

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Alfa-agalsidase e da beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry - Conitec

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
24/08/2020	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo. Com o passar dos anos acompanhando pacientes no Estado, verificamos situações como: Inicialmente a dificuldade do diagnostico, órgãos sofrendo danos contínuos, causando comprometimento renal, falência cardíaca e complicações neurológicas, famílias necessitando de amparos para tratamentos (hemodialise, medicamentos), sabedores de que é uma doença rara com os medicamentos propostos nessa incorporação (alfa-agalsidase e da beta-agalsidase) utilizados em outros países e aprovado pela ANVISA, fica algumas perguntas ainda: Manter pacientes em hemodiálise ou necessitando de transplantes não é mais caro, seus sofrimentos e angustias, quantas ações judiciais são necessárias (custos), com a incorporação os medicamentos se tornam mais baratos, e finalmente quanto custa a vida ou melhor qualidade dela aos pacientes. Suplicamos pela sensibilidade e que busquem especialistas para melhor avaliação e comprovações científicas...</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Ressaltamos os elevados custos de ações para aquisição dos medicamentos, compras individuais e emergenciais junto aos Estados.A INCORPORAÇÃO a longo prazo torna a aquisição governamental pelas licitações mais acessíveis., historicamente comprovado.</p> <p>4ª - Sim,Com a incorporação o governo pode administrar melhor os impactos no orçamento e consequente redução do mesmo.</p> <p>5ª - Sim,Diante ao expostp, a evidência esta diretamente relacionada a qualidade de vida do paciente que vivenciamos, bem como, reduções nas avaliações econômicas e orçamentárias....</p>	
25/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim,Melhoras na qualidade de vida dos doentes</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
26/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim,Melhoras na qualidade de vida dos doentes</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim, Melhoras na qualidade de vida dos doentes</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
26/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A incorporação das drogas seria benéfico para o melhor tratamento dos pacientes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
26/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A evidências científicas e a minha própria experiência como médico, demonstram os benefícios clínicos, tanto na redução da morbidade, reintegrando o paciente ao convívio social e familiar, como na redução da mortalidade em 17,5 anos, em média. redução de eventos cardiovasculares e renais, evitando hemodiálises, transplantes e internações em UTI. Sem contar os benefícios na redução da dor crônica, evitando uso de psico-analgésicos.</p> <p>2ª - Sim, Atualmente tenho 4 pacientes com Doença de Fabry com excelente resposta à TRE com alfa-galactosidase.</p> <p>3ª - Sim, Espero que com a incorporação do medicamento reduza seu custo, uma vez que evita a judicialização tão custosa aos pacientes como ao governo.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Não há atualmente qualquer tipo de razão que justifique a não incorporação das terapias de reposição enzimática para pacientes com doença de Fabry. Já foram incorporadas terapias para contextos clínicos de doenças raras que originam morbidade clínico-cirúrgica muito menor que na doença de Fabry. São terapias de eficácia comprovada há mais de 15 anos com ensaios clínicos randomizados, além de alta taxa de judicialização para que pacientes consigam acesso a seus tratamentos medicamentosos específicos e não apenas paliativos.</p> <p>2ª - Sim, https://doi.org/10.1177/2326409816685735https://doi.org/10.1186/s13023-019-1254-7https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00673-8/pdfhttps://doi.org/10.1590/S1415-47572012000600009https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f13b75https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ymgmr.2019.100454</p> <p>3ª - Sim, https://doi.org/10.1093/ndt/gfz106.FP136https://doi.org/10.1002/mgg3.1163https://doi.org/10.1186/s13023-019-1254-7https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)75301-8/pdf</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
27/08/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. Existem evidências claras de que o tratamento diminui a morbi-mortalidade, reduzindo sintomas como dor crônica intratável e eventos cardio-vasculares e renais. Pacientes sofrem por que não conseguem a liberação do medicamento e tem que recorrer judicialmente, elevando custos e aumentando o sofrimento dos mesmos.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A Terapia de Reposição Enzimática para a Doença de Fabry, foi aprovada na Europa em 2001 e nos Estados Unidos em 2003. A Terapia de Reposição Enzimática reverte as anomalias metabólicas e várias das alterações patológicas da Doença de Fabry. A finalidade de sua implementação é prevenir o desenvolvimento de doença nos pacientes jovens e evitar, quando não reverter, a progressão da disfunção orgânica nos doentes mais velhos.</p> <p>2ª - Sim, 1. Transplante renal na doença de Fabry. Euler Pace Lasmar¹, Marcus Faria Lasmar², Adalberto Fernandes Nogueira³, Leonardo Faria Lasmar⁴, Fernando Oréfice⁵, Patrícia Vasconcelos Lima⁶, Luiz Flávio Couto Giordano⁷, Heloisa Reniers Vianna⁸ Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - Hospital Universitário São José, Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Mater-Dei, Belo Horizonte, MG ; 2. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900, Brasília – DF E-mail: conitec@saude.gov.br http://conitec.gov.br ; 3. Nagueh SF. Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. <i>Circulation</i>. 2014 Sep 23;130(13):1081-90 full-text; 4. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. <i>Lancet</i>. 2008 Oct 18;372(9647):1427-35; 5 El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. <i>J Neurol Sci</i>. 2014 Sep 15;344(1-2):5-19; 6. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al; Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. <i>Mol Genet Metab</i>. 2016 Feb;117(2):104-13; 7. European Fabry Working Group (EFWG) grades of recommendation; 8. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease (Orphanet J Rare Dis 2015 Mar 27;10:36 full-text); 9. DynaMed provides Practice-Changing DynaMed Updates, with support from our partners, McMaster University and F1000. 10. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Laney DA¹, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, O'Rourke E, Sims K, Walter G.; 11. Doença de Fabry; Dra. Luciana Clark CRM-SP: 84.916, Diretora de Comunicação Científica da Evidências e Dr. Otávio Clark CRM-SP: 84.863, Oncologista Clínico; Presidente da Evidências Consultoria; 12. Enzyme replacement therapy for Fabry disease (Protocol) El Dib R, Atallah ÁN, Pastores GM; http://www.thecochranelibrary. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. <i>AU Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriksz C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, Mehta A, van de Mheen E, Oliveira JP, Parini R, Ramaswami U, Rudnicki M, Serra A, Sommer C, Sunder-Plassmann G, Svarstad E, Sweeb A, Terryn W, Tylki-Szymanska A, Tøndel C, Vujkovic B, Weidemann F, Wijburg FA, Woolfson P, Hollak CESO</i> <i>Orphanet J Rare Dis</i>. 2015;10:36. Epub 2015 3 27.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Sim,Em relação ao coração, quando o mesmo esta comprometido, ambas medicações não tem qualquer efeito de diminuição do GB3 e qualquer melhora; os trabalhos foram com pequeno numero de pacientes e resultados discutíveis.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/08/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/08/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. No grupo de DF clássica em homens a diminuição da progressão da doença renal leva a melhor qualidade de vida (sem terapia dialítica)Há que se levar em conta o custo da terapia dialítica por longos anos para esses pacientes)Essa grande economia de recursos do Sus tem que ser considerada.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/08/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
30/08/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Ambas enzimas são o unico tratamento especifico para a doença de Fabry, doença crônica e progressiva. No entanto um fator limitante é o alto custo do medicamento. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
30/08/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Por se tratar de uma doença genética de depósitos, apenas a reposição enzimática é capaz tanto de aumentar a sobrevida quanto de melhorar a qualidade de vida desses pacientes e, muito provavelmente, a liberação das drogas através de protocolos esecíficos pode reduzir custo aos cofres públicos reduzindo a judicialização e uso inadequado das mesmas 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
31/08/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Na prática clínica vemos que o uso das enzimas trazem o alívio importante dos sintomas e proteção a longo prazo. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A doença de Fabry é progressiva e pode ser fatal, além do grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Inaceitável que a possibilidade de tratamento seja negada, pois além no impacto individual, tem também o sócio-econômico, pois pessoas não tratadas terão mais complicações, internamentos e aposentadorias por incapacidade.</p> <p>2ª - Sim,As evidências clínicas demonstram estabilização da doença o que impacta diretamente na qualidade de ida e saúde do indivíduo.</p> <p>3ª - Sim,Como já citado nos itens anteriores, apesar do alto custo da medicação, o impacto econômico a médio e longo prazos tendem a diminuir, pois os pacientes terão menos complicações, intervenções e internamentos. Creio também que não havendo necessidade de judicialização, diminua ainda mais os custos do Estado. Além do que, ao se aumentar as prescrições o custo das medicações tendem a cair.</p> <p>4ª - Sim,Citado no item 12.</p> <p>5ª - Sim,O direito à saúde é para todos. Este é o preceito básico do SUS.</p>	
31/08/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sou enfermeira nefrologista. Tenho experiência com administração do medicamento Frabrazyme em paciente em hemodialise e sei o quanto é importante essa medicação não somente para os mesmos que já perderam a função renal e estão prevenindo a perda de outras funções como seus familiares que estão na luta para receber a medicação e evitar danos graves a saúde.</p> <p>2ª - Sim,Como relatado na questão anterior, afirmo e tenho também percebido melhora significativa na estabilização do quadro, para que não haja progressão da doença existente e demais consequências de outros órgãos alvos. Melhora do peso e sem dúvida perspectiva de vida.</p> <p>3ª - Sim,Não se discute o custo benefício, visto que estamos falando de seres humanos que tem o direitos de receber um tratamento digno, ninguém escolhe ou opta por estar doente. Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.</p> <p>4ª - Sim,Enfatizo que não se discute o custo benefício.</p> <p>5ª - Sim,Acompanho de perto pacientes e familiares, tanto na administração da medicação Fafrazyme como nas coletas de amostras para exames. E percebo uma esperança muito grande em cada pessoas. Mas ao mesmo tempo, esses pacientes e familiares manifestam insegurança e medo de não receber as medicações, porque ora recebem nas datas certas ora não. Infelizmente inicia todo o processo de dessensibilização. Essa medicação é extremamente necessária</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
01/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O melhora da qualidade de vida é evidente, principalmente para os pacientes com quadros de dor. Além disso, os benefícios a longo prazo, nos quadros de doença renal, cerebrovascular e cardíaca também evidente. Isso resulta no aumento da expectativa de vida dos pacientes portadores de Doença de Fabry.</p> <p>2ª - Sim, Acompanho pacientes com Doença de Fabry desde 2012. A melhora é evidente, em especial nos casos de de dor, melhora essa que acarreta melhora importante da qualidade de vida desses pacientes. Além disso observa-se melhora na função renal, com diminuição da proteinúria, bem como na doença cerebrovascular, diminuição da ocorrência de AVC precoce e doença cardíaca, com diminuição da HVE.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Penso que a inclusão da TRE com alfa ou beta agalsidase seria grande valia para uma quantidade crescente de pacientes diagnosticados com Doença de Fabry, portadores do fenótipo clássico. Embora reconheça o alto custo do tratamento, minha opinião pela inclusão se deve à melhora do quadro clínico e da qualidade de vida desses pacientes.</p>	
01/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. É preciso que a medicação via oral seja avaliada pela Comissão.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
01/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. é uma doença grave, multissistêmica, com morbimortalidade significativa, pois, o único tratamento específico para esta doença disponível no Brasil é a terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Evitaria ações judiciais nos casos em que o paciente não tem condições de aquisição e busca o acesso por meio da justiça.</p> <p>4ª - Sim, Certamente o custo de um medicamento quando padronizado é reduzido significativamente.</p> <p>5ª - Sim, impacto orçamentário</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Todo usuário que possui uma doença, seja ela qual for, tem direito de ter seu tratamento garantido pelo Estado. É inaceitável que pacientes além de conviverem com suas comorbidades, tenham que requerer junto ao Judiciário a garantia de seu tratamento, garantia essa que muitas vezes não é mantida ou demora anos ate tramites na justiça.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,Não consigo quantificar em valores a vida e o bem estar de uma pessoa. E ainda, parte dos portadores de Fabry quando não tratados (não se repõem a enzima) evoluem para hemodialise, financeiramente o valor da hemodialise não ultrapassa os valores com o tratamento? Sem considerar todos os prejuízos causados aos pacientes. Cite a hemodialise, mas são inúmeras as complicações que esses pacientes podem sofrer e que certamente ficaria bem dispendioso aos cofres públicos.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Pacientes sofrem por anos esperando a medicação via judicial e isso precisa mudar visando qualidade de vida e incorporação da medicação ao SUS.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A fisiopatologia da Doença de Fabry está bem dterminada, com o defeito enzimático estabelecido e a reposição da enzima na exp[eriencia acumulada e estudos clínicos se mostrou eficaz no controle da doença e das complicações advinda: lesão renal, alterações cerebrais: AVC e cognitivas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Muitos pacientes necessitam desta medicação</p> <p>2ª - Sim,Muitos pacientes cm Fabry estão tomando a medicação e limitando a progressão da doença</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,A medicação é mais barata do que manter pacientes em diálise ou em transplante!</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Os medicamentos Alfa e Beta-Agalsidase são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores da Doença de Fabry. Eles reduzem a evolução para a insuficiência renal e, acima de tudo, é um direito e obrigação do Estado.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Permito discordar da recomendação preliminar da Conitec. Existem diversos estudos observacionais que comprovam a redução de eventos cardiovasculares e de desfechos fatais em pacientes portadores de doença de Fabry com o uso adequado da reposição enzimática. Ademais, a reposição enzimática, em combinação com as chaperonas, é capaz de reverter as lesões de deposição de Gb3 em órgãos-alvo, sendo capaz de otimizar os desfechos e evitar a progressão da síndrome.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Sim, Será encaminhado referencial de artigos sobre a reposição enzimática na Doença de Fabry (em anexo).</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Pacientes sofrem por anos esperando a medicação via judicial e isso precisa mudar visando qualidade de vida e incorporação da medicação ao SUS.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sou médico neurologista há 15 anos. Acompanho cerca de 15 pacientes portadores da doença de Fabry há aproximadamente 10 anos. Entendo que com o surgimento da terapia de reposição enzimática e mais recentemente com medicamento oral para o transporte enzimático intracitoplasmático, os pacientes obtiveram estabilidade clínica neurológica (estabilidade clínica), bem como estabilidade renal e cardiológica da doença de base (Fabry) Saliante que os valores de Lyso-GL3, reduziram, mostrando redução de acúmulo de macromolécula globotriacilceramida em tecidos e órgãos. Mudança radical na qualidade de vida dos pacientes, predominando em dor abdominal e hipohidrose. marcada melhora na qualidade de vida dos mesmos.</p> <p>2ª - Sim, mando em anexo artigos científicos mostrando a eficácia de ambas as medicações de terapia de reposição enzimática (alfagalsidase e betagalsidase), bem como do medicamento oral de transporte lisossomal (migalastat)</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
02/09/2020	Paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
02/09/2020	Paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
02/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Muitos pacientes necessitam desta medicação</p> <p>2ª - Sim, Muitos pacientes cm Fabry estão tomando a medicação e limitando a progressão da doença</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, A medicação é mais barata do que manter pacientes em diálise ou em transplante!</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O tratamento com alfa-agalsidase e da beta-agalsidase são fundamentais para evitar os danos da doença de Fabry, que incluem insuficiência renal crônica e necessidade de terapia dialítica, com gastos a longo prazo enormes.</p> <p>2ª - Sim, A doença de Fabry (DF) é uma doença de depósito lisossômico, de herança ligada ao cromossomo X, relacionada a mutações no gene da enzima α-galactosidase A (α-GAL), que ocasiona o acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3) em diferentes tipos de células, como endotélio, células renais, cardiomiócitos e células do sistema nervoso. O espectro de apresentação da doença é bastante amplo, não tendo correlação direta com a atividade residual da enzima. Os pacientes podem ser desde oligo ou assintomáticos, até os que apresentam o quadro clínico clássico, caracterizado pelo aparecimento precoce de acroparestesias, “crises de Fabry”, angioqueratomas, hipohidrose ou anidrose, e córnea verticilata. Com a progressão da doença, podem ocorrer complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares, que são as principais responsáveis pela menor expectativa de vida dos pacientes acometidos. O primeiro passo para o diagnóstico da DF nos homens é a dosagem da atividade enzimática, com posterior confirmação através da presença de mutação no gene da enzima α-GAL. Em mulheres, a atividade enzimática residual é variável, não sendo necessária para a suspeita diagnóstica. O tratamento específico para a DF se dá pela terapia de reposição enzimática (TRE) ou pelo uso de chaperona (migalastat). O tratamento da DF requer uma abordagem multidisciplinar e, principalmente, a instituição precoce do tratamento para possibilitar a mudança da história natural da doença.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Os gastos com a terapia serão muito menores comparados aos custos de tratamento renal crônico em pacientes que necessitam terapia dialítica.</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
03/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
03/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Os pacientes podem ter a opção de medicamento não invasivo.</p> <p>2ª - Sim, - Menos tempo de estadia nos hospitais com medicação via oral não sendo procedimento invasivos.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Os pacientes podem ter a opção de medicamento não invasivo.</p> <p>2ª - Sim,- Menos tempo de estadia nos hospitais com medicação via oral não sendo procedimento invasivos.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
03/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Trata-se de doença rara e que é difícil se atingir tamanhos de amostra muito significativas e acompanhamento por períodos controlados, principalmente porque ainda os diagnósticos são tardios e os pacientes provavelmente se beneficiariam mais de tratamento mais precoce. Claro que estudos randomizados, duplo cegos, controlados, com alto poder estatístico seriam desejáveis, mas acredito que já existam evidências para o uso (não indiscriminado) em casos selecionados.</p> <p>2ª - Sim, Verificar artigo: Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195166/</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Sugiro determinar a quem se poderia fornecer a medicação (parâmetros), ao invés de não incluir e continuar pagando por meio de ações judiciais que só encarecem o produto. Não tenho conflito de interesses nesta análise. Estabelecer critérios e tratamento de forma individualizada e precoce, multidisciplinar, de acordo com o fenótipo me parece razoável e factível.</p>	
04/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Há várias famílias com diagnóstico de Doença de Fabry necessitando de tratamento de reposição enzimática, a fim de evitar insuficiência renal, AVCs e infarctes do miocárdio.</p> <p>2ª - Sim, O tratamento de reposição enzimática já possui evidências clínicas de categoria IA comprovando que pacientes que recebem tratamento com reposição enzimática têm sua expectativa de vida aumentada em 20 anos no caso dos homens e 15 anos no caso das mulheres</p> <p>3ª - Sim, O gasto com o tratamento é infinitamente menor que o gasto com hemodiálise, internação em UTI e tratamento de reabilitação, além da perda de força de trabalho.</p> <p>4ª - Sim, O gasto com o tratamento é infinitamente menor que o gasto com hemodiálise, internação em UTI e tratamento de reabilitação, além da perda de força de trabalho.</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/09/2020	Paciente	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. Não concordo e discordo, sou paciente da doença de Fabry e o número de pacientes só tem aumentado. A medicação não é fácil de conseguir e tem muitos pacientes morrendo por falta da medicação.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. As evidências científicas nos caso de doenças raras são mais difíceis de serem obtidas. Alguns estudos incluíram paciente com comprometimento renal avançado. Nestes pacientes, dependendo do grau de lesão já instalado, a doença renal progride independente da causa original que provocou a doença. No caso do diabetes, ocorre falta de insulina e o tratamento é feito com reposição de insulina. No caso da Doença de Fabry, existe uma deficiência ou ausência de uma enzima, com respectivo acúmulo do seu substrato em todas as células do corpo. Portanto esta enzima deverá ser repostada e com precocidade, quando os resultados do tratamento serão melhores.</p> <p>2ª - Sim, Na minha visão em situações de doenças raras, os estudos observacionais, de registro e de avaliação de resultados intermediários, também devem ser analisados.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo. TENHO PESSOALMENTE OITO PACIENTES EM TRE E POSSO AFIRMAR QUE MUITO SE BENEFICIAM COM ESSA TERAPIA.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
08/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
08/09/2020	Paciente	1ª - Concordo. E muito importante pra nos que temos doenças raras 2ª - Sim, 3ª - Sim, Eu sou presente da associação piauiense de Fabry ASPF e preciso que nos ajudas 4ª - Não 5ª - Não	
08/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Sim, Menor número de complicações com mais economia para o governo 4ª - Não 5ª - Não	
09/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Sim, Menor número de complicações com mais economia para o governo 4ª - Não 5ª - Não	
