéria de saúde. Segundo a Portaria GM/MS nº 2.577, de 27 de outubro de 2006, que regulamentava o antigo Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional da Assistência Farmacêutica (CMDE),⁵ vigente à época dos processos analisados, os medicamentos excepcionais eram financiados principalmente pelos estados e excepcionalmente pela União (através da Portaria nº 2.981, de 2009, o CMDE deu lugar ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica)^{21a}. Estes medicamentos, ao contrário dos considerados essenciais – cuja aquisição e dispensação competem aos municípios –, possuem alto valor unitário devido à baixa prevalência da doença ou se destinam ao tratamento de doenças crônicas, o que eleva o custo total do tratamento. No caso deste estudo, aplicam-se as duas características.

Portanto, o correto direcionamento das demandas poderia contribuir para com a celeridade processual, além de evitar onerar desnecessariamente os cofres de municípios não habilitados legal e financeiramente para o fornecimento de medicamentos de alto custo.

Em relação à prescrição do tratamento, nota-se que ambos os medicamentos foram receitados e pleiteados judicialmente, embora apenas a betagalsidase possuísse registro na ANVISA à época do estudo, mas sem que fosse previsto em qualquer lista de dispensação gratuita. Em que pese esta restrição, ambos os medicamentos já estavam aprovados por agências de regulação sanitária estrangeiras.

Há, entre os demandantes, prevalência de solicitação por alfafalsidase (11 de 17), enquanto que monitoramento anterior abrangendo pacientes de todo o Brasil (ver introdução) concluiu que a maioria dos tratados vinha recebendo betagalsidase (14 de 22). Esta contradição perde a importância em virtude do tamanho amostral do presente estudo: como há 8 de 17 demandantes litigando em uma mesma ação, eles tendem a pleitear o mesmo medicamento, ainda mais porque, neste caso, vinham recebendo por acesso expandido de laboratório que produz somente a alfafalsidase. Sendo assim, não há como tecer conclusões generalizantes acerca da suposta prevalência regional e nacional das prescrições médicas.

Das 11 prescrições de alfafalsidase, 6 tiveram origem em instituição universitária. Este dado comprova que os hospitais universitários, devido ao avanço científico de suas

pesquisas, tendem a receitar novas tecnologias. Um outro aspecto que pode também estar associado a este achado é o fato de a maioria dos pacientes com diagnósticos de doenças genéticas raras possuírem acompanhamento em centros de alta complexidade, como os hospitais universitários. Entretanto, uma vez que estes centros não fornecem estes medicamentos não padronizados, podem gerar distorções no sistema e ajudar a condicionar seu acesso através de mandados judiciais. Estas conclusões são similares àquelas obtidas em outros estudos sobre assistência farmacêutica e mandados judiciais.²²

Da mesma forma que hospitais universitários detêm novas tecnologias, laboratórios financiadores de pesquisas inovadoras também são potenciais condicionadores indiretos da busca judicial pela continuidade do tratamento recebido em pesquisas clínicas. Como se comprovou no processo coletivo analisado, existiu ameaça da cessação do fornecimento do medicamento que vinha até então sendo fornecido diretamente pelo laboratório produtor no contexto de um programa de pesquisa, o que traz a necessidade de se pensar nas questões éticas que envolvem as pesquisas em seres humanos portadores de doenças crônicas, ou seja, que necessitam indefinidamente da medicação.

Evidente, também, que a falta de registro no país é forte argumento de defesa para o não fornecimento do medicamento ao paciente, especialmente quando a instrução do processo não apresenta documentação que comprove a existência de estudos de eficácia da droga requerida, limitando-se a argumentos sobre garantias constitucionais. Ambas as enzimas possuem aprovação em agências estrangeiras e constituem o único tratamento conhecido; tais informações deveriam vir ao processo.

Por outro lado, a falta de aspectos médicos instruindo as ações tende a beneficiar os demandantes e a comprometer a eficiência e correção do processo judicial como um todo. O argumento “risco de morte”, mesmo constituindo um dado clínico passível de comprovação científica, é usado para convencimento do juízo sem que haja correspondência na respectiva prescrição médica. Isto influencia o magistrado a decidir positivamente sobre eventual pedido liminar, já que os requisitos para a concessão antecipada são baseados na urgência e na verossimilhança da alegação.

Conseqüentemente, tem-se o fornecimento de medicamentos de alto custo sem a devida comprovação médica da necessidade imediata, onerando de forma definitiva e talvez desnecessária o Estado.

