



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Nota Técnica N° 21/ 2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: alfadalsidase.

Nomes Comerciais¹: Replagal®.

Medicamento de Referência: Replagal®.

Sumário

| | |
|--|---|
| 1. O que é o alfadalsidase?..... | 2 |
| 2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade? | 2 |
| 3. Como é realizado o diagnóstico da doença de Fabry, e quais os exames necessários?..... | 2 |
| 4. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? | 4 |
| 5. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? | 5 |
| 6. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica? | 5 |
| 7. Como a European Medicines Agency - EMA avalia o Medicamento? | 7 |
| 8. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?..... | 7 |
| 9. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento? | 7 |
| 10. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... | 8 |
| 11. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? | 8 |

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o alfabalsidase?

O alfabalsidase é o Princípio Ativo presente no medicamento com o nome comercial acima exposto. Este medicamento é uma cópia da enzima humana, produzida pela chamada tecnologia de “recombinação do ADN”. É produzida por uma célula que recebeu um gene (ADN) que a torna capaz de produzir a enzima. A enzima de substituição ajuda a degradar a Gb3, deixando esta de se depositar nas células. Sua forma de apresentação é frasco de 1mg/ml contendo 3,5ml. A dose recomendada é de 0,2 mg/kg de peso corporal durante 40 minutos, em semanas alternadas, podendo variar em pacientes com lesões renais.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento da doença de Fabry e está registrado na ANVISA como medicamento para reposição enzimática.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. Como é realizado o diagnóstico da doença de Fabry, e quais os exames necessários?

O diagnóstico da DF pode ser realizado através da história individual e do exame físico, histórico familiar, exames laboratoriais ou através de exame anatomo-patológico.¹

Diagnóstico clínico:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O diagnóstico geralmente pode ser suspeito em homens e mulheres com diminuição da capacidade de concentração urinária, proteinúria ou doença renal de etiologia desconhecida, especialmente quando estiverem associadas a história de dor neuropática, angioqueratoma (lesões cutâneas), dor abdominal e diminuição da sudorese.

O exame oftalmológico e dermatológico feito por especialistas, podem sugerir o diagnóstico.¹

Diagnóstico laboratorial:

O diagnóstico laboratorial da Doença de Fabry em homens pode ser feito através da detecção do nível de atividade da a-GAL A. Resultados abaixo do normal ou muito reduzidos podem ser verificados pela medida da atividade da a-GAL A em leucócitos, plasma e cultura de fibroblastos.¹ Geralmente, níveis abaixo de 20% são considerados diagnósticos e níveis entre 20% e 35% levam à suspeita de DF.²

Nas mulheres, os níveis de atividade da a-GAL A podem variar de normal, abaixo do normal e valor indeterminável. Mehta e colaboradores verificaram a atividade enzimática da a-GAL A no plasma de 152 homens e 119 mulheres, identificando atividade enzimática reduzida em 113, normal em um e indeterminável em 38 homens. Nas mulheres, a atividade enzimática estava reduzida em 62, normal em 56 e indeterminável em uma. Assim sendo, as mulheres portadoras podem necessitar de genotipagem para identificação específica da mutação no gene da a-GAL A.¹

Com muitas mutações descritas e identificadas, a verificação de uma mutação numa nova família requer o sequenciamento completo do gene.¹

A d-Galactosidase A é codificada por um gene housekeeping (GLA, MIM No. 300644) localizado no braço longo do cromossomo X, na região Xq21.33-Xq22 (Desnick, in Scriver, 2001). O gene GLA é composto por 12 kb divididos em sete exons que variam de tamanho entre 92 a 291 pb e seis íntrons que variam de 0,2 à 3,7kb. A tradução do gene origina uma proteína precursora que é processada à glicoproteína funcional de 398 aminoácidos que age como um homodímero.²

Já foram descritas mais de 500 mutações no gene GLA até o momento. Dentre essas, apenas uma (p.D313Y) causa pseudodeficiência e uma (c.1-30G>A) é relacionada com transcrição aumentada. As demais mutações, disponíveis para acesso público no banco de dados HGMD (www.hgmd.cf.ac.uk) são descritas como tendo relação com a doença. Apesar disso, algumas alterações como g.1168G>A (c.-12G>A) e g.1170C>T (c.-10C>T) já foram descritas como não tendo relação com a diminuição da atividade enzimática, sendo consideradas polimorfismos.²