10/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Sim, Menor número de complicações com mais economia para o governo 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. São medicamento essenciais ao tratamento dos pacientes com Doença de Fabry, evitando assim o acometimento de órgãos alvos, como coração, cérebro e rins, oferecendo uma melhor qualidade de vida a eles.</p> <p>2ª - Sim,Após o tratamento da terapia de reposição hormonal, evidenciamos a melhora importante do acometimento de órgãos alvos (cérebro, rins e coração,), melhora das dores, principalmente em membros inferiores, que acometem a qualidade de vida, prejudicando as atividades profissionais dos pacientes</p> <p>3ª - Sim,Como relatei anteriormente, a doença acomete principalmente a fase mais produtiva dos pacientes.</p> <p>4ª - Sim,O ganho dos pacientes na sua qualidade de vida e com isso podem ser mais produtivos em sua atividade profissional.</p> <p>5ª - Sim,Evidenciamos a melhora importante após a terapia de reposição hormonal, evitando o acometimento das lesões em órgãos alvos (coração, cérebro e rins), controle das dores importantes tipo queimação em mmii, melhorando a qualidade de vida e com isso os pacientes, muitos na fase mais produtiva da vida, retornam as suas atividades profissionais.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Os autores descrevem a falta de evidência em determinados desfechos clínicos. Para a avaliação foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, com número limitado de pacientes e pouco tempo de seguimento. A Doença de Fabry é uma condição rara e lentamente progressiva. Apesar das limitações metodológicas, os dados de estudos de registro são muito relevantes por incluírem um número de pacientes muito superior e com tempo de seguimento muito maior. Por ser uma condição com tratamento já aprovado atualmente, novos estudos controlados por placebo avaliando medicamentos para a doença de Fabry são dificilmente justificáveis do ponto de vista ético e é improvável novas evidências sejam produzidas com a qualidade metodológica exigida pela CONITEC.</p> <p>2ª - Sim, Dados de estudos observacionais demonstram o impacto do tratamento de longo prazo tanto da alfa-galactosidase como da beta-galactosidase em desfechos clinicamente relevantes especialmente em homens com doença clássica. Em relação à alfa-galactosidase, análises de estudos observacionais com mais de 700 pacientes tratados identificaram que a progressão da perda de função renal foi significativamente reduzida (-2,86 mL/min/1,73 m² em tratados, comparado a -6,8 mL/min/1,73 m² em não tratados); ocorrendo também estabilização do índice de massa do ventrículo esquerdo (0,33 g/m² por ano em homens tratados, comparado a 4,07 em homens não tratados). Além disso, a taxa de eventos clínicos foi de cerca de 16% após 24 meses, significativamente menor do que comparado à uma coorte em uso de placebo (45%). O tempo médio de sobrevida também foi maior em pacientes em uso de agalsidase alfa (77,5 anos), em comparação a população sem tratamento (60 anos) [1]. Em relação à beta-galactosidase, análises realizadas em um estudo observacional com um número considerável de participantes (n = 1044) recebendo terapia de reposição enzimática com identificaram que, após seis meses de tratamento, houve uma redução estatisticamente significativa na incidência de eventos clinicamente graves (de 111 em 1000 para 40 a 58 eventos por 1000), incluindo eventos cardíacos, acidente vascular cerebral, alterações renais e morte, sendo que essa redução se manteve por cinco anos de observação [2].----[1] Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2015;3:21-7.[2] Ortiz, A., Abiose, A., Bichet, D. G., Cabrera, G., Charrow, J., Germain, D. P., ... Warnock, D. G. (2016). Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase &#946;: data from the Fabry Registry. <i>Journal of Medical Genetics</i>, 53(7), 495–502. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103486</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Apesar de o parecer descrever que não houve respaldo por agências análogas à CONITEC no exterior, deve-se ressaltar que tratamento com terapia de reposição enzimática é coberto por sistemas públicos de saúde estrangeiros (como o australiano, canadense e o do Reino Unido), ainda que com restrições. O acesso tem sido garantido através de programas especiais para doenças raras ou programas específicos para a doença de Fabry. No Brasil, muitos pacientes tem obtido os medicamentos por via judicial, com acesso desigual, dependente de ações de advogados especializados ou defensoria pública e muitas vezes com longos períodos de interrupção do fornecimento, que sabidamente impactam na eficácia no longo prazo</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		do tratamento. A incorporação do medicamento com clara definição de indicação, ainda que mais rígidas que as praticadas em outros países ou com modelo de compartilhamento de riscos, representaria uma maior segurança para os profissionais de saúde em prescrever ou não os medicamentos ou mesmo cessar o tratamento quando este não for mais indicado, priorizando recursos escassos para os que mais necessitam.	
10/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
10/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A incorporação desta tecnologia pode auxiliar pacientes que sofrem com a doença de fabry a não estarem sujeitos a outros agravos com doença cardíaca, doença renal, etc. Além disso, o medicamento poderia melhorar a qualidade de vidas destes pacientes de forma a atuar na prevenção do aumento do número de pacientes que necessitam de hemodiálise, por exemplo, sendo que esta tamanha situação de saúde pública atualmente.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sou médico , acompanho e trato mais de 70 pacientes com Doença de Fabry, há 10 anos, por isso discordo plenamente da recomendação preliminar da Conitec , pois somente quem esta na linha de frente , sabendo das tantas dificuldades que se tem em conseguir as Enzimas para o tratamento da Doença de Fabry, sabe e conhece o dia-a-dia dos pacientes (que são todos de baixa renda) necessitando muitas vezes de doações para se alimentarem, sofrendo dores e perda da boa funcionalidade dos rins, coração e cerebro , sente na pele o sofrimento destes pacientes</p> <p>2ª - Sim,Existem muitos estudos que contribuem para as evidencias clinicas , mas somente quem estar na linha de frente e em contato direto com o paciente , sabe e conhece os beneficios que estes pacientes obtem com o uso das medicações</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim,O impacto orçamentario não se compara aos valores jogados fora pelo ralo para manter os politicos em situação privilegiada e estes pacientes mendigando medicações para aliviar a dor</p> <p>5ª - Sim,Gostaria que as pessoas influentes desde país colocassem a mão na consciencia e incorporassem estas medicações/enzimas entre as medicações fornecidas pelo SUS, para que os pacientes tivessem uma melhor qualidade de vida</p>	<p>Clique aqui</p>
11/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O Tratamento com a TRE já tem mais de 20 anos aqui no Brasil, com literatura robusta sobre a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes de Fabry. E uma doença Rara que leva a morte se não tiver tratando ! imprescindível a incorporação da enzima no SUS!! Os pacientes contam com a incorporação! Precisam rever a literatura e ouvir os tratadores da Doença que falam sobre a melhor a clínica e sobrevida dos pacientes .</p> <p>2ª - Sim,Conheço pacientes que após o uso da TRE os pacientes voltaram a transpirar , ouve redução da sintomatologia é evitou a IRC e AVC, redução da proteinuria. Além do controle da progressão da doença.</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Recomendo que seja analisada novamente está questão da incorporação da enzima , é muito importante a incorporação dela para a sobrevivência dos pacientes e progrecão da mesma no paciente e família já que é genética hereditária.</p>	
11/09/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. O medicamento deve ser fornecido gratuitamente, assim como previsto na constituição federal que é dever do estado zelar pela saude</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Precisamos que a população de baixa renda tenha acesso à tratamentos complexos como a doença de Fabry. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
11/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
11/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. EVITAR A EVOLUCAO PARA INSUFICIENCIA RENALCRONICA 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
12/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. A alfa agalsidase e a beta agalsidase são comprovadamente eficazes para diminuição da progressão da doença de Fabry 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
12/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Não Concordo e Não Discordo. Considerando as indicações e benefícios da medicação e a necessidade de uso por parte de pacientes na qual a judicialização será necessário o custos finais para SUS será maior 2ª - Sim, 3ª - Sim,Já apresentado durante a apresentação do Conitec 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Há uma série de estudos indicando melhoria da terapia de reposição na doença de Fabry</p> <p>2ª - Sim,A doença de Fabry é heterogênea há varias formas genéticas graves com acometimento cardíaco e renal</p> <p>3ª - Sim,O não tratamento levaria a maior impacto econômico com despesas em diálise, cirurgia cardiaca, ICC, etc</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,A melhoia clínica dos pacientes é enorme com a reposição enzimática. Tem que haver tratamento semelhante a outras doenças de depósito lisossômico.</p>	<p>Clique aqui</p>
13/09/2020	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo. É muitissimo importante a necessidade de ter um programa para o tratamento da doença de Fabry. Que as medicação sao o melhor recurso disponivel atualmente para os paciente. A TRE e amedicacao oral para tratar a doença de Fabry deveria ser incorporadas obedecendo rigorosamente o padrão do FDA nos E.U.A para a incorporação no S.U.S.A medicação oral e a beta-agalsidase(TRE) aprovados e registrados pelo FDA nos E.U.A.</p> <p>2ª - Sim,Pacientes tratados com a beta-agalsidase com mutações classicas graves tiveram estabilidades da função renal melhorando suas qualidades de vidas e saude.beta-agalsidase celulas de hamster chinas ja comprovado cientificamente sua eficácia com aprovação e registro pelo FDA nos EUA.Faltou tambem a avaliação da medicação oral cloridrato de migalastat.</p> <p>3ª - Sim, Ao incorporar o medicamento a negociação com as empresas deve ser para reduzir o custo das compras coletivas. E que "uma vida não é custo é investimento em saúde e qualidade de vida".A Conitec tem que ser rigorosa na incorporação das medicações no S.U.S.É importantissimo seguir o padrao do FDA nos E.U.A incorporar medicamentos com estudos clinicos cientificos comprovados a sua eficácia e registrados no FDA.</p> <p>4ª - Sim, Ao incorporar o medicamento a negociação com as empresas deve ser para reduzir o custo das compras coletivas. E que "uma vida não é custo é investimento em saúde e qualidade de vida".Mais uma vez a Conitec tem que ser rigorosa na incorporação das medicações seguindo o padrão usado pelo FDA nos E.U.A. os medicamentos que trata Fabry registrados no FDA.</p> <p>5ª - Sim,A medicação oral cloridrato de migalastat doença de Fabry apenas para mutações suscetiveis faltou a avaliação para a incorporação pela Conitec e seria de grande importancia a Conitec abrir consulta publica o medicamento ja esta registrado pela ANVISA Brasil e pelo FDA nos E.U.A.Nossa opinião é: A Conitec é um orgão de primeirissima qualidade e que por excelência a melhor do Brasil deve avaliar rigorosamente a incorporação de medicamentos para Fabry dos quais ja foram aprovados e registrados pelo FDA nos E.U.A.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/09/2020	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo. É importante a necessidade de ter um programa para o tratamento da doença de Fabry. Que as medicação sao o melhor recurso disponivel atualmente para os paciente. As TRE e amedicacao oral para tratar a doença de Fabry deveria ser incorporadas obedecendo os padrões do FDA nos E.U.A e o do EMA Agencia Regulatória de Medicamentos Europeia para a incorporação no S.U.S.A medicação oral e a beta-agalsidase(TRE) aprovados e registrados pelo FDA nos E.U.A e em varios paises no mundo.A medicação oral e a alfa-agalsidase aprovados e registrados pelo EMA Europa em varios paises no mundo.</p> <p>2ª - Sim,Pacientes tratados com a beta-agalsidase e alfa-galsidase com mutações classicas graves manteram estaveis a função renal melhorando suas qualidades de vidas e saude.Valendo lembrar que a gravidade da doença de Fabry está em cada tipo de mutação genetica e não na doença em si e assim são avaliados os estudos.beta-agalsidase celulas de hamster chines comprovados sua eficácia com aprovação e registro pelo FDA nos EUA e em outros paises no mundo.alfa-agalsidase fibroblastos humanos comprovados sua eficácia com aprovação e registro pelo pelo EMA na Europa e em outros paises no mundoFaltou tambem a avaliação da medicação oral cloridrato de migalastat.</p> <p>3ª - Sim,Ao incorporar o medicamento a negociação com as empresas deve ser para reduzir o custo das compras coletivas. Eque "uma vida não é custo é investimento em saúde e qualidade de vida".A Conitec tem que ser rigorosa na incorporação das medicações no S.U.S.É importantissimo seguir o padrao do FDA nos E.U.A bem como do EMA Europa incorporar medicamentos com estudos clinicos cientificos comprovados a sua eficácia.</p> <p>4ª - Sim,Ao incorporar o medicamento a negociação com as empresas deve ser para reduzir o custo das compras coletivas. Eque "uma vida não é custo é investimento em saúde e qualidade de vida".A Conitec tem que ser rigorosa na incorporação das medicações seguindo o padrão pelo FDA nos E.U.A. e do EMA na Europa os medicamentos que trata Fabry.</p> <p>5ª - Sim,A medicação oral cloridrato de migalastat doença de Fabry apenas para mutações suscetiveis faltou a avaliação para a incorporação pela Conitec e seria de grande importancia a Conitec abrir consulta publica o medicamento ja esta registrado pela ANVISA Brasil e pelo FDA nos E.U.A. e EMA na Europa.Nossa opinião é: A Conitec é um órgão de primeirissima qualidade e que por excelência a melhor do Brasil deve avaliar rigorosamente a incorporação de medicamentos para Fabry dos quais ja foram aprovados e registrados pelo FDA nos E.U.A. e EMA Europa</p>	
13/09/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sou totalmente contrário ao parecer inicial da conitec pois além de cuidar de pacientes com doença de Fabry e vivenciar os dramas vividos por eles, principalmente quando não tratados com TRE no momento adequado, sou ciente dos vários trabalhos disponíveis que abordam a melhora clínica, laboratorial, e de qualidade de vida quando os pacientes iniciam a TRE.</p> <p>2ª - Sim, Enviarei em anexo algum dos trabalhos associados ao uso de TRE, com seus respectivos resultados positivos. OBS: NÃO CONSEGUI ANEXAR ARQUIVOS NO SISTEMA</p> <p>3ª - Sim, Apesar de eu não dispor de dados exatos quanto ao quesito financeiro da TRE, muitos são os fatores que devem ser avaliados no tratamento. Os custos do não tratamento também deveriam ser expostos.</p> <p>4ª - Sim, Acredito que precisa ser levado em conta os custos associados ao não tratamento dos pacientes, pois são pacientes de risco para eventos graves, hemodialise, e aposentadoria precoce, e os custos disso talvez se equiparam ou inclusive podem superar os custos da TRE.</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
13/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Existe evidencia científica para indicação inequívoca de tratamento (terapia de reposição enzimática) sobretudo quando indicada precocemente. A opção pela simples não incorporação diante de tantas evidencias leva ao processo de judicialização tão cansativo e penoso para centenas de pacientes. Seria muito pertinente que houvesse a incorporação com direito ao acesso mediante criteriosa avaliação dos pacientes por profissionais em Centros de Referencia.</p> <p>2ª - Sim, Retardo na evolução da doença renal e cardíaca.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Devemos levar em conta o direito constitucional de oferecer o melhor tratamento disponível para esses pacientes. Vide aprovação anterior da Anvisa e Orgaos de controle equivalentes de outros países (EUA e UE), não faz sentido a simples não incorporação. Obviamente os custos tem que ser debatidos porém acredito em protocolos com critérios bem estabelecidos para o correto acesso ao medicamento. O Brasil conta com profissionais experientes e pode estabelecer esse Protocolo.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo. Prezada CONITEC, A Sanofi Medley Farmacêutica Ltda com sede na Rua Conde Domingos Papaiz, Casa 14, Sala 02, nº 413, Bairro Jardim Natal, CEP 08.613-010, Suzano/SP, inscrita no CNPJ/MF sob o n.º 10.588.595/0010-92 e suas filiais, vem por meio desta contribuir com a consulta pública da CONITEC nº 45/2020. Nossa contribuição busca comunicar nosso posicionamento com respeito às evidências clínicas da beta-agalsidase consideradas no Relatório de recomendação “Alfa-agalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry” assim como reiterar a total disposição da Sanofi para colaborar com a CONITEC na construção de uma via de acesso à beta-agalsidase para os pacientes com doença de Fabry por meio de um PCDT.</p> <p>2ª - Sim, CONSULTAR O DOCUMENTO EM ANEXO PARA FIGURAS, TABELAS E REFERENCIAS EM PDF1. Evidências clínicas apresentadas no relatório A doença de Fabry é uma doença rara, crônica com complicações multissistêmicas que determinam uma redução de 15 a 20 anos na sobrevivência dos pacientes (MacDermot, Holmes, & Miners, 2001). Em 20 anos de experiência clínica, a beta-agalsidase já foi usada para tratar mais de 5.000 pacientes no mundo. Assim como em diversas outras doenças raras, a maioria desta extensa experiência clínica está documentada em estudos intervencionais e observacionais sem grupo controle, os quais, reconhecidamente, são a principal fonte de evidências de desfechos clínicos em doenças raras, em geral. Quando os estudos intervencionais e observacionais sem grupo controle são excluídos das revisões sistemáticas da doença de Fabry, ignoram-se os desfechos observados na maioria dos pacientes tratados com beta-agalsidase ao longo de 20 anos de pesquisa; não compreendemos essa decisão. As revisões sistemáticas em doença de Fabry que consideraram exclusivamente resultados de estudos randomizados geraram conclusões fracas. (Elliott, et al., 2019). Dentre os critérios adotados no Processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde sabe-se que uma revisão adequada de toda literatura é parte fundamental no sentido garantir uma visão completa da evidência científica disponível. Como parte de nossa demanda de incorporação da beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry no SUS, e ciente da necessidade de se considerar a evidência documentada ao longo de 20 anos de experiência clínica, a Sanofi forneceu uma revisão sistemática da literatura com uma metodologia em linha com as recomendações de um painel de especialistas em doença de Fabry (Elliott, et al., 2019) que compila os resultados de 61 estudos em 76 publicações. Como resultado dessa revisão conclui-se que a beta-agalsidase é um tratamento efetivo na redução do risco dos eventos cardíacos, renais e cerebrovasculares associados à evolução da doença assim como na melhora na qualidade de vida, redução da dor, sintomas gastrointestinais e gravidade da doença. Essa conclusão reforça os achados de outras revisões independentes publicadas que recomendam o uso da beta-agalsidase para prevenir as complicações multissistêmicas da doença de Fabry. (Germain, et al., 2019) (Germain, et al., 2019) (El Dib, et al., 2017) Na avaliação de outras demandas de incorporação, apresentou-se uma avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante assim como uma busca complementar realizada pela Secretaria Executiva da CONITEC. No atual relatório de recomendação de terapias de reposição enzimática (TRE) para doença de Fabry apresenta-se uma revisão sistemática da literatura que proporciona como resultado apenas dois ensaios clínicos de beta-agalsidase, sendo um de 2001 e outro de 2007, desconsiderando todas demais evidências analisadas e publicadas deste então. (CONITEC, 2020) Vale a pena realçar que na revisão sistemática usada pela CONITEC na avaliação de TRE de doença de Fabry em 2018</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência															
		<p>foram consideradas 7 publicações de ensaios com evidência para beta-agalsidase e afirmou-se o seguinte: “Os dados existentes na literatura e aqui apresentados neste PTC, indicam que a TRE com alfa ou beta-agalsidase tem efeito relevante na melhora da cardiopatia, traduzida por hipertrofia cardíaca e na redução da dor neuropática destes pacientes— respectivamente a maior causa de mortalidade e a mais frequente causa de comprometimento da qualidade de vida diária destes pacientes.”. (CONITEC, 2018) Várias contribuições na respectiva Consulta Pública reafirmaram o caráter favorável da evidência das TRE (Apêndice). Acreditamos que uma mudança de conduta sem maior detalhamento técnico sobre o motivo dessa limitação de busca na literatura e sem apresentação de uma crítica frente ao levantamento apresentado na demanda é um precedente preocupante. Ao incluir apenas os dois ensaios clínicos randomizados (ECR) para apreciação da efetividade do tratamento com beta-agalsidase, avalia-se um total de pacientes que representa menos de 5% do total de pacientes incluídos em estudos observacionais. Além disso, o tempo de seguimento dos ECR representa menos da metade do tempo de seguimento disponível em estudos observacionais. A tabela abaixo sumariza a evidência disponível para avaliar a efetividade do tratamento com beta-agalsidase em estudos intervencionais e estudos observacionais, de acordo com os resultados da revisão sistemática conduzida pela Sanofi.</p> <p>TABELA Resumo da evidência atualmente disponível para TRE para Doença de Fabry</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ensaio clínico randomizado</th> <th>Ensaio clínico não comparado</th> <th>Estudos observacionais</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de estudos</td> <td>4*</td> <td>948</td> </tr> <tr> <td>Pacientes</td> <td>205</td> <td>1225.433</td> </tr> <tr> <td>Tempo de seguimento</td> <td>De 6 a 60 meses</td> <td>De 5 a 30 meses</td> </tr> <tr> <td></td> <td>De 3 a 145 meses*</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Dois ECRs compararam beta-agalsidase com placebo, um comparou com alfa-agalsidase e um comparou diferentes doses de beta-algasidase. Dessa forma, respeitosamente, solicitamos à CONITEC que considere toda a evidência médico-científica compilada em 20 anos de experiência clínica apresentada no Dossiê da demanda de incorporação de beta-agalsidase, dado o caráter raro da doença de Fabry, para a devida análise da eficácia e segurança.</p> <p>2. Limitações de ensaios clínicos em doenças raras e papel de registros internacionais</p> <p>Apesar de ECR serem considerados padrão-ouro para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas, o desenvolvimento de estudos com esse delineamento é desafiador no contexto de doenças raras crônico-degenerativas. Primeiramente, destaca-se a dificuldade de recrutamento, com inclusão de poucos pacientes justamente pelo caráter raro da doença em questão. Isso afeta diretamente o poder do estudo em detectar diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos avaliados. Adicionalmente, os estudos com doenças raras, para favorecer recrutamento e potencialmente beneficiar um maior número de pacientes, aplica randomização desbalanceada em relação ao controle (ex 2:1 tratamento frente a placebo em vez de 1:1), o que diminui o poder dado um mesmo tamanho de amostra total. Além disso, ECR de doenças raras apresentam baixo índice de fragilidade. Esse índice representa o número mínimo de eventos que, se não fossem observados, fariam com que o resultado significativo de um estudo perdesse sua significância (Tignanelli & Napolitano, 2019) (Andrade, 2020) (Khan, et al., 2020). Nesse contexto, ressalta-se novamente a importância da inclusão de estudos observacionais e intervencionais sem braço controle para a avaliação da efetividade de terapias para doenças raras. Doenças raras normalmente causam significativa redução da expectativa de vida. Um aspecto digno de nota é que, por questões éticas, ao identificar benefício do tratamento, mesmo que em desfechos intermediários (mas sabidamente ligados à progressão da doença), os estudos comparados entram em fase de extensão não comparada, com oferta do medicamento a todos os</p>	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico não comparado	Estudos observacionais	Número de estudos	4*	948	Pacientes	205	1225.433	Tempo de seguimento	De 6 a 60 meses	De 5 a 30 meses		De 3 a 145 meses*		
Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico não comparado	Estudos observacionais																
Número de estudos	4*	948																
Pacientes	205	1225.433																
Tempo de seguimento	De 6 a 60 meses	De 5 a 30 meses																
	De 3 a 145 meses*																	