É preciso, portanto, incorporar aspectos da MBE nas discussões judiciais para que se garanta o fornecimento de medicamentos seguros e eficazes. Como o processo de rito comum ordinário possui cognição plena – ampla instrução a partir de todos os tipos de

prova –, tornando seu ciclo lento até que se tenha uma sentença, o fornecimento do medicamento fica condicionado à concessão de liminar. Este é outro motivo pelo qual as decisões antecipadas precisam basear-se nas melhores evidências científicas. Uma alternativa poderia ser condicionar o fornecimento liminar do medicamento à perícia médica, com o objetivo de se obter mais evidências sobre a condição do demandante.

Os resultados apontam também para questões relativas à argumentação utilizada nas decisões, tanto liminares quanto sentenças. A mediana de 266 dias de tramitação até análise da equipe, inferior a um ano, é refletida na escassez de sentenças (apenas duas), embora o fornecimento do medicamento em caráter temporário, através de liminar, seja garantido em curto tempo. Deste modo, em geral, foram analisados processos novos sem maiores discussões sobre o mérito. De qualquer forma, há pouca menção sobre argumentos econômicos e princípios que conduziram a uma discussão mais qualificada acerca de doenças raras, eficácia do tratamento, medicamentos de alto custo e impacto orçamentário.

Esta ausência de argumentos econômicos contraria a própria natureza dos medicamentos órfãos e doenças raras. O único estudo sobre custo-efetividade da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para a doença de Fabry é o de Connock *et al.* (2006)²³, cujos resultados concluíram que este tratamento não é custo-efetivo. Conseqüentemente, o alto custo dos medicamentos e limitações orçamentárias não demonstradas não podem constituir os únicos critérios de avaliação para o acesso a estes tratamentos; as decisões judiciais precisam enfrentar questões de ética na alocação de recursos escassos e qualificar as discussões sobre doenças raras.

Obviamente, a chamada cognição sumária das liminares – onde são analisados menos requisitos para a concessão do medicamento, já que se trata de decisão temporária e, teoricamente, reversível – reduz a argumentação para questões menos complexas. É o que de fato constatou-se: as decisões judiciais favoráveis parecem contentar-se com a presença de prescrição médica. A opinião de especialista corresponde ao nível mais baixo de evidência científica sobre a eficácia e segurança da tecnologia requisitada.^{24, 25}

Concluiu-se, por fim, que as ações judiciais analisadas possuem importância instrumental no contexto da democratização do acesso ao tratamento da doença de Fabry, pois formam um canal alternativo de vocalização das necessidades sociais já antes existentes o que permite, verificar-se a real necessidade, segurança e eficácia do medicamento/tratamento solicitado. O acesso a medicamentos de alto custo, no nosso país, invariavelmente, dá-se por ações judiciais individuais. Contudo, é este fenômeno

que leva à reflexão e à pressão por uma política específica para doenças raras. A intervenção do Poder Judiciário não necessariamente elabora políticas públicas, ele antes corrige omissões do processo legislativo de assuntos que não podem depender apenas da maioria parlamentar, uma vez que o Legislativo e o Executivo não conseguem dar conta das demandas sociais e cumprir com o papel dado pela democracia representativa.

É um processo típico do constitucionalismo moderno que precisa, necessariamente, levar a uma maior participação através de uma cidadania ativa. Isto se dá, primeiramente, pela racionalização do processo judicial e incorporação de questões técnicas às discussões dos tribunais. Como visto, não existem critérios padrão adotados pelos tribunais. Posteriormente, a judicialização deve ser substituída por uma política pública que garanta acesso qualificado ao tratamento e de forma igualitária, evitando distorções no planejamento da assistência farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a imensa colaboração dos bacharéis em direito Manuel Trindade, Fernando Arenhart e Cristiano Huber na extração dos dados e nas discussões sobre os aspectos legais surgidos durante o curso daquela.

Agradecemos à equipe da Procuradoria Geral do Estado do Rio Grande do Sul pelo auxílio no acesso aos dados dos processos.

Este trabalho teve o apoio do CNPq/MS-SCTIE-DECIT, através do edital n. 33/2007.

REFERÊNCIAS

- 1) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):338-346.
- 2)
 2. 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):750-760.
- 3) Schwartz IVD, Souza MV, Krug BC, Picon PD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. [acessado 2009 Nov 29]. Disponível em: http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=2406
- 4) Wraith JE. Clinical aspects and diagnosis. In: Platt FM, Walkley SU. *Lysosomal disorders of the brain*. Oxford University Press, pp. 50-80. 2004.
- 5) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, na edição do DOU nº 216, de 10/11/2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional; 2006.
- 6) Haffner ME. Focus on Research: Adopting Orphan Drugs – Two Dozen Years of Treating Rare Diseases. *N Engl J Med* 2006;354(5):445-447.
- 7) Silva L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência & Saúde Coletiva* 2003; 8(2): 501-520.
- 8) Brasil. Lei nº 8.080. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; 20 set.