O diagnóstico de DF é feito em geral pelo menos 3 anos (e em alguns casos até 20 anos) depois do aparecimento dos sintomas. Razões para isso incluem a raridade da doença e a diversidade de sintomas não específicos.²

² Pasqualim G. Diagnóstico molecular de Doença de Fabry em amostras de sangue. Universidade Federal do Estado do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2010.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Diagnóstico anatomopatológico e citologia urinária:

A biópsia de pele identifica os depósitos de glicoesfingolipideos sendo um meio de diagnóstico seguro. A biópsia renal mostrará alterações características da Doença de Fabry, porém não é um método de diagnóstico frequentemente utilizado. A citologia urinária é um exame diagnóstico não invasivo, pouco utilizado, ao mesmo tempo em que se mostra importante para a demonstração do envolvimento renal na DF. Contudo, a sensibilidade desse método, ainda é desconhecida.¹

Diagnóstico pré-natal:

Nas famílias com DF, o diagnóstico pré-natal em homens pode ser realizado através do teste de determinação de cariótipo XY e redução da atividade da a-GAL A, nas vilosidades coriônicas (realizado entre nona e décima semana de gravidez), ou em células amnióticas cultivadas, extraídas por amniocentese (realizado na décima-quinta semana de gravidez). Se a mutação familiar é conhecida, mulheres heterozigotas podem ser identificadas antes de nascer.¹

Resumidamente o padrão ouro do diagnóstico da doença de Fabry é²:

| Categoria | Técnica utilizada |
|-----------------------|---|
| Homens | Atividade da α -galactosidase A em leucócitos ou plasma se a análise de leucócitos não for possível |
| | Seqüenciamento do gene <i>GLA</i> e identificação da mutação patogênica ou teste para todas as mutações familiares conhecidas |
| Mulheres | Seqüenciamento de gene <i>GLA</i> e identificação da mutação patogênica ou teste para uma mutação familiar conhecida (medida da atividade enzimática não é confiável) |
| Diagnóstico pré-natal | Seqüenciamento de gene <i>GLA</i> e identificação de uma mutação familiar conhecida |

4. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Consoante o site da ANVISA³, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁴⁵.

5. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Connock *et al.*, 2006 realizaram uma extensa revisão sistemática e concluíram que, apesar da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) trazer benefícios nos pacientes sintomáticos, o grau exato do ganho em saúde é incerto devido a escassez de estudos comparativos, de informações sobre o grau de comprometimento dos pacientes antes do tratamento e de acompanhamento a longo prazo⁶.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado por Schiffmann *et al.*, 2001, avaliou a eficácia e a segurança da alfabgalidase durante seis meses em 26 pacientes do sexo masculino com Doença de Fabry, que apresentavam dor neuronopática e idade superior a 18 anos. Foi demonstrada redução no GL-3 plasmático, mas não no sedimento urinário, em relação ao placebo. Neste mesmo estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas na comparação com o grupo placebo, na citoarquitetura renal vista à biópsia e na função renal, avaliada através da taxa de filtração glomerular estimada através da depuração renal da creatinina e da insulina.

Já a revisão sistemática realizada por El Dib & Pastores, 2010 relata que a significância clínica da diminuição de Gb3 ainda não é clara, pois os estudos não forneceram informações específicas com relação a eventos clínicos ou sobrevida⁷.

Os estudos disponíveis na literatura apresentam grande heterogeneidade clínica e pequeno número de indivíduos avaliados, limitando o poder estatístico para avaliar os desfechos relevantes.

6. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica.

Todavia, o Ministério da Saúde, posiciona-se da seguinte forma a respeito do medicamento em questão:

³ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁴ANVISA. Disponível

em:http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MF_AwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7qaEBAdzjPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDlxVAQAA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁵ANVISA. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.