participantes, limitando o tempo de seguimento de ECR. Todavia, é importante levar em consideração que a efetividade do tratamento é esperada em um horizonte de tempo maior, devido ao seu efeito modificador no curso da doença crônica. Assim, não se espera em doenças como Fabry que ECRs mostrem impacto em desfechos como mortalidade quando comparado a placebo ou ausência de tratamento, uma vez que para esse desfecho seria necessário manter pacientes no grupo controle, em vigência de progressão, por um período maior. No que se refere aos resultados de eventos clínicos de maior relevância - como eventos renais, cardíacos, cerebrovasculares e mortalidade - são necessários estudos grandes e com tempo de seguimento longo para mostrar um efeito da TRE. Dessa maneira, dados de vida real são de grande importância no âmbito de doenças raras (Schünemann, et al., 2013). Nesse contexto, ressalta-se a relevância do registro de Fabry. Essa plataforma multicêntrica e internacional acumula dados de mais de 5.000 pacientes com até 20 anos de seguimento, sendo o maior registro dedicado à doença de Fabry (U.S. National Library of Medicine, 2020).

3. Avaliação do estudo fase 3: AGAL-1-002-98 (Eng, et al., 2001) A doença de Fabry é uma doença de depósito lisossômico na qual o acúmulo de Gb3 nas células do organismo devido à ausência ou deficiência da enzima alfa-GAL A, leva a dano progressivo dos tecidos produzindo uma série de sintomas e eventos. Com o acúmulo crônico, a enfermidade microvascular nos rins, coração e cérebro suscita a falha dos órgãos e morte prematura. Considerando a fisiopatologia da doença e a ausência de alternativas terapêuticas o International Collaborative Fabry Disease Study Group desenhou o ensaio AGAL-1-002-98, um ensaio clínico randomizado controlado com placebo para avaliar a percentagem de pacientes livres de depósitos microvasculares no endotélio renal. (Eng, et al., 2001) O atual consenso de especialistas em doença de Fabry considera que, para evitar os danos progressivos ao tecido renal, os pacientes devem estar livres de depósitos de Gb3 em células do endotélio. (Wanner, et al., 2018) No ensaio de Eng e colaboradores 69% dos pacientes tratados com beta-agalsidase não tinham depósitos microvasculares endoteliais de Gb3 depois de 20 semanas de tratamento enquanto no grupo placebo nenhum paciente apresentou redução dos depósitos ($p < 0,001$). Ao avaliar o ensaio o grupo elaborador do protocolo de tratamento da doença de Fabry na Inglaterra classificou a evidência de eficácia em redução do depósito de Gb3 no endotélio renal como “A”, o maior nível possível. (LSD Expert Advisory Group, 2013) O atual relatório de recomendação de terapias de reposição enzimática (TRE) para doença de Fabry afirma que “Não foram relatadas informações sobre o processo de randomização e a manutenção do sigilo da alocação no estudo de Eng (2001)”. O artigo em questão foi publicado em 2001, momento no qual ferramentas que guiam o relato de ECR (como o CONSORT) apresentavam utilização limitada. Além disso, em todo periódico científico há limitações relacionadas ao número de palavras do manuscrito, o que normalmente se reflete em descrição sucinta da metodologia. Soma-se a isso o fato de que naquele período o registro de estudos clínicos e publicação ou até mesmo disponibilização de protocolos como material suplementar não eram práticas comuns. Entretanto, a ferramenta de avaliação de risco de viés RoB 2.0 orienta a utilização de todo material disponível sobre um estudo para a condução do seu julgamento. Em relação ao estudo publicado por Eng e colaboradores, reforçamos que a descrição do seu processo de randomização e alocação sigilosa está disponível online em uma minuta do FDA (FDA, 2003). De acordo com esse relato, ambos os processos foram conduzidos de maneira apropriada (“Subjects were to be randomized in balanced blocks stratified by site. Placebo and active

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>treatments were to be supplied in identical 20 ml vials; vial labeling was to be blinded prior to sending to trial sites. Treatment assignments were not to be reused in case of the discontinuation of a subject prior to completion of the trial. Randomization codes were not to be accessible to Genzyme personnel directly involved with the trial, but could be available to other Genzyme personnel”). Assim, o estudo é da maior qualidade metodológica. Sua avaliação de acordo com a ferramenta RoB 2.0 é apresentada na figura abaixo. FIGURA Avaliação do ensaio AGAL-1-002-98 com a ferramenta RoB 2.0 O atual relatório de recomendação de terapias de reposição enzimática (TRE) para doença de Fabry afirma que “Na avaliação da função renal, Eng (2001) não identificaram diferença na filtração glomerular após 20 semanas de acompanhamento.”. A afirmação fundamenta-se em comparações feitas entre os braços do ensaio para desfechos secundários. O estudo de Eng e colaboradores não foi desenhado com este intuito nem tem suficiente poder estatístico para sustentar conclusões (seja de superioridade ou de ausência de diferenças) em relação a esses desfechos. Diferentemente de outros estudos, os critérios de elegibilidade não visavam a identificação de pacientes que poderiam obter um benefício nessa métrica (Desnick, 2004), pelo que a afirmação carece de uma base científica rigorosa. Desde a publicação dos resultados de Eng e colaboradores somam-se 19 anos de experiência clínica documentada que confirmam a eficácia da beta-agalsidase. A revisão sistemática da literatura apresentada como parte de demanda assim como várias revisões publicadas fornecem suficiente evidência da eficácia beta-agalsidase na conservação da função renal. (Germain, et al., 2019) (Germain, et al., 2019) &#8195; 4. Avaliação do estudo fase 4: AGAL-008 (NCT00074984) (Banikazemi, et al., 2007) A doença de Fabry é caracterizada por uma patologia progressiva e multissistêmica, os eventos clínicos que mais impactam na sobrevida do paciente são os eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares, e neste sentido, o alvo do tratamento inclui a desaceleração da progressão da doença e a redução da morbidade associada à doença. (Wanner, et al., 2018) Como as TRE para doença de Fabry foram autorizadas considerando a importância de fornecer a única terapia que poderia atuar diretamente na ausência ou deficiência enzimática decorrente da alteração genética e assim salvar a vida dos pacientes e usando desfechos intermédios realizou-se, em um contexto pós-comercialização (fase 4), o único ensaio clínico randomizado e controlado com placebo que avalia o tempo ao primeiro evento clinicamente relevante em pacientes com doença de Fabry: AGAL-008 (NCT00074984) (Banikazemi, et al., 2007). Como a doença de Fabry é uma doença crônica multissistêmica, o uso de um desfecho composto é o mais apropriado para a avaliação de longo prazo do benefício clínico direto da TRE (Desnick, 2004). A beta-agalsidase é a única TRE que demonstrou reduzir o risco de complicações renais, cardíacas, cerebrovasculares ou morte em pacientes com doença de Fabry em um ensaio clínico randomizado controlado com placebo (Banikazemi, et al., 2007). Nesse ensaio as características iniciais dos pacientes nos dois braços do estudo foram similares, com exceção da proteinúria. Conforme previsto no protocolo, o efeito do nível base de proteinúria foi considerado nas análises do estudo, o que garante o pareamento e comparabilidade entre os grupos. Adicionalmente, uma revisão independente da Colaboração Cochrane, organização internacional cuja missão é preparar, manter e assegurar o acesso a revisões sistemáticas sobre os efeitos das intervenções em saúde, avaliou que esse estudo tem um baixo risco de viés para randomização, sigilo da alocação (seleção), cegamento, completude da documentação de desfechos (atrato) e reportagem (El Dib, et al., 2016). Conclui-se então que o estudo é da</p>	

maior qualidade metodológica. Sua avaliação de acordo com a ferramenta RoB 2.0 é apresentada na figura abaixo. FIGURA Avaliação do ensaio AGAL-008 (NCT00074984) com a ferramenta RoB 2.0 No ensaio AGAL-008, observou-se uma redução de 61% no risco de um evento renal, cardíaco ou cerebrovascular ou morte ao tratar os pacientes com beta-agalsidase na população aderente ao protocolo do estudo (análise por protocolo, $p=0,034$). A eficácia de todas as TRE para doenças de depósito lisossômico depende da adesão ao tratamento. Os PCDT que disponibilizam TRE para outras doenças incluem o histórico de falha de adesão entre os critérios de exclusão para TRE. Considerando o anterior, a análise por protocolo apresentada no ensaio publicado por Banikazemi e colegas é a mais representativa da efetividade da beta-agalsidase em um provável cenário de incorporação da TRE pelo SUS em um contexto definido por um PCDT. O atual relatório de recomendação de terapias de reposição enzimática (TRE) para doença de Fabry afirma que “Em resumo, não foi identificado benefício em desfechos importantes e relatados pelos pacientes com DF e idade superior a 16 anos com o uso da beta-agalsidase, comparado a placebo, por até 35 meses de acompanhamento”. A afirmação fundamenta-se em comparações feitas entre os braços do ensaio para desfechos diferentes ao desfecho primário do estudo: desfechos renais, cardíacos ou cerebrovasculares por separado. O estudo AGAL-008 não foi desenhado nem tem suficiente poder estatístico para sustentar conclusões (seja de superioridade ou de ausência de diferenças) em relação a esses desfechos por separado. Seria necessário um número de pacientes e um tempo de seguimento maior para avaliar separadamente esses desfechos, e dessa forma a afirmação carece de uma base científica rigorosa (Banikazemi, et al., 2007). Cabe realçar que a revisão sistemática da literatura apresentada como parte da demanda assim como várias revisões publicadas fornecem suficiente evidência da eficácia beta-agalsidase nos desfechos considerados aqui. (Germain, et al., 2019) (Germain, et al., 2019) Em conclusão, o ensaio AGAL-008 representa um elemento robusto da evidência do impacto da beta-agalsidase na modificação no curso natural da doença de Fabry. Desde sua publicação, somam-se treze anos de experiência clínica documentada e que tem confirmado a eficácia da beta-agalsidase na redução do risco de eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares. Considerando toda a evidência, os principais sistemas de saúde pública no mundo continuam hoje fornecendo aos pacientes o acesso à TRE para o tratamento da doença de Fabry, incluindo os sistemas comumente citados em outras avaliações de tecnologias em saúde: Canadá, Inglaterra e Austrália. (Department of Health, 2018) (LSD Expert Advisory Group, 2013) (Sirrs, et al., 2019) 5. Avaliação da qualidade da evidência No relatório de recomendação da CONITEC houve penalização da qualidade da evidência sobre a efetividade de beta-agalsidase. Essas penalizações foram justificadas por imprecisão e risco de viés devido a “incertezas quanto ao processo de randomização e à manutenção do sigilo de alocação”. Entretanto, como descrito anteriormente, os processos de randomização e alocação sigilosa foram realizados de maneira apropriada e o risco de viés do estudo é classificado como baixo de acordo com a ferramenta RoB 2.0, sendo desnecessário penalizar a qualidade da evidência para esses desfechos por risco de viés. Por outro lado, a evidência sobre a efetividade de alfa-agalsidase não sofreu penalizações em nenhum domínio, para nenhum desfecho. Todavia, esses estudos incluíram pequeno número de pacientes nas avaliações - de 26 a 41. Além disso, esses estudos apresentam baixo índice de fragilidade, como descrito anteriormente. Esses motivos justificam a penalização da qualidade da evidência por imprecisão, de acordo com as recomendações do grupo GRADE (Guyatt, et al., 2011). O

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>sistema GRADE é passível de discordância na avaliação uma vez que a decisão sobre penalizar ou não domínios da qualidade da evidência é baseado em julgamentos dos avaliadores. Contudo, com base nas informações acima mencionadas, entendemos que a beta-agalsidase possui um nível de evidência adequado (com a beta-agalsidase possuindo ainda maior número de pacientes nos ECR considerados em comparação com a alfa-agalsidase). 6. Revisões sistemáticas recentes Uma série de revisões sistemáticas disponíveis na literatura avaliaram a efetividade da beta-agalsidase. Essas revisões consideraram estudos observacionais e estudos de intervenção não comparados, não se limitando a ECR. Visando determinar o efeito de longo prazo da beta-agalsidase na taxa de filtração glomerular em pacientes de fenótipo clássico, Ortiz e colaboradores publicaram no presente ano (posteriormente à submissão do dossiê) uma metanálise de dados individuais de pacientes com doença de Fabry. A metanálise de dados individuais de pacientes é considerada o padrão-ouro das metanálises, mas são pouco comuns porque os ensaios clínicos geralmente não disponibilizam dados individuais. Como os ensaios de doença de Fabry tendem a incluir um número reduzido de pacientes, as publicações dos resultados apresentam dados individuais com maior frequência. A metanálise de Ortiz e colaboradores considera dados de 10 ensaios clínicos com 315 pacientes com doença de Fabry e fenótipo clássico em total, identificados por meio de uma revisão sistemática da literatura (Ortiz, et al., 2020). A taxa de filtração glomerular (TFG) é um indicador estabelecido da progressão da doença renal crônica. Para o manejo adequado da nefropatia de Fabry, monitora-se a perda anual de TFG. Uma perda de 1mL/min/1,73m²/ano é considerada normal para indivíduos com mais de 40 anos. A resposta ao tratamento reduz a perda a menos de 3mL/min/1,73m²/ano (Wanner, et al., 2018). Como resultado da metanálise de dados individuais de Ortiz e colaboradores, observou-se uma perda média de 3,47mL/min/1,73m²/ano nos pacientes não tratados e uma perda média de 1,01mL/min/1,73m²/ano nos pacientes tratados com beta-agalsidase. A diferença de médias foi estatisticamente significativa (p=0,0087) pelo que se observa que os pacientes com fenótipo clássico da doença de Fabry tratados com beta-agalsidase conservam a função renal melhor que os pacientes não tratados. (Ortiz, et al., 2020) A revisão sistemática de El Dib e colaboradores (2017) incluiu 135 referências, totalizando 77 estudos observacionais com 15.305 pacientes; 31 estudos (41,2%), totalizando 3.598 pacientes, avaliaram o uso de beta-agalsidase. Foi realizada metanálise avaliando a incidência de eventos de interesse em pacientes não tratados, tratados com alfa-agalsidase e tratados com beta-agalsidase (El Dib, et al., 2017). A taxa de eventos renais foi 21% em pacientes não tratados, 15% em pacientes tratados com alfa-agalsidase e 6% em pacientes tratados com beta-agalsidase. A incidência de complicações cardiovasculares foi 26% em pacientes não tratados, 28% em pacientes tratados com alfa-agalsidase e 7% em pacientes tratados com beta-agalsidase. A taxa de complicações cerebrovasculares foi 18% em pacientes não tratados, 11% em pacientes tratados com alfa-agalsidase e 3% em pacientes tratados com beta-agalsidase. Para o desfecho mortalidade, a taxa de eventos foi 11% em pacientes não tratados, 9% em pacientes tratados com alfa-agalsidase e 4% em pacientes tratados com beta-agalsidase. Os autores da revisão concluíram que o uso de beta-agalsidase está associado com menor incidência de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares em comparação a não tratamento; e menor incidência de eventos cerebrovasculares em comparação a alfa-agalsidase, sem diferença em relação a eventos adversos. A revisão sistemática de Spada e colaboradores (2019) avaliou ainda a efetividade da TRE em pacientes pediátricos com doença de Fabry.</p>	

Foram observados efeitos benéficos de melhora de sintomas gastrointestinais e qualidade de vida, além de normalização dos níveis plasmáticos de GL-3 e eliminação inclusões de GL-3 das células renais, com um mecanismo dependente da dose nos podócitos (Spada, et al., 2019). Outras revisões sistemáticas recentes apresentam resultados semelhantes aos anteriormente apresentados (Germain, et al., 2019) (Germain, et al., 2019) (Elliott, et al., 2019)  7. Avaliações de outras agencias de ATS e de outros órgãosNo Brasil, a TRE para doença de Fabry foi avaliada de maneira independente pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia em um parecer técnico científico demandado pelo Conselho Nacional de Justiça (Advocacia-Geral da União, 2019) (NATS Instituto Nacional de Cardiologia, 2018). Nesse parecer, foram identificados 10 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade, incluindo revisões sistemáticas e estudos observacionais. Com o uso de TRE foi observada redução na incidência de complicações renais, cardiovasculares e cerebrovasculares, sendo essa redução maior com o uso de beta-agalsidaseEm relação às recomendações de outras agências de ATS apresentadas no relatório de recomendação da CONITEC, é necessário acrescentar informações que permitam à sociedade conhecer o estado atual do acesso à TRE para doença de Fabry em outros sistemas de saúde pública, dando maior transparência às informações:1. Entre 2002 e 2013 o NICE não participou das decisões de financiamento para terapias consideradas ultra órfãs, esse foi o caso para várias terapias de reposição enzimática para doenças de depósito lisossômico incluindo Gaucher, Fabry, MPS I e VI e Pompe, pelo que a beta-agalsidase é parte do British National Formulary e é usada para tratar pacientes com doença de Fabry considerando os critérios de inclusão, exclusão e interrupção do protocolo de tratamento da Inglaterra (LSD Expert Advisory Group , 2013).2. Em 2003 o PBAC da Austrália recomendou que as TRE para doença de Fabry encaminhassem suas demandas ao Life Saving Drugs Program (LSDP). O LSDP é uma política pública de atenção a doenças que fornece acesso totalmente subsidiado ao tratamento de 10 doenças raras, incluindo doença de Fabry. Hoje os pacientes com doença de Fabry na Austrália tem acesso a beta-agalsidase considerando os critérios de inclusão, exclusão e interrupção definidos no protocolo de tratamento da Austrália (Department of Health, 2018).3. Começando em 2007 os pacientes com doença de Fabry no Canadá obtiveram acesso à TRE financiado publicamente por meio do estudo NCT00455104 Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI). Em 2017 o estudo transformou-se no registro nacional CFDI, e os pacientes continuam tendo acesso à TRE com financiamento público considerando os critérios de inclusão, exclusão e interrupção estabelecidos no protocolo de tratamento do Canada, escrito pelos pesquisadores do CFDI (Sirrs, et al., 2019).8. Considerações finaisEm 20 anos de experiência clínica, a beta-agalsidase já foi usada para tratar mais de 5.000 pacientes no mundo. A maioria desta extensa experiência clínica está documentada em estudos intervencionais e observacionais sem grupo controle, os quais são a principal fonte de evidências de desfechos clínicos em doenças raras. Como parte da demanda de incorporação da beta-agalsidase a Sanofi forneceu uma revisão sistemática da literatura com uma metodologia em linha com as recomendações de um painel de especialistas em doença de Fabry (Elliott, et al., 2019). Como resultado dessa revisão conclui-se que a beta-agalsidase é um tratamento efetivo na redução do risco dos eventos cardíacos, renais e cerebrovasculares associados à evolução da doença assim como na melhora na qualidade de vida, redução da dor, sintomas gastrointestinais e gravidade da doença.Sustentamos então que, os resultados relatados pela