- 9) 8a. Fundação de Economia e Estatística (FEE). Disponível em: http://www.fee.tche.br/sitefee/pt/content/estatisticas/pg_pib_municipal_sh_pib_nova.php?ano=2007&serie=1999-2008&letra=E
- 10) Casagrande C. O Ministério Público e a judicialização da política: estudos de casos. Porto Alegre: Sérgio Antonio Fabris, 2008.
- 11) Vianna LW, Carvalho MAR, Melo MPC, Burgos MB. A judicialização da política e das relações sociais no Brasil. Rio de Janeiro: Revan, 1999.
- 12) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ, et al Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A- replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med. 2001 Jul 5;345(1):9-16.
- 13) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001 Jun 6;285(21):2743-9.
- 14) Germain, D P, Waldek, S, Banikazemi, M, Bushinsky, DA, Charrow, J, Desnick, RJ, Lee, P, Loew, T, Vedder, AC, Abichandani, R, Wilcox, WR, Guffon, N. Sustained, Long-Term Renal Stabilization After 54 Months of Agalsidase-Therapy in Patients with Fabry Disease. J Am Soc Nephrol 18: 1547–1557, 2007.
- 15) Thofehrn S, Netto C, Cecchin C, Burin M, Matte U, Brustolin S, Nunes AC, Coelho J, Tsao M, Jardim L, Giugliani R, Barros EJ. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. Ren Fail. 2009;31(9):773-8.
- 16) Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M; International Fabry Outcome Survey Investigators. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. Am J Nephrol. 2009;29(5):353-61.
- 17) Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy

on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):524-9.

- 18) Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, Marmo M, Liuzzi R, Visciano B, Cianciaruso B, Salvatore M. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart*. 2009 Jul;95(13):1103-7.
- 19) Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268:2420-2425.
- 20) Brasil. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: 2002.
- 21) Novaes HMD. Avaliação de programas, services e tecnologias em saúde. *Rev Saúde Pública* 2000; 34(5):547-559.
- 22) Williams AH, Cookson RA. Equity-efficiency trade-offs in Health Technology Assessment. *International Journal of Health Technology Assessment* 2006;22(1):1-10.
- 23) 21a. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, na edição do DOU nº 229, Seção 1, pág. 71, de 01/12/2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; 2009.
- 24) Messeder AM, Osório-de-Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(2):525-34.
- 25) Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. 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):1-130.

26)Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992;268(17):2420-2425.

27)Gugiu PC, Gugiu MR. A critical appraisal of standard guidelines for grading levels of evidence.Eval Health Prof. 2010 Sep;33(3):233-55.

TABELAS

Tabela 1 - Acesso à terapia de reposição enzimática para doença de Fabry no Rio Grande do Sul: andamento processual das demandas judiciais.

Processo	Demandantes	Andamento processual até análise da equipe de pesquisa (dias)	Andamento processual até liminar* (dias)	Andamento processual até sentença (dias)
1	A	875	10	637
	B			
	C			
	D			
	E			
	F			
	G			
	H			
2	I	764	0	ET
3	J	406	0	149
4	K	348	27	ET
5	L	338	1	ET
6	M	281	54	ET
7	N	266	7	ET
8	F	195	30	ET
9	G	178	1	ET
10	H	139	50	ET
11	O	76	0	ET
12	P	35	0	ET
13	Q	28	1	ET
Mediana	-	266 (269,5**)	1 (28,5**)	-

* Foi considerada a data da assinatura do juiz e não da publicação da decisão.

** Intervalo interquartil.

Os pacientes F, G e H eram demandantes em dois processos.

ET = Em tramitação (sem sentença no momento da análise da equipe executora).

Tabela 2 - Acesso à terapia de reposição enzimática para doença de Fabry no Rio Grande do Sul: argumentos utilizados pelo médico na prescrição do medicamento e argumentos do advogado da parte autora para a propositura da ação judicial (n=13 ações).

Argumentos utilizados pelo médico prescritor	n*
Melhora da qualidade de vida	10
Risco de morte	4
Ausência de outras formas de tratamento	3
Aumento da sobrevida	2
Existência de ensaio clínico fase III randomizado contra placebo envolvendo o medicamento solicitado	1
Outros**	
Reversão do comprometimento renal	3
Prevenção de complicações	2
Reversão do comprometimento sistêmico da doença	1
Segurança da medicação	1
Participação em estudo clínico envolvendo o medicamento solicitado	1
Argumentos utilizados pelo advogado da parte autora	n*
Aspectos gerais	
Existência de prescrição médica	13
Risco de morte	13
Possível demora ou negativa por parte do réu em relação ao fornecimento do medicamento por via administrativa	6
Negativa anterior do réu em relação a pedido administrativo	1
Aspectos legais e constitucionais	
Direito à saúde	13
Dignidade humana	1
Princípio da igualdade	0
Outros**	
Lei Estadual (RS) nº 9.908/93 (medicamentos especiais)	2
Direito à vida	1

* Mais de um argumento poderia ser utilizado por ação.