⁶ Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assess 2006;10(20):1-130

⁷ *El Dib RP, Pastores GM.* Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD006663.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O Ministério da Saúde emitiu um parecer técnico-científico onde informa que os estudos disponíveis na literatura apresentam grande heterogeneidade clínica e pequeno número de indivíduos avaliados, limitando o poder estatístico para avaliar os desfechos relevantes. Algumas variáveis foram analisadas em um único estudo, impossibilitando comparação e dificultando estabelecimento de conclusões sólidas, uma vez que resultados – negativos ou positivos – encontrados por apenas um ensaio podem representar o fenômeno de dispersão da média e não necessariamente modificação no curso natural da doença. Entretanto é válido lembrar que na avaliação de intervenções para doenças raras há dificuldade em obter-se evidências robusta, visto à escassez de pacientes e a heterogeneidade clínica que estes possam vir apresentar.

A resposta à Terapia de Reposição Enzimática parece ser diferente entre subgrupos de pacientes com doença de Fabry, sendo necessário delimitar quais teriam maior benefício, como aqueles com função renal preservada (taxa de filtração glomerular >60 ml/min). Além disso, em pacientes que já apresentaram algum evento clínico (como necessidade de diálise ou transplante renal) ainda não há conhecimento se a TRE poderia prevenir ou retardar a progressão da doença em outros órgãos alvo ainda não acometidos. Não há evidências sobre o tratamento de indivíduos com diagnóstico de Doença de Fabry assintomáticos, visto que os ECRs controlados por placebo os excluíram.

Em síntese, a TRE com alfabgalidase demonstrou redução da gravidade de dor neuronopática, aumento na qualidade de vida relacionada à dor, pequena modificação na massa ventricular esquerda e depuração de GL-3 no plasma e sedimento urinário. Em crianças, houve redução do uso de medicamentos para dor, melhora deste sintoma, depuração do GL-3 no sedimento urinário e plasmático em meninos. As evidências parecem convergir para a ideia de que a TRE é capaz de reduzir a velocidade de progressão da Doença de Fabry, com discretas modificações das alterações prévias existentes. Consideramos não haver evidências que as enzimas recombinantes disponíveis (alfagalsidase e betagalsidase) possam ter eficácia diferente, desde que respeitadas as doses em que foram avaliadas (0,2mg/kg e 1mg/kg, respectivamente). Portanto, os ensaios clínicos até aqui publicados não permitem elucidar todas as questões relativas à eficácia deste tratamento.

Propõe-se a realização de novos estudos que permitam o estabelecimento claro dos benefícios desta intervenção, bem como a identificação de possíveis subgrupos que poderiam se favorecer do mesmo. Além disso, também sugere-se um estudo comparativo de eficácia, segurança e custo-efetividade, em nível nacional, da alfabgalidase, tecnologia alternativa no tratamento específico da doença de Fabry, com a betagalsidase, a fim de esclarecer as possíveis diferenças existentes entre ambas enzimas recombinantes e estabelecer os subgrupos de pacientes que teriam maior benefício.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

7. Como a European Medicines Agency - EMA avalia o Medicamento?

O medicamento alfadalsidase encontra-se registrado em circunstância excepcional⁸ na EMA. Segundo essa Agência, responsável pelo registro de medicamentos específicos em toda a União Europeia, os laboratórios farmacêuticos, quando do registro do medicamento foram:

“(...) incapazes de fornecer dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento para o qual a autorização é solicitada, devido à raridade da condição a que se destina, o limitado conhecimento científico na área em causa, ou considerações éticas envolvidas na coleta desses dados.”

Segundo a EMA, uma das Agências de registro de medicamentos mais respeitadas do mundo, trata-se de medicamento cuja segurança e eficácia ainda não foram cabalmente comprovadas, razão pela qual o fabricante da medicação fica obrigado a monitorar, cuidadosamente, todos os pacientes que fazem uso do fármaco.

Portanto, ainda há dúvidas a respeito da completa segurança e eficácia dessa medicação. Todavia, a mesma foi registrada por se tratar de uma questão específica: raridade da doença e/ou limitado conhecimento científico e/ou considerações éticas envolvidas no caso.

8. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?

O medicamento alfadalsidase não está registrado na *Food and Drug Administration* – orgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos⁹.

9. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foram considerados os países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que recusaram o financiamento público do medicamento alfadalsidase. **Como no caso do Canadá¹⁰, que rejeita a inclusão do medicamento, devido à baixa quantidade de evidências de eficácia, tendo como base desfechos clínicos, além de considerar inaceitável o**

⁸ Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&murl=menus/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, acesso em 26 de setembro de 2011.