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência	
		<p>literatura científica e reportados em detalhe no documento preparado e submetido para avaliação da CONITEC, são suficientes para suportar em termos clínicos a incorporação de beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry. Considerando a evidência da eficácia e segurança da beta-agalsidase no tratamento da doença de Fabry e com o objetivo de apoiar na construção de uma política pública financeiramente sustentável para esta doença rara e crônica, a Sanofi manifesta sua disposição em colaborar com a CONITEC no desenho de um protocolo de pesquisa que use os dados do registro de pacientes com doença de Fabry (NCT00196742) para estimar o número de pacientes atualmente sem acesso a TRE cujas características se encaixam com uma série de critérios de elegibilidade baseados em evidência a serem tratados. O registro atualmente inclui aproximadamente 300 pacientes brasileiros com doença de Fabry. Por último, a Sanofi reitera a sua total disposição para fornecer qualquer informação ou documentação que a CONITEC considere apropriada para construir em conjunto uma via de acesso à beta-agalsidase para os pacientes com doença de Fabry por meio de um PCDT.</p>	<p>Referências Advocacia-Geral da União. (2019). Anexo - PARECER REFERENCIAL n. 00009/2019/CONJUR-MS/CGU/AGU. Brasília. Andrade, C. (2020). The Use and Limitations of the Fragility Index in the Interpretation of Clinical Trial Findings. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i>, 81(2), 0-0. Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/3013636624 Banikazemi, M., Bultas, J., Waldek, S., Wilcox, W., Whitley, C., McDonald, M., . . . Desnick, R. (2007). Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease: A Randomized Trial. <i>Annals of Internal Medicine</i>, 146(2), 77-86. Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/2125879510 CONITEC. (2018). Relatório de recomendação Nº 384: Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde. CONITEC. (2020). Relatório de recomendação: Alfa-agalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde. Department of Health. (2018). Life Saving Drugs Program (LSDP) guidelines for initial application and annual reapplication for subsidised treatment for Fabry disease. Australia. Desnick, R. (2004). Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i>, 4(7), 1167-1176. Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/2079324568 El Dib, R., Gooma, H., Carvalho, R. P., Camargo, S. E., Bazan, R., Barretti, P., & Barreto, F. C. (2016). Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, 7(5), 0-0. Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/1964199934 El Dib, R., Gooma, H., Ortiz, A., Politei, J., Kapoor, A., & Barreto, F. (2017). Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. <i>PLOS ONE</i>, 12(3). Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/2701712891 Elliott, P., Germain, D., Hilz, M., Spada, M., Wanner, C., & Falissard, B. (2019). Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence. <i>European Journal of Medical Genetics</i>, 62(10), 103702. Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/2952301315 Eng, C., Guffon, N., Wilcox, W., Germain, D., Lee, P., Waldek, S., . . . Desnick, R. (2001). Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. <i>The New England Journal of Medicine</i>, 345(1), 9-16. Fonte: https://academic.microsoft.com/paper/2313827278 FDA. (2003). Memorandum. FROM: James Kaiser, M.D. THROUGH: Marc Walton, M.D., Ph.D. Medical Officer's Review, BLA STN 103979/0, Applicant: Genzyme,</p>	

Product: recombinant human α -Galactosidase A, Proposed indication: long-term enzyme replacement. Rockville, MD: Department of Health & Human Services. Division of Clinical Trial Design and Analysis. Fonte: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/agalgen042403r5.pdf

Germain, D. P., Arad, M. B., Elliott, P. M., Falissard, B., Feldt-Rasmussen, U., & Weidemann, F. (2019). The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease—a systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular genetics and metabolism*, 19, 224-235.

Germain, D., Elliott, P., Falissard, B., Fomin, V., Hilz, M., Jovanovic, A., . . . Spada, M. (2019). The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular genetics and metabolism reports*, 19, 100454. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/3023997554>

Guyatt, G., Oxman, A., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Rind, D., . . . Schünemann, H. (2011). GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(12), 1283-1293. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2090132603>

Khan, M., Fonarow, G., Friede, T., Lateef, N., Khan, S., Anker, S., . . . Butler, J. (2020). Application of the Reverse Fragility Index to Statistically Nonsignificant Randomized Clinical Trial Results. *JAMA network open*, 3(8). Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/3047098839>

LSD Expert Advisory Group . (2013). Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures. UK: NHS.

MacDermot, K., Holmes, A., & Miners, A. (2001). Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics*, 38(11), 769-775. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2099728000>

NATS Instituto Nacional de Cardiologia. (2018). Alfacalsidase e Betagalsidase. Conselho Nacional de Justiça.

Ortiz, A., Kanters, S., Hamed, A., DasMahapatra, P., Poggio, E., Maski, M., . . . Desnick, R. (2020). Agalsidase beta treatment slows estimated glomerular filtration rate loss in classic Fabry disease patients: results from an individual patient data meta-analysis. *Ndt Plus*. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/3027472158>

Schünemann, H., Tugwell, P., Reeves, B., Akl, E., Santesso, N., Spencer, F., . . . Helfand, M. (2013). Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. *Research Synthesis Methods*, 4(1), 49-62. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2126629865>

Sirrs, S., Bichet, D., Iwanochko, R., Khan, A., Moore, D., Oudit, G., & West, M. (2019). Canadian Fabry disease treatment guidelines 2018. Canada.

Spada, M., Baron, R., Elliott, P., Falissard, B., Hilz, M., Monserrat, L., . . . Germain, D. (2019). The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular Genetics and Metabolism*, 126(3), 212-223. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2802547448>

Tignanelli, C., & Napolitano, L. (2019). The Fragility Index in Randomized Clinical Trials as a Means of Optimizing Patient Care. *JAMA Surgery*, 154(1), 74-79. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2901824386>

U.S. National Library of Medicine. (13 de Set de 2020). ClinicalTrials.gov. Fonte: Fabry Disease Registry & Pregnancy Sub-registry: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00196742>

Wanner, C., Arad, M., Baron, R., Burlina, A., Elliott, P., Feldt-Rasmussen, U., . . . Hilz, M. (2018). European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry

disease. Molecular Genetics and Metabolism, 124(3), 189-203. Fonte: <https://academic.microsoft.com/paper/2808184073>ApêndiceResumo de contribuições da Consulta Pública Nº 13, de 23 de março de 2018COMDORABaseado em informações científicas, o Comitê de Doenças Raras (COMDORA) da Sociedade Brasileira de Nefrologia vem por meio desta sugerir a incorporação da Terapia de Reposição Enzimática para o tratamento da Doença de Fabry pelo Sistema único de Saúde, plenamente convencido de que esta terapia traz benefícios efetivos aos pacientes portadores desta condição em qualidade de vida, evolução da doença, lesões de diferentes órgãos e sistemas, sobrevida e mortalidade, além de resolver o problema da judicialização do tratamento e reduzir os gastos, pois permitirá negociação e redução de custos. Corroborando as evidências por nós elencadas acima, vimos reforçar a nossa sugestão de incorporação, referindo a conclusão colocada no parecer desta comissão (CONITEC) no item 11, discussão, aqui transcrita: "indicam que a TRE com alfa ou beta-agalsidase tem efeito relevante na melhora da cardiopatia, traduzida por hipertrofia cardíaca e na redução da dor neuropática destes pacientes— respectivamente a maior causa de mortalidade e a mais frequente causa de comprometimento da qualidade de vida diária destes pacientes". Portanto, confirmando os efeitos das enzimas no tratamento da Doença de Fabry que deverá melhorar a qualidade de vida e a sobrevida destes pacientes, sendo a nosso ver, fatores suficientes para que possamos sugerir a incorporação. Além disso, observa-se no texto que há uma proposta com desconto de 70% sobre o valor pago atualmente via judicialização, que pode trazer grande economia ao estado. Se a terapia não for incorporada, os gastos permanecerão muito mais altos do que serão com a incorporação. Sociedade Brasileira de Genética MédicaO parecer técnico científico demonstra clara evidência favorável a terapia de reposição enzimática para a Doença de Fabry. Surpreendentemente, no entanto, a recomendação final negando a incorporação foi baseada primordialmente na questão de custos. Se o tratamento medicamentoso é eficaz e a questão são eventuais dificuldades em estabelecer diagnóstico definitivo de pacientes verdadeiramente doentes, gravemente afetados por esta doença rara, devem ser estabelecidos critérios mais objetivos e rigorosos em relação ao grupo que realmente pode beneficiar-se desse tratamento. A recomendação deve ser revista, no sentido de reverter a recomendação atual de não incorporação, lembrando do DIREITO dos pacientes afetados por esta doença rara ao tratamento, uma vez que o mesmo tem evidências científicas bem definidas. A descrição, revisão científica e demonstração de evidências do protocolo técnico científico foram muito bem descritas no documento agora em consulta pública. Por este motivo não vemos necessidade de anexar trabalhos adicionais. Na prática médica sabemos que poucas doenças genéticas raras dispõem de tratamento específico visando estabilização ou melhora do quadro clínico. Estamos diante de uma rara doença genética em que neste momento há disponibilidade de duas terapias de reposição enzimática, sendo ambas consideradas eficazes. Não há, portanto, justificativa contrária ao tratamento dos afetados. A questão econômica não pode ser o único fator limitante a incorporação. No entanto, é fundamental que critérios diagnósticos e de indicação terapêutica sejam objetivamente definidos. A SBGM nas suas atribuições visa a defesa do tratamento das doenças raras onde houver evidência científica de eficácia, como no caso da Doença de Fabry. Nesse sentido, algumas sugestões poderiam ser úteis na reversão da negativa deste PTC: 1. Revisão dos genótipos claramente definidos como patogênicos na Doença de Fabry; 2. Revisão genotípica e fenotípica de mulheres portadoras/ afetadas com

Doença de Fabry visando critérios bem definidos de indicação ao tratamento através da terapia de reposição enzimática;3. Estabelecimento de um grupo técnico vinculado ao ministério da saúde para tomada de decisão em casos em que a correlação genótipo-fenótipo ainda não esteja bem definida na literatura científica, visando revisão de dados clínicos, para definição de indicação terapêutica.4. Monitoramento anual dos pacientes que já estão em tratamento visando acompanhamento da eficácia e manutenção da indicação do mesmo. Profissional de saúde Meu contato com pacientes com doença de Fabry iniciou na década de 70, como residente do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Nesse momento, e mais intensamente a partir de 1982, no recém criado Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pude testemunhar a dor neuropática excruciante (acroparestesia) apresentada por esses pacientes, cuja evolução muitas vezes desembocava num quadro de insuficiência renal que exigia hemodiálise. Na época, o que podíamos fazer era tentar (na maioria das vezes, sem sucesso) manejar a dor. Sabedores do desenvolvimento de uma terapia de reposição enzimática para essa doença, já no ano de 2001 buscamos que os nossos pacientes tivessem acesso antecipado à mesma, e começamos a tratá-los com alfa-agalsidase, que viria a ser formalmente aprovada no Brasil apenas alguns anos depois (2006). Ao longo dos anos pude acompanhar mais de 80 pacientes com a doença de Fabry, sendo que muitos deles foram tratados com terapia de reposição enzimática (tanto alfa-agalsidase quanto beta-agalsidase), outros com chaperonas farmacológicas (migalastat), enquanto alguns foram mantidos em acompanhamento por não preencherem critérios que entendo necessários para indicar um tratamento específico. Minha observação pessoal indica um benefício inquestionável da terapia de reposição enzimática na qualidade de vida pela diminuição da dor, dos episódios de sudorese anormal e do quadro gastrointestinal. Ao longo da nossa experiência, fizemos publicações relativas à nossa amostra, evidenciando os eventos da terapia de reposição enzimática tanto no sistema nervoso periférico (relacionado à acroparestesia (Jardim et al, 2006) quando na função renal (Thofehrn et al, 2009). Como geralmente ocorre quando se publicam dados de um centro sobre uma doença rara, esses estudos não são controlados e o número de casos é limitado, mas resumem a impressão clínica do grupo sobre os resultados positivos do tratamento. Felizmente, tive a oportunidade de participar de grupos de trabalho que avaliaram dados de um número grande de pacientes tratados com terapia de reposição enzimática de diferentes centros (inclusive do nosso) e de compará-los com pacientes não tratados (coortes grandes, relatadas na literatura). Em um desses trabalhos pudemos evidenciar um aumento de sobrevida dos pacientes tratados comparados com pacientes não tratados, bem como um melhor desempenho na evolução renal e cardíaca (Beck et al, 2015). Pouco depois realizamos um novo estudo com essas mesmas coortes, agora focalizando mais no retardo proporcionado pela terapia de reposição enzimática em relação à morbidade da doença de Fabry e ao surgimento de eventos cardíacos e cérebro-vasculares (Beck et al., 2018). Num estudo mais focalizado nos aspectos cardíacos, alguns colegas demonstraram que, após vários anos de terapia de reposição enzimática, 22 de 42 pacientes melhoraram pelo menos em um nível seu escore de insuficiência cardíaca, enquanto os escores de angina melhoraram ou ficara estáveis em 41 dos 42 pacientes (Kampmann et al, 2015) Melhoria na função cardíaca com terapia de reposição enzimática também foi observada nos pacientes incluídos em registro internacional de doença de Fabry (Giugliani et al, 2016). Resumindo, somando a experiência pessoal como médico, os trabalhos do nosso grupo com nossa amostra

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>de pacientes, e os trabalhos multicêntricos internacionais nos quais participei, não tenho dúvida sobre os benefícios da terapia de reposição enzimática para os pacientes com doença de Fabry. Certamente, critérios bem definidos sobre quais pacientes devem ser tratados e quando devem ser tratados devem ser estabelecidos, para que possamos tratar apenas os pacientes que realmente precisam e que realmente irão se beneficiar do tratamento. O que não podemos é privar todos os pacientes de um tratamento que comprovadamente traz muda a história natural de uma doença grave e que reduz a qualidade e a expectativa de vida de maneira dramática. Eu gostaria de questionar o número estimado de pacientes com doença de Fabry elegíveis para tratamento, uma vez achei o número constante na consulta pública superestimado. Muitos homens com atividade diminuída de alfa-galactosidase A apresentam mutações que são reconhecidamente associadas a formas variantes de apresentação muito tardia, para os quais o tratamento seria questionável. Da mesma forma, muitas mulheres identificadas em programas de triagem pela presença de variantes precisariam ser criteriosamente avaliadas quanto à indicação de tratamento. Penso que o estabelecimento de critérios claros e internacionalmente reconhecidos para indicação de tratamento permitiria tratar os que mais precisam ser tratados, e provavelmente um número bem inferior ao estimado na consulta pública. EMPRESASA Shire discorda totalmente com o Relatório Técnico de Recomendação referente à alfa-galactosidase como terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry, publicada no DOU de 26/03/2018 através da Consulta Pública nº 13 e vigente entre os dias 27/03/2018 a 16/04/2018. A doença de Fabry se caracteriza pela deficiência da enzima lisossomal alfa galactosidase A, levando ao acúmulo de glicosíngolipídios, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) no endotélio vascular e camada muscular lisa, nos cardiomiócitos, neurônios e células do compartimento renal, determinando uma doença multissistêmica. Entre as manifestações clínicas, apresentam-se: acroparestesia, hipoidrose, angioqueratoma, diminuição da acuidade auditiva, alterações do funcionamento intestinal, proteinúria e diminuição da função renal, hipertrofia de ventrículo esquerdo e doença cerebrovascular (Parini e Feriozzi 2013; Sestito et al. 2013). É uma doença genética com padrão de herança ligado ao cromossomo X o que determina as diferenças em relação às manifestações clínicas em homens e mulheres (Parini e Feriozzi 2013). Conforme mencionado neste relatório (pg 7), a insuficiência renal e cardíaca juntas representam as principais causas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos e contribuem para redução da expectativa de vida que é de cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres (Waldek S et al. 2009- pg 7 relatório CONITEC). A recomendação inicial da CONITEC afirma que “ainda há bastante incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos na mudança da história natural da doença de Fabry”. Porém, os benefícios relacionados com a terapia de reposição enzimática são bem definidos na literatura. A terapia de reposição enzimática para o tratamento da doença de Fabry foi introduzida em 2001 e tem demonstrado eficácia na melhora de sintomas e estabilização da evolução da doença (Schiffmann et al. 2001; Branton et al. 2002; Spinelli et al. 2004; Hilz et al. 2004), desta forma, modificando a história natural da doença. Como em outras doenças raras, a maioria dos dados de eficácia em longo prazo da terapia de reposição enzimática é obtida a partir de estudos observacionais (Mehta et al. 2010). A base de dados Fabry Outcome Survey (FOS) foi desenvolvida para reunir dados clínicos sobre a história natural da doença e monitorar a eficácia em longo prazo e a segurança do tratamento de reposição enzimática (Mehta et al. 2004). Vale destacar que pacientes do Brasil e outros países da América</p>	

Latina participam deste estudo. Em 2015, Beck M. e colaboradores publicaram os dados de seguimento de 5 anos da base FOS em comparação com os dados provenientes de 3 estudos de população com Doença de Fabry não tratada. Os seguintes desfechos foram avaliados: taxa anual de mudança na filtração glomerular estimada (eGFR), índice de massa ventricular esquerda, idade e tempo para ocorrência de desfechos clínicos e morte. A população do FOS avaliada incluiu 740 homens tratados com agalsidase alfa e seguidos por um período de 5 anos. Comparados ao grupo sem tratamento, pacientes tratados com agalsidase alfa apresentaram menor declínio da função renal e menor progressão da hipertrofia ventricular esquerda. Homens tratados que apresentavam taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m² apresentaram uma diminuição média anual na taxa de filtração glomerular de -2,86 mL/min/1,73 m² comparado com -6,8 mL/min/1,73 m² na população não tratada (tabela 1). O aumento médio da massa do ventrículo esquerdo foi de 0,33 g/m².7 por ano nos homens e 0,48 nas mulheres comparados com 4,07 para homens não tratados e 2,31 para mulheres não tratadas. Os primeiros eventos e óbitos ocorreram mais tardiamente no grupo que recebeu tratamento quando comparado com o grupo não tratado. A média de idade do primeiro evento no grupo que recebeu tratamento foi de 48 anos para os homens (44.2-50.4) e de 56.9 anos para as mulheres (54.1-59.9), comparado a 41 anos e 53 anos no grupo não tratado. Portanto, a terapia de reposição enzimática com alfaagalsidase aumentou a estimativa da mediana de sobrevida nos homens tratados de 77.5 anos em comparação com 60 anos nos homens que não receberam tratamento, o que evidencia que a terapia de reposição enzimática com alfaagalsidase modifica a história natural da doença, uma vez que leva ao aumento de sobrevida. Importante mencionar que este relatório cita na página 55 que: “os dados existentes na literatura e aqui apresentados neste PTC, indicam que a TRE com alfa ou betaagalsidase tem efeito relevante na melhora da cardiopatia, traduzida por hipertrofia cardíaca e na redução da dor neuropática destes pacientes— respectivamente a maior causa de mortalidade e a mais frequente causa de comprometimento da qualidade de vida diária destes pacientes”, o que corrobora com a evidência de que o tratamento com TRE modifica a história natural da doença. A doença de Fabry apresenta variação fenotípica, mas, a definição de critérios para início do tratamento, é consensual na literatura. A recomendação europeia de tratamento determina que homens com fenótipo clássico e mulheres que apresentam mutação do gene GLA com evidência clínica da doença de Fabry - aumento de biomarcador Lyso GB3 ou familiar com diagnóstico definitivo da doença com a mesma mutação- devem ser elegíveis ao tratamento. Para homens com fenótipo não clássico o tratamento deveria ser iniciado no momento em que houver evidência clara de lesão em órgão alvo. (Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document, 2015). Certamente concordamos com a recomendação da PTC de que sejam “implementadas políticas de saúde e educacionais no Brasil que permitam o diagnóstico desses pacientes o mais precocemente possível, para que se faça o acompanhamento e o planejamento do início do tratamento antes da evidência de comprometimento dos órgãos e sistemas atingidos nesta doença”. O retardo diagnóstico na doença de Fabry ainda é uma realidade. A heterogeneidade dos sintomas pode levar a diferentes diagnósticos e retardar o início do tratamento. Estudo publicado por Reisin et al em 2016 evidenciou que o atraso no diagnóstico é de 13.7 anos para os homens e 16.3 anos para as mulheres. Sabemos o início precoce do tratamento favorece a melhor evolução