** Argumentos relevantes, não previstos inicialmente no formulário padrão, mas que foram citados nas ações.

Tabela 3 – Acesso à terapia de reposição enzimática para doença de Fabry no Rio Grande do Sul: formação do pólo passivo (réus) das demandas judiciais, de acordo com o número de processos em que cada ente público aparece e as diferentes configurações.

Momento do processo	U	E	M	U/E	U/M	E/M	U/E/M
Petição inicial	3	5	1	2	0	2	0
Em definitivo/após saneamento	1	5	0	2	1	2	2

U = União; E = Estado; M = Município

Tabela 4 - Acesso à terapia de reposição enzimática para doença de Fabry no Rio Grande do Sul: comparação entre os argumentos utilizados pelo juiz nas decisões liminares

Argumentos utilizados pelo juiz	Favoráveis (n=10)*	Desfavoráveis (n2)*
Aspectos médicos e de pesquisa		
Existência de laudos médicos	10	0
Protocolos do Ministério da Saúde	0	0
Participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado	0	2
Risco de morte	1	0
Outros**		
Parte beneficiária de liminar em processo diverso	-	1
Ausência de registro do medicamento na ANVISA	-	1
Aspectos econômicos		
Previsão e impacto no orçamento público	0	0
Ética dos recursos escassos	0	1
Custo-efetividade	0	0
Aspectos legais e constitucionais		
Direito à saúde	11	0
Dignidade humana	2	0
Reserva do possível/princípio da proporcionalidade	0	0
Discricionariedade da Administração Pública/princípio da separação dos poderes	0	0
Princípio da igualdade	0	0
Outros**		
Estatuto do Idoso	1	-

* Mais de um argumento poderia ser utilizado por ação.

** Argumentos relevantes, não previstos inicialmente no formulário padrão, mas que foram citados nas ações.

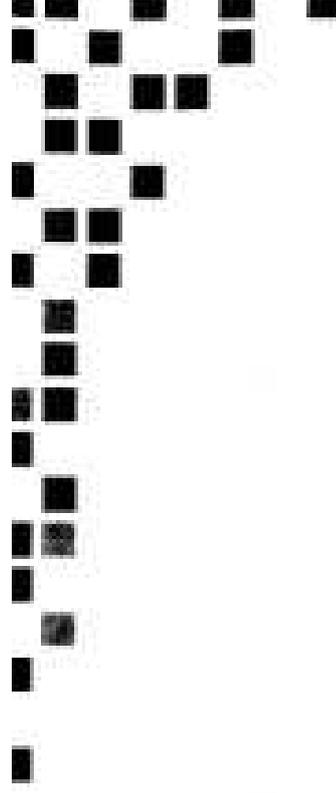
Tabela 5 - Acesso à terapia de reposição enzimática para doença de Fabry no Rio Grande do Sul: comparação entre os argumentos utilizados pelo juiz nas sentenças (n=2), ambas julgadas procedentes

Argumentos utilizados pelo juiz	n* (sentença 1)	n* (sentença 2)
Aspectos médicos e de pesquisa		
Existência de laudos médicos	1	1
Protocolos do Ministério da Saúde	0	0
Participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado	1	0
Risco de morte	0	0
Aspectos econômicos		
Previsão e impacto no orçamento público	0	0
Ética dos recursos escassos	0	0
Custo-efetividade	0	0
Aspectos legais e constitucionais		
Direito à saúde	1	1
Dignidade humana	0	0
Reserva do possível/princípio da proporcionalidade	0	0
Discricionariedade da Administração Pública/princípio da separação dos poderes	0	1
Princípio da igualdade	0	0
Outros**		
Direito à vida	-	1
Lei Estadual (RS) nº 9.908/93 (medicamentos especiais)	1	-

* Mais de um argumento poderia ser utilizado por ação.

** Argumentos relevantes, não previstos inicialmente no formulário padrão, mas que foram citados nas ações.

12.2. ANEXO 2- PREMIAÇÃO INTERNACIONAL DE TRABALHO ORIUNDO DA PESQUISA DO DOUTORADO.



Otorga la presente

CONSTANCIA

Health Technology Assessment for Rare Disorders:
A Markov model for Fabry disease (FD), with enzyme replacement therapy (ERT).
Monica Virhos de Souza, MD, MSc, Ida Vanessa, D. Schwartz, MD, PhD

Premio de mejor trabajo en la mención de honor

En el 4to. Congreso Latinoamericano de Enfermedades Lisosomales que se llevó a cabo los días 24 de febrero hasta 27 de febrero de 2011 en Natal, Brasil



Dra. Daline D. G. Honorato
Presidenta Comité Científico