⁹ Disponível em http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/C5/34B8ED/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/CE24C1/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=2265&contentSetId=31&title=AGALSIDASE+ALFA&servicesTitle=AGALSIDASE+ALFA&topicId=clinicalApplicationsSection&ubtopicId=therapeuticUsesSection acesso em 03/02/2012

¹⁰ Disponível em: http://cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Replagal_2004Nov24.pdf, acesso em 26 de setembro de 2011.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

elevado custo-efetividade. Esse país analisou a incorporação do alfgalsidase, e NÃO RECOMENDOU a incorporação do mesmo em seu sistema público de saúde.

10. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Durante os estudos, os efeitos mais frequentes foram os causados pela perfusão e não pelo medicamento. As reações consistem principalmente em calafrios, dores de cabeça, náusea, pirexia (febre), rubor facial e fadiga, e raramente são graves. Os pacientes que recebem o alfgalsidase podem desenvolver anticorpos (proteínas produzidas em resposta ao alfgalsidase e que podem afetar o tratamento). Sendo contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto.

11. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Tratamento sintomático

A Doença de Fabry tem sido tratada com medidas paliativas e de suporte para alívio dos sintomas. A dor neuropática é tratada com fenitoína, gabapentina e carbamazepina. Os antiinflamatórios não esteróides, geralmente são ineficazes, e os narcóticos de ação central produzem resultados parciais. A metoclopramida pode ser usada para os sintomas gastrointestinais relacionados com a neuropatia autonômica (57). A profilaxia com anticoagulantes e agentes anti-agregantes plaquetários são importantes em pacientes com história de acidente vascular cerebral isquêmico transitório ou infarto.¹

Como em pacientes com doenças cardíacas ou renais por outras causas, a hipertensão, a dislipidemia e outros fatores de risco devem ser tratados agressivamente. Embora, o efeito de medicamentos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina não tenham sido testado na Doença de Fabry, é aconselhado o seu uso em pacientes com proteinúria ou declínio da função renal.¹

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2)** o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹¹.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) dessa doença está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 1083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012 , onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da dor crônica.¹²

¹¹ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_qm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

¹² Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf>. Acesso em 15/10/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Os medicamentos disponibilizados para o alívio da dor crônica são: **codeína, metadona, morfina e gabapentina** (Grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).

O SUS oferece também medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**) e antiepiléticos (**ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina**), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pontuação nas respectivas CIB.

Para o tratamento dos sintomas gastrointestinais o SUS disponibiliza os medicamentos: **hidróxido de alumínio (comprimido 230mg e 300mg, suspensão 61,5mg/ml)¹³, omeprazol 20mg, ranitidina 150mg, metoclopramida (comprimido 10mg, solução injetável 5mg/ml e solução oral 4mg/ml) e os fitoterápicos alcachofra (*Cynara scolymus L.*) e espinheira-santa (*Maytenus officinalis Mabb.*)²** por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, conforme Portaria 1.555, de 30 de julho de 2013.

Com o intuito de prevenção dos acidentes trombóticos o Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde disponibiliza o medicamento antiagregante plaquetário, como o **ácido acetilsalicílico** e os anticoagulantes **varfarina sódica oral e heparina sódica** por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Para o tratamento da **hipertensão arterial**, o SUS disponibiliza os medicamentos: **furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida (diuréticos) enalapril e captoril (inibidores da enzima conversora de angiotensina, simples), losartana, anlodipino, verapamil propranolol, metoprolol, carvedilol, atenolol, metildopa, amiodarona, propafenona, hidralazina, isossorbida, digoxina e ácido acetilsalicílico** por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema.

Para a doença dislipidemia (CID10: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5, E78.6, E78.8) o SUS oferece tratamento medicamentoso no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013.

¹³ Portaria MS/GM nº 533, de 28 de março de 2012, que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio PORTARIA Nº 200, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013, onde se observa as diretrizes terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.¹⁴

Os medicamentos disponibilizados são: **atorvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, ciprofibrato genfibrosila e ácido nicotínico** (pertencem ao grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).