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>da doença. A Sanofi discorda totalmente com a recomendação preliminar. Fabrazyme é indicado no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Fabry. O Fabrazyme é a única terapia de reposição enzimática que comprovou reduzir depósitos de Gb3 em tecidos e eventos associados ao risco de morte como os renais, cardíacos e cerebrovasculares, além da mortalidade em pacientes com doença de Fabry em um estudo randomizado, controlado por placebo (Eng CM et al, 2001, Banikazemi M et al, 2007). Prova disto é que Fabrazyme é a única das moléculas aprovada para tratamento de reposição enzimática para Doença de Fabry pelo Food and Drug Administration (FDA). O Fabrazyme é a única terapia de reposição enzimática que comprovou reduzir depósitos de Gb3 em tecidos e eventos associados ao risco de morte como os renais, cardíacos e cerebrovasculares, além da mortalidade em pacientes com doença de Fabry em um estudo randomizado, controlado por placebo (Eng CM et al, 2001, Banikazemi M et al, 2007). Os estudos discutem a relação custo-eficácia da TRE como um todo ao invés de considerar as duas terapias (beta-agalsidase e alfa-agalsidase) como produtos distintos, com diferentes doses e perfis de eficácia. Dadas as diferenças entre as terapias (já descritas em outras seções do documento), não é uma abordagem adequada discutir a relação custo-eficácia da TRE em geral. A discussão deveria centrar-se na terapia específica, com perfis conhecidos de dosagem, eficácia e segurança. Ainda assim, uma análise de custo-efetividade robusta para doenças raras é pouco informativa, pois mesmo que o cálculo em si possa ser realizado metodologicamente, o impacto desta abordagem pode levar a um julgamento enviesado por parte da sociedade de que esses pacientes são simplesmente caros demais para serem tratados (NICE 2006). Assim, a análise dos custos do tratamento é mais adequadamente feita através do seu impacto orçamentário.</p> <p>Parceria para o Desenvolvimento Produtivo: Como é público e notório, em especial através da Portaria GM/MS nº 731, de 26 de março de 2018, do Ministério da Saúde, a qual divulga o resultado final da avaliação das novas propostas de projeto de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP de medicamentos, para o ano de 2017, que o Tecpar teve aprovada, dentre outras, a proposta de projeto de PDP para o produto beta-agalsidase. É também público o fato de a Sanofi Genzyme ser a detentora da tecnologia a ser transferida ao Tecpar do produto aqui em questão. Desta forma, além de todo o aqui exposto, o resultado da PDP é um elemento importante a ser considerado na análise da incorporação aqui pretendida. O medicamento betagalsidase possui PDP aprovada pelo Ministério da Saúde (Portaria GM/MS 731 de 26 de março de 2018), a qual busca fortalecer o complexo econômico e industrial da Saúde. A não incorporação deste medicamento aos protocolos dos SUS, tornará a política de PDP deste medicamento sem efeito, vez que o intuito da PDP é o fornecimento, e absorção de tecnologia de medicamentos de interesse ao SUS. O medicamento betagalsidase elenca a lista de produtos estratégicos do SUS publicada na Portaria GM/MS 704, de 8 de março de 2017. Ou seja, é considerado como produto necessário ao SUS para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos são relevantes para o Complexo Econômico e Industrial da Saúde; Posteriormente à 64ª reunião ordinária da CONITEC, em 8 de março de 2018, o Ministério da Saúde aprovou a Parceria para Desenvolvimento Produtivo (PDP) do medicamento betagalsidase, conforme é possível verificar na Portaria GM/MS 731 de 26 de março de 2018 (anexa). Solicita-se que seja considerado o novo cenário para decisão</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>final dessa Comissão, vez que a PDP deste medicamento permitirá o atendimento dos objetivos das PDP, definidos na Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017 - Anexo XCV, tais como: ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS; reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazos, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde; racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos; proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais; fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do CEIS e para torná-las competitivas e capacitadas; promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS; buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do País, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde; e - estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS.</p>	
		3ª - Não	
		4ª - Não	
		5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Discordo porque quando ela é usada nas fases iniciais da doença ela é efetiva na prevenção de complicações. Então critérios rígidos como valor de Clearance de creatina e de intensidade de fibrose na ressonância de coração poderiam ser usados para definir os pacientes que mais se beneficiariam</p> <p>2ª - Sim, Acompanho pacientes com doenças raras incluindo doença de Fabry e vivencio diariamente o sofrimento dos portadores desta doença. Saber ser portador de uma doença rara que tem tratamento e não ter acesso a ele traz aos pacientes um cenário desalentador. A CONITEC concluiu não haver evidências de benefícios da terapia de reposição enzimática em desfechos clínicos importantes ou na modificação da história natural da doença. Não considero esta conclusão acertada. Em todas doenças raras, o pequeno número de pacientes, e, principalmente pelo diagnóstico tardio quando alterações irreversíveis dos órgãos acometidos já ocorreram, torna difícil a demonstração de benefícios do tratamento. Em 8 de julho de 2020 foi publicado no European Journal of Heart Failure um "expert consensus document" sobre manejo do acometimento cardiovascular da doença de Fabry que recomendou a terapia de reposição enzimática para todos pacientes sintomáticos com a forma clássica da doença, incluindo crianças, quando ocorrerem os sinais mais precoces de envolvimento dos órgãos. Neste artigo, também foi feita a recomendação para o uso de migalastat para as mutações específicas mais "amenas. A não incorporação de terapia de reposição enzimática pelo SUS vai perpetuar o estado atual de judicializações, sem critérios formais de indicação do tratamento</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Tratamento eficaz e específico com a alfa- galactosidase e beta- galactosidase</p> <p>2ª - Sim, Tenho experiência com pte em uso da alfa-galactosidase, melhorando sobremaneira sua Qualidade e expectativa de vida</p> <p>3ª - Sim, Fator meramente político, que dificulta tratamento de pacientes</p> <p>4ª - Sim, Saber primar pelo paciente e bem direcionar o dinheiro para quem é de direito, certamente teria impacto positivo no país. Evitar os desvios e prioridades pessoais</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo. A Takeda, uma líder biofarmacêutica global com mais de 239 anos de história, cujos princípios de ética e de conduta são centrados no bem-estar do paciente, tem o compromisso de proporcionar acesso adequado aos seus produtos e serviços e, seja atuando de forma independente ou em colaboração com outras organizações e governos, esforça-se para encontrar soluções que tenham um impacto contínuo e significativo sobre os pacientes. Sendo assim, reconhecendo a necessidade de se estabelecer critérios para o tratamento adequado de indivíduos portadores da doença de Fabry, submeteu dossiê para a incorporação de alfa-galactosidase ao SUS em novembro de 2019, já levando em consideração cada um dos pontos indicados pela Conitec como justificativa para a não recomendação de incorporação realizada em 2018. A Takeda valoriza as avaliações feitas pela Conitec sobre o tema, tanto em 2018 quanto agora em 2020, e espera que as informações a seguir possam contribuir para o processo de tomada de decisão baseado em evidências científicas, considerando-se o contexto das doenças raras, para que o resultado deste processo de avaliação de tecnologias em saúde reflita a necessidade da população e resulte no oferecimento dos melhores medicamentos e tecnologias aos pacientes com doença de Fabry. A doença de Fabry é um distúrbio raro e genético, caracterizado pela deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), que altera a capacidade de decomposição de globotriaosilceramida (Gb3) e leva, conseqüentemente, a um acúmulo progressivo desse composto nas células do organismo. A doença é caracterizada por manifestações neurológicas, cutâneas, renais, cardiovasculares, musculoesqueléticas e cerebrovasculares, capazes de reduzir a expectativa de vida dos pacientes (1-4). A doença pode ser caracterizada em fenótipo clássico, frequentemente visto em pacientes do sexo masculino sem atividade residual da enzima alfa-gal A e fenótipo não-clássico, caracterizado por um curso mais variável da doença (5). Por tratar-se de uma doença com caráter progressivo, o acúmulo de Gb3 nos tecidos e órgãos promove dano crônico aos sistemas vitais, levando à insuficiência múltipla de órgãos e criando ônus substancial aos pacientes, sistema de saúde e sociedade por causa da significativa morbidade e redução da expectativa de vida e qualidade de vida (QdV) (6-9). A doença de Fabry pode resultar em danos renais, cardíacos e cerebrovasculares significativos. A função renal deteriora de maneira progressiva ao longo do tempo e pode levar à doença renal em estágio final em quase todos os pacientes do sexo masculino e em muitas pacientes do sexo feminino (10-12). Há alta prevalência de morbidade cardíaca em pacientes com a doença, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, disfunção valvular e arritmias (13,14). Além disso, eventos cerebrovasculares, como derrame e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, foram reportados em quase 25% dos pacientes do sexo masculino e 21% das pacientes do sexo feminino (15). Quando não tratada, a doença de Fabry reduz a expectativa de vida entre 7-20 anos em pacientes do sexo masculino e em 15 anos em pacientes do sexo feminino (16-20). Em pacientes do sexo masculino inscritos no Fabry Registry entre 2001 e 2008, as principais causas de morte (quando conhecidas, n=56) foram doença cardiovascular (53,6%), doença cerebrovascular (12,5%) e doença renal (10,7%) (21). O objetivo do tratamento da doença de Fabry deve ser estabilizar ou regredir a progressão da doença para preservar as funções dos órgãos, reduzir a incidência de eventos que ameaçam a vida, prolongar a vida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (13,22). A TRE (terapia de reposição enzimática) é considerada a única opção capaz de alterar a história natural da doença nos pacientes com qualquer genótipo da doença de Fabry, por agir na causa subjacente da doença – a deficiência ou ausência da enzima alfa-</p>	

galactosidase A (alfa-Gal A) (23). Atualmente, não existem medicamentos capazes de alterar a história natural da doença de Fabry disponíveis no SUS. Replagal® (alfagalsidase) é uma opção para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry com 7 anos ou mais (24). Registrado em mais de 60 países há quase 20 anos, e disponível no Brasil há mais de 10 anos (desde 20 de julho de 2009), Replagal® proporciona benefícios adicionais ao tratamento sintomático da doença de Fabry, tendo demonstrado eficácia na redução de eventos e melhora na estabilização de complicações renais e cardiovasculares em diversos estudos clínicos, incluindo estudos clínicos randomizados, estudos de extensão abertos e estudos de registro. Replagal® também tem demonstrado melhora nos escores de dor, QdV e gravidade da doença em pacientes com Fabry (25-32). Replagal® (alfagalsidase) é a única TRE derivada de células humanas com padrão de glicosilação humano, que pode afetar a estabilidade, biodisponibilidade, biodistribuição, imunogenicidade, agregação e eficácia terapêutica (24,41-43). O curto período de infusão (até 40 minutos) sem necessidade de reconstituição e o baixo número de reações adversas na infusão de Replagal® (alfagalsidase) permitem transição facilitada para a infusão domiciliar (24,44-47). Dado o perfil heterogêneo e multissistêmico da doença de Fabry, que permite manifestações graves e diferentes entre os pacientes, a Takeda considera valioso para os pacientes que a TRE esteja disponível no SUS. (lista de referências no documento anexo no item “Outras Contribuições”)

2ª - Sim, Na ata da 86ª Reunião da Conitec, que discutiu a apreciação inicial da alfa-galsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry, a Conitec concluiu que homens adultos com a forma clássica da doença apresentam maior frequência de eventos sintomáticos e incapacitantes, sendo a forma mais grave da doença (33). Adicionalmente, os resultados da revisão sistemática de literatura feita pela Conitec demonstraram desfechos de eficácia classificados com qualidade alta da evidência para essa população em uso de alfa-galsidase (34). No Relatório de Recomendação inicial da Conitec disponibilizado com a abertura da Consulta Pública nº45, afirma-se que “o benefício da alfa-galsidase (...) para doença de Fabry foi observado apenas em desfechos pouco importantes para a tomada de decisão, sem evidências de modificação no curso natural da doença” (34). A este respeito, cabe esclarecer que desfechos clinicamente significativos fornecem uma medida direta da sobrevida e bem-estar dos pacientes, e oferecem alto nível de evidência para comprovar o efeito terapêutico de um medicamento. Entretanto, frequentemente requerem estudos longos e que envolvem grande número de pacientes para demonstrar significância estatística (35). Desfechos substitutos são medidas de desfecho que não têm significância clínica direta, mas que indicam refletir desfechos clinicamente significativos; são, normalmente, marcadores fisiológicos ou bioquímicos que podem ser medidos rápida e facilmente, e que são considerados preditivos de desfechos clínicos importantes. Como resultados, desfechos substitutos podem ser usados para fornecer evidências preliminares da eficácia de um medicamento, em estudos clínicos de menor duração e com menores tamanhos de amostra do que os estudos com desfechos clínicos (36). Assim, podem ser particularmente úteis nos estudos clínicos de doenças raras, em que há número limitado de pacientes disponíveis. De acordo com guidelines do FDA e EMA, desfechos substitutos podem ser usados em estudos clínicos com populações pequenas desde que seja razoavelmente provável que prevejam benefício clínico para o paciente (35,37). A eficácia e segurança de alfa-galsidase em pacientes masculinos adultos da doença

[Clique aqui](#)

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>foi demonstrada através da redução de eventos cardíacos, renais e cerebrovasculares e mortalidade em estudo de mundo real (28); através da melhora na estrutura, função e sintomas cardíacos, incluindo dados de 10 anos (29,30); através da melhora, estabilização ou desaceleração de declínio da função renal em 5 anos (15,28); através da redução de escores de dor (BPI) (15,26,38); e através da melhora na qualidade de vida (QdV) (15,32). Apesar de reconhecer que há maior número de estudos clínicos randomizados avaliando alfafalsidase em pacientes adultos do sexo masculino com fenótipo clássico, como demonstrou a avaliação feita pela Conitec (34), a Takeda também reconhece as limitações inerentes aos estudos em doenças raras e, por esse motivo, incentiva o acompanhamento de pacientes para a geração de dados de mundo real que comprovem os achados dos estudos pivotais em períodos maiores de tratamento. Estudo observacional global e multicêntrico (incluindo Brasil), publicado em maio de 2020 na Drug Design, Development and Therapy, mostra resultados de 10 anos de seguimento em 560 pacientes masculinos em tratamento com alfafalsidase, nos desfechos renais e cardíacos. Os pacientes foram estratificados em 3 coortes de acordo com a idade de início de tratamento com alfafalsidase (coorte 1: &#8804;18 anos; coorte 2: >18 e &#8804;30 anos; coorte 3: >30 anos). A avaliação das taxas medianas anuais de TFG (taxa de filtração glomerular), proteinúria, e IMVE (índice de massa ventricular esquerda) revelaram diferenças significativas entre as coortes, com piores resultados na coorte 3 (pacientes com início de tratamento em idade mais avançada). Esses dados mostram que a progressão renal e/ou cardíaca da doença parece atenuada em pacientes que iniciam tratamento com alfafalsidase na infância ou quando adultos jovens, o que reforça a importância do início precoce de tratamento dos pacientes masculinos (39). Há evidências adicionais, também em pacientes do sexo feminino, de que o início precoce do tratamento com TRE, especialmente antes de danos irreversíveis aos órgãos, pode atrasar a progressão clínica da doença (complicações renais e cardíacas) e proporcionar o melhor benefício clínico aos pacientes com doença de Fabry (40). É possível concluir, com base nas melhores evidências disponíveis, que o tratamento com alfafalsidase demonstra benefícios significativos para os pacientes com doença de Fabry (15,24-32,39,40). (lista de referências no documento anexo no item “Outras Contribuições”)</p>	
		3ª - Não	
		<p>4ª - Sim, No Relatório de Recomendação Inicial da Conitec foi apresentada uma tabela com informações de preços das tecnologias submetidas à apreciação (34). Entretanto, a tabela não explicita a incidência de impostos nos preços propostos. Deste modo, para evitar que haja equívoco nas comparações de preços e custos de tratamento, inclusive entre as tecnologias em avaliação, rerepresentamos os preços propostos para a incorporação de alfafalsidase. Preço proposto para a incorporação (ICMS 0%): R\$ 3.117,82 por frasco Custo anual médio do tratamento (ICMS 0%): R\$ 324.253,32 Preço proposto para a incorporação (ICMS 18%): R\$ 3.802,22 por frasco Custo anual médio do tratamento (ICMS 18%): R\$ 395.430,88 Preço Fábrica (ICMS 18%): R\$ 6.026,84 por frasco PMVG (ICMS 0%): R\$ 3.949,16 por frasco Preço praticado em compras públicas (negociado para venda direta com o Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde): R\$ 3.517,06 por frasco (lista de referências no documento anexo no item “Outras Contribuições”)</p>	Clique aqui
		5ª - Sim, A Takeda, na expectativa de poder contribuir para a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde em	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		concordância com seus princípios de equidade, integralidade e universalidade, coloca-se à disposição para quaisquer esclarecimentos.	
14/09/2020	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim, Acreditamos que a conclusão pela ausência de evidência no tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) para os pacientes com Doença de Fabry foi equivocada. Apesar de ser de conhecimento dos envolvidos em Pesquisa clínica, reforçamos que as evidências de desfechos de substituição, o número reduzido de pacientes e a comparação com grupo histórico devem ser levados em consideração na avaliação de evidências em Doenças Raras^{1,2}. No caso da Doença de Fabry, há estudos placebo controlados que demonstram a eficácia da TRE^{3,4} e uma revisão sistemática da Cochrane, baseada em um compilado de estudos primários, que aponta a eficácia desta terapia⁵. Desta forma, o entendimento da comissão da CONITEC sobre a incorporação da TRE deve levar em conta a melhor evidência em doenças Raras, a qual segundo reconhecido, em 2018, pelo FDA deve incluir estudos baseados em dados de vida real⁶. O parecer da CONITEC não levou em consideração estudos de longo prazo devido ao seu desenho não randomizado, entretanto, estes estudos de vida real servem para validar os achados dos ensaios clínicos e avaliar os desfechos em longo prazo.</p> <p>3ª - Sim, Observamos que a análise orçamentária não incorpora a redução de custos de 30 a 50% com a incorporação e não faz um cálculo dos valores gastos com estes pacientes quando não tratados, ou seja, a análise de custo efetividade. Deve-se enfatizar que, atualmente, os valores gastos com a incorporação seriam menores que os valores já gastos com a judicialização. A incorporação da TRE seguindo protocolos clínicos traria mais segurança e previsibilidade para o SUS e melhor acesso a terapia para pacientes e profissionais de saúde. Não fornecer, portanto, a TRE no Sistema Público de Saúde Brasileiro seria privar o acesso a esta importante terapia de uma parcela da população possivelmente de menor renda e escolaridade que não podem arcar com a os custos da judicialização.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Resumo do documento elaborado pela sociedade.</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Por ser uma medicação de grande importância e vital para quem tem doença de Fabry, proporciona uma qualidade de vida e aumenta o tempo de vida desses pacientes.Quanto mais facilitar para os portadores da doença o acesso ao medicamento, menos risco de entrar em hemodiálise, e melhor qualidade de vida,</p> <p>2ª - Sim,Sou enfermeira e faço infusões em pacientes de fabry, e sei o benefício que traz aos pacientes.E sei o sofrimento daqueles que ficam a espera da medicação.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. ENTENDO QUE ESSA PODERIA SER UMA INCLUSÃO CONDICIONADA.</p> <p>2ª - Sim, Assunto: Consulta Pública da CONITEC nº45 – Alfa-agalsidase e beta- agalsidase como terapia de reposição enzimática pacientes na Doença de Fabry Contribuição Técnica Científica Antecedentes que justificam essa Contribuição Desde 2014, temos uma Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014), na qual o MS se compromete a custear os exames genéticos para confirmação dos diagnósticos das doenças de origem genética (Eixo 1. Assim como, os estudos bioquímicos para todos os Erros Inatos do Metabolismo – EIM. São descritas 500 dessas doenças na literatura, porém só 33 delas têm tratamento, no mundo hoje. Terapia de Reposição Enzimática - TREC único tratamento específico para a Doença de Anderson – Fabry disponível no Brasil é a terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente, com citado no Relatório Recomendação da CONITEC (RRC), página 6. Esta área técnica tem as seguintes considerações a serem feitas, sobre esse RRC: 1ª) As três doenças de lisossomos de maior frequência na população mundial, que dispõem de TER no SUS, são elas : &#61692; Doença de Gaucher - Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - Portaria MS/SAS nº 4, de 22 DE JULHO 2017; &#61692; Mucopolissacaridose do tipo I - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 12 DE 11 DE ABRIL DE 2018; &#61692; Mucopolissacaridose Tipo II ou Síndrome de Hunter- Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 16, DE 24 DE MAIO DE 2018; &#61692; Mucopolissacaridose Tipo IV ou Síndrome de Mórquio - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 19, DE 04 DE DEZEMBRO DE 2019; &#61692; Mucopolissacaridose tipo VII ou Síndrome de Sly - Protocolo Clínico - PORTARIA SCTIE-MS Nº 26, DE 8 DE AGOSTO DE 2020. Tornou pública a decisão de incorporar a alfavestronidase, condicionado ao monitoramento dos resultados, à reavaliação pela CONITEC após três anos de uso e à elaboração de Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Essas doenças segundo a Resolução CNS nº. 563, de 10 de novembro de 2017, são conceituadas como doenças ultrarraras. Elas são doenças crônicas, debilitantes e que ameaçam a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes. A incidência dessas doenças do lisossomo são menor que 1 caso para cada 100.000 habitantes, na população mundial. São todas doenças genéticas e hereditárias, com padrão de herança autossômico recessivo (um gene deletério advindo do pai + 1 gene deletério da mãe), sendo que a MPE e DF, são doenças ligadas ao cromossoma X, os homens apresentam as formas graves da doença e transmitem para todas as filhas, mas não aos filhos. As mulheres homocigotas (duplo par de genes deletério) terão seus filhos homens doentes. 2ª) Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014 - “observa-se que entre os princípios dessa política está: a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS) incluindo, no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados. Há que se discutir de forma técnica e objetiva, mas com uma visão abrangente, a incorporação ou não do tratamento específico para estas doenças (genéticas raras). A doença de Fabry é uma destas condições e seu tratamento específico já está disponível no Brasil há cerca de uma década e há atualmente evidências de sua efetividade, ao menos, na cardiopatia (principal causa de morte) * e na dor neuropática (principal causa de redução na qualidade de</p>	