O SUS também disponibiliza o medicamento hipolipemiante **sinvastatina**, e o fitoterápico **alcachofra (Cynara scolymus L.)**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria 1.555, de 30 de julho de 2013.

Transplante renal

Em 1970, o transplante renal foi proposto como tratamento da doença renal crônica causada pela Doença de Fabry e também como uma tentativa de corrigir o defeito metabólico pela suplementação de enzima a-GAL A através do rim transplantado.¹

A política Nacional de Transplantes de órgãos e tecidos está fundamentada na Legislação (Lei nº 9.434/1997 e Lei nº 10.211/2001), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Estabelece também garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regula toda a rede assistencial através de autorizações e reautorizações de funcionamento de equipes e instituições. Toda a política de transplante está em sintonia com as Leis 8.080/1990 e 8.142/1990, que regem o funcionamento do SUS.

A Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Outras considerações: A doença de Fabry faz parte de um grupo de doenças para as quais não há tratamento para cura. Como essa doença é extremamente rara, os pacientes que estão usando o medicamento, automaticamente, estão fazendo parte do estudo clínico. Portanto, pode-se concluir que o registro de um medicamento órfão não significa que o mesmo seja eficaz e seguro. Essa resposta vai ser obtida empiricamente durante o tratamento de algumas pessoas em diferentes centros e países. Devido à quantidade baixa de estudos realizados não é possível que se analise de forma adequada a eficácia e segurança do medicamento, sendo necessária a pesquisa continuada sobre o uso da terapia de reposição enzimática para doença de Fabry.

Salienta-se que a União, os Estados e os Municípios são os gestores do SUS com responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas

¹⁴ Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dislipidemia_prev_ev_card_pancr_.pdf>. Acesso em 04/03/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

de saúde pública brasileiras, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e eqüidade. Por meio dessas políticas são disponibilizados procedimentos, medicamentos e outros insumos importantes, visando o tratamento e a redução das principais doenças e agravos da população brasileira. **Tais procedimentos, incluindo os medicamentos, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro.** Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada. Porém, acima de qualquer mérito, o Ministério da Saúde visa, sempre, o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam **eficazes e seguros**, ou seja, procedimentos que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição brasileira.

Acrescenta-se que o Ministério da Saúde constituiu, sob a coordenação operacional da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), grupo formado por técnicos (GT) dessa Secretaria, do Departamento de Assistência Farmacêutica/SCTIE, do Departamento de Ciência e Tecnologia/SCTIE e da Comissão para a Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC/SCTIE), para a elaboração de novos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e para a atualização daqueles já existentes. Após elaboração, os Protocolos são submetidos à Consulta Pública para que a comunidade científica, profissionais de saúde, usuários do SUS e demais interessados possam colaborar em sua construção. Após o período da Consulta Pública, publica-se a versão final do Protocolo que terá vigência nacional e servirá como conduta diagnóstica, terapêutica e de acompanhamento da doença em questão no âmbito do SUS.

Cumpre informar que de acordo com CONSULTA PÚBLICA N° 07, de 10 de abril de 2013, o SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE torna público, nos termos do art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto no 4.176, de 28 de março de 2002, na forma dos anexos os textos “Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de Saúde” e “Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS”. Os textos em apreço encontram-se disponíveis nos endereços eletrônicos <http://www.saude.gov.br/consultapublica> e www.saude.gov.br/sas.

Com o desenvolvimento e implementação da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras novos eixos de DR poderão ser criados, à medida que seja verificada sua necessidade, a partir do monitoramento e avaliação pelo Ministério da Saúde, gestores estaduais e municipais.

A Diretriz para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS reconhece a importância dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento/terapêutica, inclusive medicamentoso, de determinada DR e a melhoria da qualidade da atenção prestada aos pacientes com Doenças Raras.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para contemplar o apoio diagnóstico específico na Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras, novos procedimentos foram elencados na Diretriz supracitada e serão incorporados no âmbito do SUS, a depender do parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

Dando prosseguimento à efetiva implementação dessa Política Pública, o Ministério da Saúde – MS, por meio da **Portaria SCTIE/MS nº 5, de 30 de janeiro de 2014**, tornou pública a decisão de incorporar a avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, observando as diretrizes estruturais, organizacionais e operacionais da política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras na rede de atenção à saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ademais, a **PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014** institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.