vida).” * KAMPMANN et al. Effectiveness of agalsidase alfa enzymereplacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years` treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10:125; 2015.3º) No Brasil não temos dados epidemiológicos estatísticos nacionais, pois não nos preocupamos em realizar o registro de patologia, dessas doenças. O REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA, associado a um programa eletrônico de farmacogenômica e a farmacovigilância nos permitiria uma análise de eficiência, eficácia e efetividade terapêutica, no modelo condicionado para Mucopolissacaridose VII e reavaliação dos resultados pela CONITEC. O modelo dos estudos de COORTE (série histórica), para termos uma ferramenta que viabilizaria os estudos sobre os riscos e benefícios de determinada medicação/terapêuticas. Informações que poderão ser obtidas, através da criação de Bancos informatizados com informações específicas sobre medicamentos que poderão não ser obtidas a partir de ensaios clínicos (pesquisa clínica) e ou aqueles de aquisição por via judicial; Avaliação de riscos e benefícios dos medicamentos para doença do lisossomo, cujos doentes tendem a serem excluídos dos ensaios clínicos, como por exemplo, pessoas com Retardo Mental , mulheres grávidas, crianças menores de 7 anos; Composição e avaliação de uma série histórica documentada, sobre os desfechos clínicos e efeitos colaterais indesejados dos medicamentos com registro, para além daqueles resultados, relatados pela Indústria Farmacêutica; Driblar a limitação dos estudos observacionais de uso de medicamentos determinadas pela dificuldade em separar o efeito de uma medicação a partir das características básicas das pessoas e suas subjetividades (tolerância à dor, sofrimento emocional, fatores sociais, ambientais, econômicos e conceito de boa qualidade de vida...); Somar os conhecimentos de FARMACOEPIDEMIOLOGIA, relacionando os desfechos terapêuticos frente aos diferentes estádios de evolução dessas doenças; Validar informações, relacionadas aos desfechos terapêuticos, que possam ser transladadas para o tratamento das doenças mais comuns e frequentes da população geral, particularmente amortizando e prevenindo as prescrições “off label” desses mesmos medicamentos eleitos para receberem registro nacional; Incentivar a busca da autonomia nacional, para a produção, comercialização e distribuição futura desses medicamentos órfãos, no Brasil; Incomendar pesquisas no futuro, para as agências financiadoras nacionais de pesquisa, para a busca da cura para essas doenças; Publicar resultados de modo alcançável para todas as pessoas da sociedade ou profissionais de todas as áreas de atuação humana sejam eles da Saúde ou não, que necessitem dessas informações.O Registro da Fibrose Cística, uma doença rara, cujo “screening” é realizado no Teste do Pezinho – Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN está publicado no site <http://portalgbefc.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>. Esse relatório contém informações com os dados do seguimento, acompanhamento e resultados terapêuticos, sobre essa patologia, entre 2010 e 2015. A proposta é a cada 5 anos lançar um relatório similar. 4º) A evolução natural da Doença de Anderson – Fabry está muito bem definida na literatura; Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade; comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves; Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave; algumas podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor). Segundo a literatura, cerca de

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>10% das heterozigotas desenvolve insuficiência renal, o que pode ser explicado pela hipótese de inativação do X*. Segundo essa hipótese, um dos cromossomos X nas mulheres é aleatoriamente inativado nas células, numa tentativa de igualar a expressão de genes ligados ao X nos sexos masculino e feminino; Cerca de 70 a 90% das mulheres heterozigotas, podem ser identificadas através do exame oftalmológico mostrando uma córnea verticillata (Fleischer vortex).5º) Impacto financeiro:O RRC em pauta deveria levar em conta, no impacto financeiro, sobre quanto custa ao SUS, “atender” os usuários não tratados, adequadamente? Essa doença não é silenciosa, apresenta sinais e sintomas, desde a infância. Os sinais e sintomas são de caráter crônico, repetitivo e limitador da qualidade de vida. Eles fazem com que os doentes busquem, periódica e frequentemente, pela assistência dos serviços de urgência e emergência, ambulatoriais, unidades básicas de saúde, falem à escola, ao trabalho... A cada busca dessas pessoas pela assistência médica, inúmeros exames complementares são realizados, elesgeralmente, são inconclusivos. Há momentos piores onde essas pessoas são submetidas a internações hospitalares, cujo custo não é dimensionado, mas com certeza eles representam um impacto financeiro significativo, já que a sobrevida dessas pessoas é longa. Os estudos de Economia em Saúde para doenças crônicas, de longa sobrevida, incuráveis, de origem genética ou não, ainda são poucos em nosso meio.6) O diagnóstico na Triagem Neonatal - O diagnóstico precoce, com uma intervenção terapêutica oportuno-adequada e de qualidade, acompanhada da adesão ao tratamento por parte do doente/família, pode amortizar em muito o custeio em Saúde Pública. No Brasil temos um Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN, desde 2001 (Portaria MS/SAS nº 866 de junho de 2001), que desponta como uma experiência exitosa em Saúde Pública. O PNTN contempla a seleção de casos suspeitos, confirma diagnóstico, promove o tratamento, seguimento das pessoas com EIM durante a vida delas, com uma boa adesão por parte do doente e de suas famílias. As crianças nascidas nas maternidades da área da Saúde Suplementar, cujos pais custeiam o teste do pezinho há suas expensas, a realização do Teste do Pezinho Ampliado – Espectometria in Tanden (MS/MS), realizam o “screening” para DF dos zero aos trinta dias de vida. Essa metodologia diagnóstica (tecnologia) não é alcançável pelas crianças nascidas nas maternidades do SUS. A DF é uma das doenças possíveis de se fazer o diagnóstico por MS/MS.O “Teste do Pezinho” como é conhecido, por toda população brasileira, não é só um exame no qual se fura o pé de um recém-nascido, ele é o “gatilho” de uma série de ações sequencias, nas quais garantimos acesso aos doentes, com equidade e uma Linha de Cuidados qualificada, para todas as doenças do “pezinho”. As ações de assistência da Saúde, iniciadas entre zero e trinta dias de vida, contemplam a quase a totalidade dos nascidos vivos e as crianças confirmadas como doentes, são seguidas, acompanhadas e tratadas até o final de suas vidas.A inclusão dessa doença no PNTN, fatalmente traria um impacto financeiro significativo, pois as pessoas com Fabry poderão ser tratadas desde o início de suas vidas, antes da manifestação clínica dessa doença.Ferramentas como Aconselhamento Genético, Reprodução Assistida e rastreamento em cascata dos familiares de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com Fabry, mudariam o cenário nacional dessa doença a médio prazo. Acreditamos que esse tipo de relatório de recomendação Terapêutica para uma Doença Rara, da natureza da DF, cujo Registro da TRE foi concedido pela ANVISA, há muito tempo atrás, com tantos processos judiciais contra o SUS, que contemplaram favoravelmente um número tão grande de brasileiros doentes, deixando tanto outros sem acesso a ela, não deveria ser taxativa na sua recomendação de não inclusão dessas TER no</p>	

RENAME. Se a Lei nº 12.401 definiu que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. Então, as considerações finais para o MS, deveriam vir cercadas “cuidados” outros, porque a Equidade é um dos princípios doutrinários do Sistema Único de Saúde e tem relação direta com os conceitos de igualdade e de justiça. Sabemos que a sustentabilidade do SUS é uma das preocupações de todos os profissionais que acreditam nele, frente aos altos custos dessas terapêuticas. Mas, não é missão da CONITEC avaliar o impacto financeiro das terapias medicamentosas sobre o SUS e sim sua validação ou não do ponto de vista dos resultados terapêuticos. Tendo isso em vista, no nosso parecer, as nossas considerações finais, não poderão vir só com uma negação e ponto final. Mas, no caso da DF uma recomendação positiva para uma incorporação dessa terapêutica, porém para além de fazer um PCDT, sugerir o Registro Nacional de Patologia para DF, onde seria promovido o registro de todos os usuários, antigos e os novos, com prazo pré-estabelecido para reavaliação dos resultados, acreditamos que 3 anos, já permitiria a avaliação da eficácia, efetividade e eficiência dessa terapêutica e um reposicionamento, se a essa recomendação permanece ou passa por um reposicionamento da CONITEC, como feito para Mucopolissacaridose VII. Sem esses medicamentos não poderemos discutir a inclusão de DF no PNTN.

3ª - Sim, Assunto: Consulta Pública da CONITEC nº45 – Alfa-agalsidase e beta- agalsidase como terapia de reposição enzimática pacientes na Doença de Fabry Contribuição Técnica Científica Antecedentes que justificam essa Contribuição Desde 2014, temos uma Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014), na qual o MS se compromete a custear os exames genéticos para confirmação dos diagnósticos das doenças de origem genética (Eixo 1. Assim como, os estudos bioquímicos para todos os Erros Inatos do Metabolismo – EIM. São descritas 500 dessas doenças na literatura, porém só 33 delas têm tratamento, no mundo hoje. Terapia de Reposição Enzimática - TREC único tratamento específico para a Doença de Anderson – Fabry disponível no Brasil é a terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente, com citado no Relatório Recomendação da CONITEC (RRC), página 6. Esta área técnica tem as seguintes considerações a serem feitas, sobre esse RRC: 1º) As três doenças de maior frequência na população mundial, que dispõem de TER no SUS, são elas :
  Doença de Gaucher - Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - Portaria MS/SAS nº 4, de 22 DE JULHO 2017;  Mucopolissacaridose do tipo I - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 12 DE 11 DE ABRIL DE 2018;  Mucopolissacaridose Tipo II ou Síndrome de Hunter- Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 16, DE 24 DE MAIO DE 2018;  Mucopolissacaridose Tipo IV ou Síndrome de Mórquio - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 19, DE 04 DE DEZEMBRO DE 2019;  Mucopolissacaridose tipo VII ou Síndrome de Sly - Protocolo Clínico - PORTARIA SCTIE-MS Nº 26, DE 8 DE AGOSTO DE 2020. Tornou pública a decisão de incorporar a alfavestronidase, condicionado ao monitoramento dos resultados, à reavaliação pela CONITEC após três anos de uso e à elaboração de Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Essas doenças segundo

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>a Resolução CNS nº. 563, de 10 de novembro de 2017, são conceituadas como doenças ultrarraras. Elas são doenças crônicas, debilitantes e que ameaçam a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes. A incidência dessas doenças do lisossomo são menor que 1 caso para cada 100.000 habitantes, na população mundial. São todas doenças genéticas e hereditárias, com padrão de herança autossômico recessivo (um gene deletério advindo do pai + 1 gene deletério da mãe), sendo que a MPII E DF, são doenças ligadas ao cromossoma X, os homens apresentam as formas graves da doença e transmitem para todas as filhas, mas não aos filhos. As mulheres homozigotas (duplo par de genes deletério) terão seus filhos homens doentes.2º) Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014 - “observa-se que entre os princípios dessa política está: a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS) incluindo, no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados. Há que se discutir de forma técnica e objetiva, mas com uma visão abrangente, a incorporação ou não do tratamento específico para estas doenças (genéticas raras). A doença de Fabry é uma destas condições e seu tratamento específico já está disponível no Brasil há cerca de uma década e há atualmente evidências de sua efetividade, ao menos, na cardiopatia (principal causa de morte) * e na dor neuropática (principal causa de redução na qualidade de vida).” * KAMPMANN et al. Effectiveness of agalsidase alfa enzymereplacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years` treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10:125; 2015.3º) No Brasil não temos dados epidemiológicos estatísticos nacionais, pois não nos preocupamos em realizar o registro de patologia, dessas doenças. O REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA, associado a um programa eletrônico de farmacogenômica e a farmacovigilância nos permitiria uma análise de eficiência, eficácia e efetividade terapêutica, no modelo condicionado para Mucopolissacaridose VII e reavaliação dos resultados pela CONITEC. O modelo dos estudos de COORTE (série histórica), para termos uma ferramenta que viabilizaria os estudos sobre os riscos e benefícios de determinada medicação/terapêuticas. Informações que poderão ser obtidas, através da criação de Bancos informatizados com informações específicas sobre medicamentos que poderão não ser obtidas a partir de ensaios clínicos (pesquisa clínica) e ou aqueles de aquisição por via judicial; Avaliação de riscos e benefícios dos medicamentos para doença do lisossomo, cujos doentes tendem a serem excluídos dos ensaios clínicos, como por exemplo, pessoas com Retardo Mental , mulheres grávidas, crianças menores de 7 anos; Composição e avaliação de uma série histórica documentada, sobre os desfechos clínicos e efeitos colaterais indesejados dos medicamentos com registro, para além daqueles resultados, relatados pela Indústria Farmacêutica; Driblar a limitação dos estudos observacionais de uso de medicamentos determinadas pela dificuldade em separar o efeito de uma medicação a partir das características básicas das pessoas e suas subjetividades (tolerância à dor, sofrimento emocional, fatores sociais, ambientais, econômicos e conceito de boa qualidade de vida...); Somar os conhecimentos de FARMACOEPIDEMIOLOGIA, relacionando os desfechos terapêuticos frente aos diferentes estádios de evolução dessas doenças; Validar informações, relacionadas aos desfechos terapêuticos, que possam ser transladadas para o tratamento das doenças mais comuns e frequentes da população geral, particularmente amortizando e prevenindo as prescrições “off label” desses mesmos medicamentos eleitos para receberem registro nacional; Incentivar a busca</p>	

da autonomia nacional, para a produção, comercialização e distribuição futura desses medicamentos órfãos, no Brasil;

• Incomendar pesquisas no futuro, para as agências financiadoras nacionais de pesquisa, para a busca da cura para essas doenças;

• Publicar resultados de modo alcançável para todas as pessoas da sociedade ou profissionais de todas as áreas de atuação humana sejam eles da Saúde ou não, que necessitem dessas informações.

O Registro da Fibrose Cística, uma doença rara, cujo “screening” é realizado no Teste do Pezinho – Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN está publicado no site <http://portalgbefc.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>. Esse relatório contém informações com os dados do seguimento, acompanhamento e resultados terapêuticos, sobre essa patologia, entre 2010 e 2015. A proposta é a cada 5 anos lançar um relatório similar.

4º) A evolução natural da Doença de Anderson – Fabry está muito bem definida na literatura;

• Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade;

• comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves;

• Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave; algumas podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor). Segundo a literatura, cerca de 10% das heterozigotas desenvolve insuficiência renal, o que pode ser explicado pela hipótese de inativação do X*. Segundo essa hipótese, um dos cromossomos X nas mulheres é aleatoriamente inativado nas células, numa tentativa de igualar a expressão de genes ligados ao X nos sexos masculino e feminino; Cerca de 70 a 90% das mulheres heterozigotas, podem ser identificadas através do exame oftalmológico mostrando uma córnea verticillata (Fleischer vortex).

5º) Impacto financeiro: O RRC em pauta deveria levar em conta, no impacto financeiro, sobre quanto custa ao SUS, “atender” os usuários não tratados, adequadamente? Essa doença não é silenciosa, apresenta sinais e sintomas, desde a infância. Os sinais e sintomas são de caráter crônico, repetitivo e limitador da qualidade de vida. Eles fazem com que os doentes busquem, periódica e frequentemente, pela assistência dos serviços de urgência e emergência, ambulatórios, unidades básicas de saúde, falem à escola, ao trabalho... A cada busca dessas pessoas pela assistência médica, inúmeros exames complementares são realizados, eles geralmente, são inconclusivos. Há momentos piores onde essas pessoas são submetidas a internações hospitalares, cujo custo não é dimensionado, mas com certeza eles representam um impacto financeiro significativo, já que a sobrevida dessas pessoas é longa. Os estudos de Economia em Saúde para doenças crônicas, de longa sobrevida, incuráveis, de origem genética ou não, ainda são poucos em nosso meio.

6) O diagnóstico na Triagem Neonatal - O diagnóstico precoce, com uma intervenção terapêutica oportuno-adequada e de qualidade, acompanhada da adesão ao tratamento por parte do doente/família, pode amortizar em muito o custeio em Saúde Pública. No Brasil temos um Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN, desde 2001 (Portaria MS/SAS nº 866 de junho de 2001), que desponta como uma experiência exitosa em Saúde Pública. O PNTN contempla a seleção de casos suspeitos, confirma diagnóstico, promove o tratamento, seguimento das pessoas com EIM durante a vida delas, com uma boa adesão por parte do doente e de suas famílias. As crianças nascidas nas maternidades da área da Saúde Suplementar, cujos pais custeiam o teste do pezinho há suas expensas, a realização do Teste do Pezinho Ampliado – Espectrometria in Tandem (MS/MS), realizam o “screening” para DF dos zero aos trinta dias de

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>vida. Essa metodologia diagnóstica (tecnologia) não é alcançável pelas crianças nascidas nas maternidades do SUS. A DF é uma das doenças possíveis de se fazer o diagnóstico por MS/MS.O “Teste do Pezinho” como é conhecido, por toda população brasileira, não é só um exame no qual se fura o pé de um recém-nascido, ele é o “gatilho” de uma série de ações sequencias, nas quais garantimos acesso aos doentes, com equidade e uma Linha de Cuidados qualificada, para todas as doenças do “pezinho”. As ações de assistência da Saúde, iniciadas entre zero e trinta dias de vida, contemplam a quase a totalidade dos nascidos vivos e as crianças confirmadas como doentes, são seguidas, acompanhadas e tratadas até o final de suas vidas.A inclusão dessa doença no PNTN, fatalmente traria um impacto financeiro significativo, pois as pessoas com Fabry poderão ser tratadas desde o início de suas vidas, antes da manifestação clínica dessa doença.Ferramentas como Aconselhamento Genético, Reprodução Assistida e rastreamento em cascata dos familiares de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com Fabry, mudariam o cenário nacional dessa doença a médio prazo. Acreditamos que esse tipo de relatório de recomendação Terapêutica para uma Doença Rara, da natureza da DF, cujo Registro da TRE foi concedido pela ANVISA, há muito tempo atrás, com tantos processos judiciais contra o SUS, que contemplaram favoravelmente um número tão grande de brasileiros doentes, deixando tanto outros sem acesso a ela, não deveria ser taxativa na sua recomendação de não inclusão dessas TER no RENAME. Se a Lei nº 12.401 definiu que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. Então, as considerações finais para o MS, deveriam vir cercadas “cuidados” outros, porque a Equidade é um dos princípios doutrinários do Sistema Único de Saúde e tem relação direta com os conceitos de igualdade e de justiça. Sabemos que a sustentabilidade do SUS é uma das preocupações de todos os profissionais que acreditam nele, frente aos altos custos dessas terapêuticas. Mas, não é missão da CONITEC avaliar o impacto financeiro das terapias medicamentosas sobre o SUS e sim sua validação ou não do ponto de vista dos resultados terapêuticos. Tendo isso em vista, no nosso parecer, as nossas considerações finais, não poderão vir só com uma negação e ponto final. Mas, no caso da DF uma recomendação positiva para uma incorporação dessa terapêutica, porém para além de fazer um PCDT, sugerir o Registro Nacional de Patologia para DF, onde seria promovido o registro de todos os usuários, antigos e os novos, com prazo pré-estabelecido para reavaliação dos resultados, acreditamos que 3 anos, já permitiria a avaliação da eficácia, efetividade e eficiência dessa terapêutica e um reposicionamento, se a essa recomendação permanece ou passa por um reposicionamento da CONITEC, como feito para Mucopolissacaridose VII.Sem esses medicamentos não poderemos discutir a inclusão de DF no PNTN.</p> <p>4ª - Sim,Assunto: Consulta Pública da CONITEC nº45 – Alfa-agalsidase e beta- agalsidase como terapia de reposição enzimática pacientes na Doença de FabryContribuição Técnica CientíficaAntecedentes que justificam essa Contribuição Desde 2014, temos uma Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014), na qual o MS se compromete a custear os exames genéticos para confirmação dos diagnósticos das doenças de origem genética (Eixo 1. Assim como, os estudos bioquímicos para todos os Erros Inatos do Metabolismo – EIM. São descritas 500 dessas doenças na literatura, porém só 33 delas têm tratamento, no mundo hoje. Terapia de Reposição Enzimática - TREO único</p>	

tratamento específico para a Doença de Anderson – Fabry disponível no Brasil é a terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente, com citado no Relatório Recomendação da CONITEC (RRC), página 6. Esta área técnica tem as seguintes considerações a serem feitas, sobre esse RRC:1º) As três doenças do lisossomos de maior frequência na população mundial, que dispõem de TER no SUS, são elas :
Doença de Gaucher - Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - Portaria MS/SAS nº 4, de 22 DE JULHO 2017;Mucopolissacaridose do tipo I - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 12 DE 11 DE ABRIL DE 2018;Mucopolissacaridose Tipo II ou Síndrome de Hunter- Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 16, DE 24 DE MAIO DE 2018; Mucopolissacaridose Tipo IV ou Síndrome de Mórquio - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 19, DE 04 DE DEZEMBRO DE 2019;Mucopolissacaridose tipo VII ou Síndrome de Sly - Protocolo Clínico - PORTARIA SCTIE-MS Nº 26, DE 8 DE AGOSTO DE 2020. Tornou pública a decisão de incorporar a alfavestronidase, condicionado ao monitoramento dos resultados, à reavaliação pela CONITEC após três anos de uso e à elaboração de Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Essas doenças segundo a Resolução CNS nº. 563, de 10 de novembro de 2017, são conceituadas como doenças ultrarraras. Elas são doenças crônicas, debilitantes e que ameaçam a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes. A incidência dessas doenças do lisossomo são menor que 1 caso para cada 100.000 habitantes, na população mundial. São todas doenças genéticas e hereditárias, com padrão de herança autossômico recessivo (um gene deletério advindo do pai + 1 gene deletério da mãe), sendo que a MPII E DF, são doenças ligadas ao cromossoma X, os homens apresentam as formas graves da doença e transmitem para todas as filhas, mas não aos filhos. As mulheres homozigotas (duplo par de genes deletério) terão seus filhos homens doentes.2º) Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014 - “observa-se que entre os princípios dessa política está: a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS) incluindo, no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados. Há que se discutir de forma técnica e objetiva, mas com uma visão abrangente, a incorporação ou não do tratamento específico para estas doenças (genéticas raras). A doença de Fabry é uma destas condições e seu tratamento específico já está disponível no Brasil há cerca de uma década e há atualmente evidências de sua efetividade, ao menos, na cardiopatia (principal causa de morte) * e na dor neuropática (principal causa de redução na qualidade de vida).” * KAMPMANN et al. Effectiveness of agalsidase alfa enzymereplacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years` treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10:125; 2015.3º) No Brasil não temos dados epidemiológicos estatísticos nacionais, pois não nos preocupamos em realizar o registro de patologia, dessas doenças. O REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA, associado a um programa eletrônico de farmacogenômica e a farmacovigilância nos permitiria uma análise de eficiência, eficácia e efetividade terapêutica, no modelo condicionado para Mucopolissacaridose VII e reavaliação dos resultados pela CONITEC. O modelo dos estudos de COORTE (série histórica), para termos uma ferramenta que viabilizaria os estudos sobre os riscos e benefícios de determinada medicação/terapêuticas. Informações que poderão ser

obtidas, através da criação de bancos informatizados com informações específicas sobre medicamentos que poderão não ser obtidas a partir de ensaios clínicos (pesquisa clínica) e ou aqueles de aquisição por via judicial;

Avaliação de riscos e benefícios dos medicamentos para doença do lisossomo, cujos doentes tendem a serem excluídos dos ensaios clínicos, como por exemplo, pessoas com Retardo Mental, mulheres grávidas, crianças menores de 7 anos;

Composição e avaliação de uma série histórica documentada, sobre os desfechos clínicos e efeitos colaterais indesejados dos medicamentos com registro, para além daqueles resultados, relatados pela Indústria Farmacêutica;

Driblar a limitação dos estudos observacionais de uso de medicamentos determinadas pela dificuldade em separar o efeito de uma medicação a partir das características básicas das pessoas e suas subjetividades (tolerância à dor, sofrimento emocional, fatores sociais, ambientais, econômicos e conceito de boa qualidade de vida...);

Somar os conhecimentos de FARMACOEPIDEMIOLOGIA, relacionando os desfechos terapêuticos frente aos diferentes estádios de evolução dessas doenças;

Validar informações, relacionadas aos desfechos terapêuticos, que possam ser transladadas para o tratamento das doenças mais comuns e frequentes da população geral, particularmente amortizando e prevenindo as prescrições “off label” desses mesmos medicamentos eleitos para receberem registro nacional;

Incentivar a busca da autonomia nacional, para a produção, comercialização e distribuição futura desses medicamentos órfãos, no Brasil;

Incomendar pesquisas no futuro, para as agências financiadoras nacionais de pesquisa, para a busca da cura para essas doenças;

Publicar resultados de modo alcançável para todas as pessoas da sociedade ou profissionais de todas as áreas de atuação humana sejam eles da Saúde ou não, que necessitem dessas informações.

O Registro da Fibrose Cística, uma doença rara, cujo “screening” é realizado no Teste do Pezinho – Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN está publicado no site <http://portalgbefc.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>. Esse relatório contém informações com os dados do seguimento, acompanhamento e resultados terapêuticos, sobre essa patologia, entre 2010 e 2015. A proposta é a cada 5 anos lançar um relatório similar.

4º) A evolução natural da Doença de Anderson – Fabry está muito bem definida na literatura;

Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade;

comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves;

Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave; algumas podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor). Segundo a literatura, cerca de 10% das heterozigotas desenvolve insuficiência renal, o que pode ser explicado pela hipótese de inativação do X*. Segundo essa hipótese, um dos cromossomos X nas mulheres é aleatoriamente inativado nas células, numa tentativa de igualar a expressão de genes ligados ao X nos sexos masculino e feminino; Cerca de 70 a 90% das mulheres heterozigotas, podem ser identificadas através do exame oftalmológico mostrando uma córnea verticillata (Fleischer vortex).

5º) Impacto financeiro: O RRC em pauta deveria levar em conta, no impacto financeiro, sobre quanto custa ao SUS, “atender” os usuários não tratados, adequadamente? Essa doença não é silenciosa, apresenta sinais e sintomas, desde a infância. Os sinais e sintomas são de caráter crônico, repetitivo e limitador da qualidade de vida. Eles fazem com que os doentes busquem, periódica e

frequentemente, pela assistência dos serviços de urgência e emergência, ambulatórios, unidades básicas de saúde, faltam à escola, ao trabalho... A cada busca dessas pessoas pela assistência médica, inúmeros exames complementares são realizados, elesgeralmente, são inconclusivos. Há momentos piores onde essas pessoas são submetidas a internações hospitalares, cujo custo não é dimensionado, mas com certeza eles representam um impacto financeiro significativo, já que a sobrevida dessas pessoas é longa. Os estudos de Economia em Saúde para doenças crônicas, de longa sobrevida, incuráveis, de origem genética ou não, ainda são poucos em nosso meio.6) O diagnóstico na Triagem Neonatal - O diagnóstico precoce, com uma intervenção terapêutica oportuno-adequada e de qualidade, acompanhada da adesão ao tratamento por parte do doente/família, pode amortizar em muito o custeio em Saúde Pública. No Brasil temos um Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN, desde 2001 (Portaria MS/SAS nº 866 de junho de 2001), que desponta como uma experiência exitosa em Saúde Pública. O PNTN contempla a seleção de casos suspeitos, confirma diagnóstico, promove o tratamento, seguimento das pessoas com EIM durante a vida delas, com uma boa adesão por parte do doente e de suas famílias. As crianças nascidas nas maternidades da área da Saúde Suplementar, cujos pais custeiam o teste do pezinho há suas expensas, a realização do Teste do Pezinho Ampliado – Espectometria in Tandem (MS/MS), realizam o “screening” para DF dos zero aos trinta dias de vida. Essa metodologia diagnóstica (tecnologia) não é alcançável pelas crianças nascidas nas maternidades do SUS. A DF é uma das doenças possíveis de se fazer o diagnóstico por MS/MS.O “Teste do Pezinho” como é conhecido, por toda população brasileira, não é só um exame no qual se fura o pé de um recém-nascido, ele é o “gatilho” de uma série de ações sequencias, nas quais garantimos acesso aos doentes, com equidade e uma Linha de Cuidados qualificada, para todas as doenças do “pezinho”. As ações de assistência da Saúde, iniciadas entre zero e trinta dias de vida, contemplam a quase a totalidade dos nascidos vivos e as crianças confirmadas como doentes, são seguidas, acompanhadas e tratadas até o final de suas vidas.A inclusão dessa doença no PNTN, fatalmente traria um impacto financeiro significativo, pois as pessoas com Fabry poderão ser tratadas desde o início de suas vidas, antes da manifestação clínica dessa doença.Ferramentas como Aconselhamento Genético, Reprodução Assistida e rastreamento em cascata dos familiares de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com Fabry, mudariam o cenário nacional dessa doença a médio prazo. Acreditamos que esse tipo de relatório de recomendação Terapêutica para uma Doença Rara, da natureza da DF, cujo Registro da TRE foi concedido pela ANVISA, há muito tempo atrás, com tantos processos judiciais contra o SUS, que contemplaram favoravelmente um número tão grande de brasileiros doentes, deixando tanto outros sem acesso a ela, não deveria ser taxativa na sua recomendação de não inclusão dessas TER no RENAME. Se a Lei nº 12.401 definiu que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. Então, as considerações finais para o MS, deveriam vir cercadas “cuidados” outros, porque a Equidade é um dos princípios doutrinários do Sistema Único de Saúde e tem relação direta com os conceitos de igualdade e de justiça. Sabemos que a sustentabilidade do SUS é uma das preocupações de todos os profissionais que acreditam nele, frente aos altos custos dessas terapêuticas. Mas, não é missão da CONITEC avaliar o impacto financeiro das terapias medicamentosas sobre o SUS e sim sua validação ou não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>do ponto de vista dos resultados terapêuticos. Tendo isso em vista, no nosso parecer, as nossas considerações finais, não poderão vir só com uma negação e ponto final. Mas, no caso da DF uma recomendação positiva para uma incorporação dessa terapêutica, porém para além de fazer um PCDT, sugerir o Registro Nacional de Patologia para DF, onde seria promovido o registro de todos os usuários, antigos e os novos, com prazo pré-estabelecido para reavaliação dos resultados, acreditamos que 3 anos, já permitiria a avaliação da eficácia, efetividade e eficiência dessa terapêutica e um reposicionamento, se a essa recomendação permanece ou passa por um reposicionamento da CONITEC, como feito para Mucopolissacaridose VII. Sem esses medicamentos não poderemos discutir a inclusão de DF no PNTN.</p> <p>5ª - Sim, Assunto: Consulta Pública da CONITEC nº45 – Alfa-agalsidase e beta- agalsidase como terapia de reposição enzimática pacientes na Doença de Fabry Contribuição Técnica Científica Antecedentes que justificam essa Contribuição Desde 2014, temos uma Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014), na qual o MS se compromete a custear os exames genéticos para confirmação dos diagnósticos das doenças de origem genética (Eixo 1. Assim como, os estudos bioquímicos para todos os Erros Inatos do Metabolismo – EIM. São descritas 500 dessas doenças na literatura, porém só 33 delas têm tratamento, no mundo hoje. Terapia de Reposição Enzimática - TREC único tratamento específico para a Doença de Anderson – Fabry disponível no Brasil é a terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente, com citado no Relatório Recomendação da CONITEC (RRC), página 6. Esta área técnica tem as seguintes considerações a serem feitas, sobre esse RRC: 1ª) As três doenças do lisossomo de maior frequência na população mundial, que dispõem de TER no SUS, são elas :</p> <p>• Doença de Gaucher - Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - Portaria MS/SAS nº 4, de 22 DE JULHO 2017;</p> <p>• Mucopolissacaridose do tipo I - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 12 DE 11 DE ABRIL DE 2018;</p> <p>• Mucopolissacaridose Tipo II ou Síndrome de Hunter- Protocolo clínico e diretrizes de tratamento - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 16, DE 24 DE MAIO DE 2018;</p> <p>• Mucopolissacaridose Tipo IV ou Síndrome de Mórquio - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PORTARIA CONJUNTA MS/SCTIE Nº 19, DE 04 DE DEZEMBRO DE 2019;</p> <p>• Mucopolissacaridose tipo VII ou Síndrome de Sly - Protocolo Clínico - PORTARIA SCTIE-MS Nº 26, DE 8 DE AGOSTO DE 2020. Tornou pública a decisão de incorporar a alfavestronidase, condicionado ao monitoramento dos resultados, à reavaliação pela CONITEC após três anos de uso e à elaboração de Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Essas doenças segundo a Resolução CNS nº. 563, de 10 de novembro de 2017, são conceituadas como doenças ultrarraras. Elas são doenças crônicas, debilitantes e que ameaçam a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes. A incidência dessas doenças do lisossomo são menor que 1 caso para cada 100.000 habitantes, na população mundial. São todas doenças genéticas e hereditárias, com padrão de herança autossômico recessivo (um gene deletério advindo do pai + 1 gene deletério da mãe), sendo que a MPII E DF, são doenças ligadas ao cromossoma X, os homens apresentam as formas graves da doença e transmitem para todas as filhas, mas não aos filhos. As mulheres homocigotas (duplo par de genes deletério) terão seus filhos homens doentes. 2ª) Portaria MS/GM nº 199 de janeiro de 2014 - “observa-se que</p>	

entre os princípios dessa política está: a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS) incluindo, no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados. Há que se discutir de forma técnica e objetiva, mas com uma visão abrangente, a incorporação ou não do tratamento específico para estas doenças (genéticas raras). A doença de Fabry é uma destas condições e seu tratamento específico já está disponível no Brasil há cerca de uma década e há atualmente evidências de sua efetividade, ao menos, na cardiopatia (principal causa de morte) * e na dor neuropática (principal causa de redução na qualidade de vida).” * KAMPMANN et al. Effectiveness of agalsidase alfa enzymereplacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years` treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10:125; 2015.3º) No Brasil não temos dados epidemiológicos estatísticos nacionais, pois não nos preocupamos em realizar o registro de patologia, dessas doenças. O REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA, associado a um programa eletrônico de farmacogenômica e a farmacovigilância nos permitiria uma análise de eficiência, eficácia e efetividade terapêutica, no modelo condicionado para Mucopolissacaridose VII e reavaliação dos resultados pela CONITEC. O modelo dos estudos de COORTE (série histórica), para termos uma ferramenta que viabilizaria os estudos sobre os riscos e benefícios de determinada medicação/terapêuticas. Informações que poderão ser obtidas, através da criação de Bancos informatizados com informações específicas sobre medicamentos que poderão não ser obtidas a partir de ensaios clínicos (pesquisa clínica) e ou aqueles de aquisição por via judicial; Avaliação de riscos e benefícios dos medicamentos para doença do lisossomo, cujos doentes tendem a serem excluídos dos ensaios clínicos, como por exemplo, pessoas com Retardo Mental , mulheres grávidas, crianças menores de 7 anos; Composição e avaliação de uma série histórica documentada, sobre os desfechos clínicos e efeitos colaterais indesejados dos medicamentos com registro, para além daqueles resultados, relatados pela Indústria Farmacêutica; Driblar a limitação dos estudos observacionais de uso de medicamentos determinadas pela dificuldade em separar o efeito de uma medicação a partir das características básicas das pessoas e suas subjetividades (tolerância à dor, sofrimento emocional, fatores sociais, ambientais, econômicos e conceito de boa qualidade de vida...); Somar os conhecimentos de FARMACOEPIDEMIOLOGIA, relacionando os desfechos terapêuticos frente aos diferentes estádios de evolução dessas doenças; Validar informações, relacionadas aos desfechos terapêuticos, que possam ser transladadas para o tratamento das doenças mais comuns e frequentes da população geral, particularmente amortizando e prevenindo as prescrições “off label” desses mesmos medicamentos eleitos para receberem registro nacional; Incentivar a busca da autonomia nacional, para a produção, comercialização e distribuição futura desses medicamentos órfãos, no Brasil; Incomendar pesquisas no futuro, para as agências financiadoras nacionais de pesquisa, para a busca da cura para essas doenças; Publicar resultados de modo alcançável para todas as pessoas da sociedade ou profissionais de todas as áreas de atuação humana sejam eles da Saúde ou não, que necessitem dessas informações.O Registro da Fibrose Cística, uma doença rara, cujo “screening” é realizado no Teste do Pezinho – Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN está publicado no site <http://portalgbecf.org.br/relatorios-anuais-rebrafc/>. Esse relatório contém informações com os dados do seguimento, acompanhamento e resultados terapêuticos, sobre essa patologia, entre 2010 e 2015. A

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>proposta é a cada 5 anos lançar um relatório similar. 4º) A evolução natural da Doença de Anderson – Fabry está muito bem definida na literatura; Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade; comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves; Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave; algumas podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor). Segundo a literatura, cerca de 10% das heterozigotas desenvolve insuficiência renal, o que pode ser explicado pela hipótese de inativação do X*. Segundo essa hipótese, um dos cromossomos X nas mulheres é aleatoriamente inativado nas células, numa tentativa de igualar a expressão de genes ligados ao X nos sexos masculino e feminino; Cerca de 70 a 90% das mulheres heterozigotas, podem ser identificadas através do exame oftalmológico mostrando uma córnea verticillata (Fleischer vortex).5º) Impacto financeiro:O RRC em pauta deveria levar em conta, no impacto financeiro, sobre quanto custa ao SUS, “atender” os usuários não tratados, adequadamente? Essa doença não é silenciosa, apresenta sinais e sintomas, desde a infância. Os sinais e sintomas são de caráter crônico, repetitivo e limitador da qualidade de vida. Eles fazem com que os doentes busquem, periódica e frequentemente, pela assistência dos serviços de urgência e emergência, ambulatórios, unidades básicas de saúde, falem à escola, ao trabalho... A cada busca dessas pessoas pela assistência médica, inúmeros exames complementares são realizados, elesgeralmente, são inconclusivos. Há momentos piores onde essas pessoas são submetidas a internações hospitalares, cujo custo não é dimensionado, mas com certeza eles representam um impacto financeiro significativo, já que a sobrevida dessas pessoas é longa. Os estudos de Economia em Saúde para doenças crônicas, de longa sobrevida, incuráveis, de origem genética ou não, ainda são poucos em nosso meio.6) O diagnóstico na Triagem Neonatal - O diagnóstico precoce, com uma intervenção terapêutica oportuno-adequada e de qualidade, acompanhada da adesão ao tratamento por parte do doente/família, pode amortizar em muito o custeio em Saúde Pública. No Brasil temos um Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN, desde 2001 (Portaria MS/SAS nº 866 de junho de 2001), que desponta como uma experiência exitosa em Saúde Pública. O PNTN contempla a seleção de casos suspeitos, confirma diagnóstico, promove o tratamento, seguimento das pessoas com EIM durante a vida delas, com uma boa adesão por parte do doente e de suas famílias. As crianças nascidas nas maternidades da área da Saúde Suplementar, cujos pais custeiam o teste do pezinho há suas expensas, a realização do Teste do Pezinho Ampliado – Espectrometria in Tandem (MS/MS), realizam o “screening” para DF dos zero aos trinta dias de vida. Essa metodologia diagnóstica (tecnologia) não é alcançável pelas crianças nascidas nas maternidades do SUS. A DF é uma das doenças possíveis de se fazer o diagnóstico por MS/MS.O “Teste do Pezinho” como é conhecido, por toda população brasileira, não é só um exame no qual se fura o pé de um recém-nascido, ele é o “gatilho” de uma série de ações sequencias, nas quais garantimos acesso aos doentes, com equidade e uma Linha de Cuidados qualificada, para todas as doenças do “pezinho”. As ações de assistência da Saúde, iniciadas entre zero e trinta dias de vida, contemplam a quase a totalidade dos nascidos vivos e as crianças confirmadas como doentes, são seguidas, acompanhadas e tratadas até o final de suas vidas.A inclusão dessa doença no PNTN, fatalmente traria um impacto financeiro significativo, pois as pessoas com Fabry poderão</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>ser tratadas desde o início de suas vidas, antes da manifestação clínica dessa doença. Ferramentas como Aconselhamento Genético, Reprodução Assistida e rastreamento em cascata dos familiares de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com Fabry, mudariam o cenário nacional dessa doença a médio prazo. Acreditamos que esse tipo de relatório de recomendação Terapêutica para uma Doença Rara, da natureza da DF, cujo Registro da TRE foi concedido pela ANVISA, há muito tempo atrás, com tantos processos judiciais contra o SUS, que contemplaram favoravelmente um número tão grande de brasileiros doentes, deixando tanto outros sem acesso a ela, não deveria ser taxativa na sua recomendação de não inclusão dessas TER no RENAME. Se a Lei nº 12.401 definiu que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. Então, as considerações finais para o MS, deveriam vir cercadas “cuidados” outros, porque a Equidade é um dos princípios doutrinários do Sistema Único de Saúde e tem relação direta com os conceitos de igualdade e de justiça. Sabemos que a sustentabilidade do SUS é uma das preocupações de todos os profissionais que acreditam nele, frente aos altos custos dessas terapêuticas. Mas, não é missão da CONITEC avaliar o impacto financeiro das terapias medicamentosas sobre o SUS e sim sua validação ou não do ponto de vista dos resultados terapêuticos. Tendo isso em vista, no nosso parecer, as nossas considerações finais, não poderão vir só com uma negação e ponto final. Mas, no caso da DF uma recomendação positiva para uma incorporação dessa terapêutica, porém para além de fazer um PCDT, sugerir o Registro Nacional de Patologia para DF, onde seria promovido o registro de todos os usuários, antigos e os novos, com prazo pré-estabelecido para reavaliação dos resultados, acreditamos que 3 anos, já permitiria a avaliação da eficácia, efetividade e eficiência dessa terapêutica e um reposicionamento, se a essa recomendação permanece ou passa por um reposicionamento da CONITEC, como feito para Mucopolissacaridose VII. Sem esses medicamentos não poderemos discutir a inclusão de DF no PNTN.</p>	
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo 2ª - Sim, Acompanhamento de pacientes. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim, Hoje o sus disponibiliza apenas para os sintomas ou quando o paciente ja estiver com sistomaa mais avançados, os custos não seriam mais baratos se tratados antes pous o o valor por exemplo de um paciente em hemodiálise.</p> <p>3ª - Sim, O paciente com certeza se tornará mais honeroso ao sus ,se ja não for só portador da doença ,maa um doente com suas complicações.</p> <p>4ª - Sim,</p> <p>5ª - Não</p>	
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. POR SER DOENÇA RARA E TER OPCOES DE TRATAMENTO PARA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE EVITANDO MAIORES COMPLICAÇÕES CUJOS CUSTOS SAO MAIS ELEVADOS.</p> <p>2ª - Sim, BENEFICIOS DO TRATAMENTO</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
14/09/2020	Paciente	<p>1ª - Discordo. Tenho Doença de Fabry e preciso do medicamento para ter saúde, porém o remédio é de altíssimo custo, aproximadamente R\$60,00/mês no meu caso, algo que 99,9% da população brasileira jamais terá capacidade de pagar. Então só o governo mesmo é quem pode me fornecer o medicamento que necessito para que eu não tenha uma falência renal no futuro.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O tratamento com terapia de reposição enzimática traz melhora de sintomas neurológicos evidente e a longo prazo evita as sequelas cardíaca, renal e neurológica na Doença de Fabry. Os estudos que falam contra a recomendação são de curto prazo em relação à evolução da doença e nesse período era esperado que não mostrassem benefícios. Os trabalhos devem ser a prazo mais longo e a experiência clínica nos mostra isso.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,enho longa experiência com o tratamento de Doença de Fabry e tenho visto altos custos para o governo devido à judiacilização, que além de envolver gastos com advogados, geram pagamento do preço bruto pelas medicações alfa-galactosidase e beta-galactosidase. As empresas estão oferecendo grandes descontos com a medicação, e além disso, com a incorporação, não haveria mais os custos judiciais</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Tratamento eficaz e específico com a alfa- galactosidase e beta- galactosidase</p> <p>2ª - Sim,Tenho experiência com pcte em uso da alfa-galactosidase, melhorando sobremaneira sua Qualidade e expectativa de vida</p> <p>3ª - Sim,Fator meramente político, que dificulta tratamento de pacientes</p> <p>4ª - Sim,Saber primar pelo paciente e bem direcionar o dinheiro para quem é de direito, certamente teria impacto positivo no país. Evitar os desvios e prioridades pessoais</p> <p>5ª - Não</p>	
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Não concordo porque os medicamentos receberam registro da ANVISA, beta-galactosidase em 19/04/2005 e alfa-galactosidase 20/07/2009, existem cerca de 600 pacientes em tratamento no Brasil e será que todos os médicos tratadores de doença de Fabry receitam medicamentos sem eficácia Eos 600 pacientes usam medicamento endovenoso a cada 15 dias mesmo sem ele não ter nenhuma eficácia e não trazer nenhum benefício para ele???</p> <p>2ª - Sim,Acredito que o maior conhecimento sobre a doença de Fabry, sua fisiopatologia, a existência de um bom biomarcador, uma preciosidade entre as doença lisossômicas, pode permitir o conhecimento da progressão da doença e a resposta ao tratamento.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sou enfermeira e acompanho as histórias das famílias há muitos anos. Discordo do parecer da Conitec pois existem muitos pacientes que se beneficiam do medicamento com comprovada melhora dos sinais e sintomas, inclusive as crianças que podem ter a oportunidade de tratar precocemente e mudar a história familiar. Quanto mais cedo puder tratar melhor para qualidade de vida e sobrevida do indivíduo. o impacto do tratamento de reposição enzimática na vida destas pessoas é muito grande.</p> <p>2ª - Sim,Me pareceu que a Conitec não considerou alguns estudos de eficácia que está disponível, onde um estudo de 10 anos nenhum paciente morreu, e tiveram sua função renal preservada e poucas manifestações cardíacas e neurológicas. Ainda vale dizer que ao analisarmos uma população de doença rara não podemos desconsiderar estes estudos e ignorar qualquer estudo que exista, desde que seja sério, uma vez que o volume de indivíduos acometidos é restrito.</p> <p>3ª - Sim,Acredito que as despesas que o governo tem com os processos judiciais são bem maiores do que quando temos processos administrativos. Além disso caso estes pacientes precisem utilizar a rede pública com internações para atendimento dos sintomas específicos da doença, quando não tratados, também levará a um maior impacto orçamentário.</p> <p>4ª - Sim,Sobre o impacto orçamentario, não acredito que sejam diagnosticados 1000 pacientes em um ano, a experiencia mostra que a prevalencia gira em torno de 1,2% dos investigados, e mesmo assim nem todos estarão em momento de tratar, portanto não teriam mil novos pacientes a cada ano.</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Trato de uma família com doença renal crônica terminal (3 falecidos com miocardiopatia/acidente vascular cerebral secundários a Dça de Fabry), 1 transplantado de rim, um menino de 15 anos com dor neuropática severa e incapacitante sem controle com drogas potentes, que melhorou somente com o início da droga (beta-agalsidase) e 3 mulheres com sintomas e controladas com o uso da droga, sendo uma delas já submetida a nefrectomia por complicações. Noto que a experiência clínica é favorável.</p> <p>2ª - Sim,Anexo artigos que auxiliam no porque tratar o tipo de pacientes que atendo no momento</p> <p>3ª - Sim,Quanto custa uma vida???</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Não, eu discordo. A Doença de Fabry é uma doença genética e rara decorrente da diminuição ou ausência da enzima alfa-galactosidase A. O tratamento da mesma se dá através da reposição da enzima ausente desde 2001 em outros países e desde 2005 no Brasil, e diversos artigos científicos e estudos já documentam o benefício associado a mesma, tanto na limpeza do depósito de Gb3 em diversas células (podócito, endotélio vascular), na diminuição do biomarcador da doença (lyso-Gb3), quanto na melhora do quadro clínico do paciente (melhora do quadro de dor, sintomas gastrointestinais, retardo da progressão do comprometimento renal e cardíaco e qualidade de vida). A não incorporação desta terapia acarreta um não reconhecimento de toda literatura já publicada no tema, o que somam quase 20 anos de experiência clínica e científica mundial, além de um comprometimento direto na vida dos pacientes com a doença e seu prognóstico. Hoje a terapia é obtida via processo de judicialização, o que já provoca um impacto orçamentário para o governo. Apesar de ocorrer um incremento orçamentário, os benefícios no caso da incorporação está em: mais pacientes serem beneficiados, menos tempo dispendido na tramitação judicial (o que favoreceria um melhor prognóstico para diversos pacientes) e o direito do cidadão brasileiro assegurado de ter acesso a “tratamento adequado e efetivo para seu problema”.</p> <p>2ª - Sim, A análise da Conitec embasada por apenas dois artigos para cada enzima é bastante limitada. No caso da beta-agalsidase, apesar de serem artigos robustos e que garantiram a aprovação da terapia em outros países, o fato de tratar-se de uma doença rara, exige a consideração de artigos observacionais e de registro (Elliott et al 2019). Além de outros tipos de estudo, estudos mais recentes também deveriam ter sido incorporados na análise, uma vez que os artigos são de 2001 e 2007, ficando praticamente 13 anos atrasados na literatura. Inclusive, um dos desfechos que deveria ter sido considerado é a dosagem de lyso-Gb3, biomarcador amplamente estudado desde 2007 (Aerts et al 2007) e já confirmada sua associação direta a progressão da doença (Rombach et al 2010, Arends et al 2017). Dessa forma, na minha opinião, com base na literatura científica já publicada e mais de 10 anos em contato com a doença de Fabry (desde iniciação científica como biomédica, MBA e doutorado, todos em Doença de Fabry) a análise foi fraca e enviesada.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Por ser uma doença com tratamento de alto custo, o benefício da mesma não é custo-efetivo do ponto de vista da farmacoeconomia. Porém, é inegável o benefício associado ao tratamento, especialmente precoce, dos pacientes com Doença de Fabry, o que favorece uma qualidade de vida digna ao paciente.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Acredito que esta seja uma boa oportunidade e o momento correto para também ser avaliada a recente tecnologia medicamentosa registrada na ANVISA para o tratamento da Doença de Fabry: migalastate. Galafold (migalastate) é uma chaperona farmacológica indicada para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis. É um medicamento de uso oral, tomado dia sim, dia não, sendo muito mais vantajoso e seguro para o paciente do que a terapia de reposição enzimática (TRE). Como não necessita de internação, pré-medicação, pós-medicação e assistência farmacêutica e de enfermagem, tem um custo indireto mínimo, evitando gastos e uso de recursos do Sistema de Saúde. Migalastate não é indicado para uso concomitante com a TRE e não há necessidade de ajuste de dose de acordo com o peso e idade. Também não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. Apresenta ampla distribuição tecidual e não é imunogênico. Pode ser armazenado e transportado em temperatura ambiente, proporcionando facilidade e economia logística para o Sistema de Saúde. Os pacientes com Fabry em tratamento com migalastate podem fazer o uso do medicamento em casa, algo que neste período de pandemia do COVID-19, evita a exposição desnecessária das visitas a Centros Médicos para infusões. A monitorização clínica do tratamento pode ser perfeitamente feita através de vídeo consulta. Galafold (migalastate): 1) Propicia melhora clínica em vários parâmetros em pacientes portadores de Fabry com mutações suscetíveis e fenótipos clássicos. 2) Reduziu significativamente os substratos da doença (como as inclusões de GL-3 dos capilares renais e também o Lyso-Gb3 plasmático) (estudos FACETS e ATTRACT). 3) Estabiliza a função renal em pacientes virgens de TRE (FACETS) e também em pacientes que usam TRE por mais de 12 meses (ATTRACT). 4) O tratamento com migalastate resultou na redução sustentada da massa cardíaca medida pelo índice de massa do ventrículo esquerdo tanto no estudo FACETS como no ATTRACT. 5) Os eventos clínicos associados a Doença de Fabry ao longo de 18 meses foram de 29% com migalastate contra 44% com TRE. 6) Reduziu a gravidade dos sintomas gastrointestinais, principalmente diarreia, desde o início do estudo até o 6º mês (FACETS). 7) Os eventos adversos de migalastate nos ensaios clínicos (FACETS e ATTRACT) foram leves a moderados. Bibliografia: 1_ Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. Genet Med. 2019; 21(9): 1987–1997. 2_ Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase 3 ATTRACT study. J Med Genet. 2017;54(4):288-296. 3_ Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. N Engl J Med. 2016;375(6):545-555. 4_ Schiffmann S, Bichet DG, Jovanovic A, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):68.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Novamente, nos , profissionais da saude, dedicados ao tratamento e seguimento de pacientes do Doença de Fabry enfrentamos as dificuldades na incorporação da tecnologia de tratamento> há 3 medicações aprovadas pela ANVISA para o tratamento. Nenhuma incorporada. Há um numero de pacientes já em tratamento e que irão manter o seu tratamento de forma judicializada. A Nao incorporação prejudica todos os níveis e beneficia apenas advogados, associações, distribuidores e mesmo o laboratório que vende a medicação por um valor 2-3 x mais elevada. Novamente ume decepção e uma falta de avaliação adequada do montante do problema. Doenças raras são sempre motivo de preconceito da CONITEC. lamentável não poder tratar os pacientes com a qualidade que merecem.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. No momento, acompanho 10 pacientes com doença da Fabry, 07 paciente em tratamento com algasidade beta. Na minha experiência pessoal, os paciente reduziram proteinúria, melhoraram significativamente as crises de dor de fabry, melhorando a qualidade de vida e nenhum deles tiveram um evento clínico grave desde o início do tratamento.</p> <p>2ª - Sim,O uso de algasidade beta em 52 pacientes com doença de Fabry, após seguimento de 10 anos, inibiu o aparecimento de eventos adversos sérios nesses pacientes de acordo com Germain D et al. 2015.Kampmann et al. 2015 evidenciou que o tratamento com algasidade alfa evidenciou melhora nos parênmetro de função cardíaca.Hughes et al. 2008 evidenciou que o uso de algasidade alfa diminuiu a massa do ventrículo esquerdo em seguimento de seis meses.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Discordo do parecer preliminar da Conitec pelas seguintes razões principais:1) Quase 20 anos após a primeira aprovação das terapias de reposição enzimática para Doença de Fabry, já existem numerosos estudos de seguimento de pacientes a longo prazo, com evidências robustas dos benefícios da terapia de reposição enzimática nessa condição;2) A terapia de reposição enzimática não deve ser vista como um tratamento definitivo, mas sim como um apoio temporário que estabiliza o paciente e/ou retarda a progressão da doença e permite ao paciente viver mais tempo e com mais qualidade, enquanto novas terapias são desenvolvidas;3) A análise de biomarcadores mais relacionados com a fisiopatologia da doença, como o lisoGb3, (cuja análise já é disponível no Brasil), que não foram incluídos na avaliação da Conitec, poderiam servir como indicadores para o monitoramento da resposta ao tratamento, especialmente em pacientes com o fenótipo clássico;4) Caso o impacto orçamentário seja insuportável, poderia ser explorada uma delimitação ainda maior da população de pacientes alvo do tratamento, incluindo aqueles que mais necessitam, que são os pacientes com o fenótipo clássico que já apresentam (ou que tenham indicações de que virão a apresentar) manifestações da doença em órgãos importantes. Nesses pacientes já se sabe como a doença irá evoluir, e não tornar o tratamento acessível a eles será condená-los a uma morte mais precoce e mais sofrida.</p> <p>2ª - Sim,Embora os estudos randomizados controlados com placebo sejam naturalmente escassos em doenças raras, o fato da terapia de reposição enzimática para Doença de Fabry estar aprovada há quase 20 anos possibilita a reunião de evidências robustas sobre a evolução dos pacientes tratados, que podem ser comprados com séries históricas bem documentadas de pacientes não tratados. Um exemplo desse tipo de análise foi o publicado por Beck et al em 2015 (Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2015: 3; 21-27) no qual uma coorte de pacientes tratados por 5 anos foi pareada com coortes de pacientes não tratados disponíveis na literatura para comparação quanto aos desfechos renal, cardíaco e de morbidade, indicando a efetividade da terapia de reposição enzimática a longo prazo.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Como médico que lida com pacientes com doença de Fabry há quarenta anos, pude testemunhar 2 décadas (1980 a 2000) sem tratamento específico e comparar com as duas décadas nas quais passamos a ter a terapia de reposição enzimática disponível (2000 a 2020). O impacto do tratamento para atenuar a dor excruciante, para estabilizar ou diminuir a progressão da doença renal, para estabilizar as alterações cardíacas e prevenir os acidentes cérebro-vasculares, além de bem documentado na literatura (ver artigo Ramaswami et al, Cardio- Renal Outcomes With Long- Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy: A 10- Year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis. Drug Design, Development and Therapy 2019: 13; 3705-3715, sobre seguimento de 10 anos de desfechos cardíacos e renais), fica evidente para os médicos como eu que lidam com os pacientes com Fabry no dia a dia. No momento em que temos várias terapias de reposição enzimática já incorporadas pela Conitec, penso não ser justo deixar de incluir nessa lista os pacientes com doença de Fabry, que além de experimentar a dor insuportável e os demais componentes desta doença grave e fatal,</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		ficam sem acesso às terapias específicas que poderiam acrescentar qualidade e quantidade às suas vidas.	