



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

DEMANDA IMIGLUCERASE/ DOENÇA DE GAUCHER

PROCESSO: 0747649-36.2019.8.07.0016

1. PACIENTE:

1.1. Nome: NST, IPA, LPS e EPS

1.2. Resumo da história clínica:

Consta em relatório médico, as pacientes (autoras) apresentam quadro clínico com diagnóstico de Doença de Gaucher, CID E 75.2, que é uma patologia genética e progressiva, por ser lisossômica de depósito devido ao acúmulo de restos de células envelhecidas. Todas as autoras possuem história de anemia, plaquetopenia, hepatomegalia e queixas de crises de dores ósseas. O Tratamento indicado é a reposição enzimática com urgência com IMIGLUCERASE por tempo indeterminado.

Observação: *Não há descrição no relatório médico ou receita anexada quanto a dose de cada infusão ou a frequência a ser utilizado o medicamento solicitado*, assim como descrição dos índices hematopoiéticos, história de sangramentos, tratamento já utilizado para crises ósseas e maiores detalhamentos exigidos em PCDT da Doença de Gaucher.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: IMIGLUCERASE

2.3. Registro na ANVISA? SIM

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? SIM

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: Alfataliglicerase;
Alfavelaglicerase; Miglustate

2.6. Existe genérico ou similar: NÃO

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*
IMIGLUCERASE	SANOFI- AVENTIS	CEREZYME	400 U PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS ** CAP	R\$ 4.057,52

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

2.8. Fonte de custo da tecnologia:

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1 DOENÇA DE GAUCHER

A doença de Gaucher (DG) é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima lisossômica glucocerebrosidase (também conhecida como beta-glicocerebrosidase). A glicocerebrosidase normalmente hidrolisa o glicocerebrosídeo à glicose e ceramida. Os defeitos genéticos da enzima causam acúmulo do glicocerebrosídeo em macrófagos por fagocitose, formando as células de Gaucher. Nas formas neuropáticas, o acúmulo das células de Gaucher nos espaços perivasculares cerebrais, causa gliose (surgimento de lesões cicatriciais no tecido nervoso). Três formas clínicas da DG são reconhecidas:

- Doença de Gaucher Tipo 1 (não neuropática ou forma crônica não neuropática do adulto) - forma mais frequente da DG. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar graus variados de hepatoesplenomegalia (aumento do volume do fígado e baço), manifestações hematológicas e acometimento ósseo. A sobrevida dos pacientes pode ser semelhante à da população geral.
- Doença de Gaucher Tipo 2 (neuropática aguda ou forma infantil neuropática) - associado com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, ocorrendo usualmente nos dois primeiros anos de vida. Inexiste evidência de eficácia do tratamento específico nesta forma da doença.
- Doença de Gaucher Tipo 3 (neuropática subaguda ou forma juvenil neuropática) - apresenta manifestações clínicas (hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e acometimento ósseo), que se iniciam geralmente na infância e costumam ser mais graves do que as apresentadas pelos pacientes com o tipo 1, além de estarem associadas a disfunção neurológica lentamente progressiva. O óbito ocorre comumente entre a segunda e a quarta décadas de vida.

A DG é uma doença rara, e aproximadamente 95% dos casos são classificados como tipo 1. As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células similares têm sido descritas em muitas outras doenças.

O padrão ouro para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Também pode ser feita a análise do gene GBA1. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene GBA inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos N370S/N370S, N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG; a ausência desses genótipos não exclui o diagnóstico, uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, há 670 pacientes com DG em tratamento no Brasil, sendo que aproximadamente 96% fazem uso de terapia de reposição enzimática e 4% de inibição de síntese de substrato (ISS).

2.9.2 SOBRE O TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é eliminar ou melhorar os sintomas, prevenir complicações irreversíveis e melhorar a saúde e qualidade de vida do paciente como um todo. O tratamento da DG envolve tanto a terapia específica quanto as medidas de suporte.

As medidas de suporte se resumem à realização de aconselhamento genético ao paciente e aos familiares e à realização de acompanhamento médico e laboratorial periódicos a fim de serem identificadas e tratadas, de forma precoce, as complicações associadas, tais como osteoporose, osteonecrose, dores ósseas e acometimento neurológico.

São dois os tratamentos específicos atualmente utilizados: a terapia de reposição enzimática (TRE) e a inibição de síntese de substrato (ISS).

Terapia de reposição enzimática:

A TRE é mais antiga e específica, consistindo na administração endovenosa, duas vezes ao mês, de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta-glicocerebrosidase), que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição enzimática é eficaz apenas no tratamento dos subtipos I e III.

A alfa-glicocerebrosidase, imiglucerase e alfa-galactosidase são enzimas recombinantes utilizadas para a TRE na DG e diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação, porém apresentam eficácia semelhante.

A terapia de reposição enzimática (TRE), independentemente da forma recombinante da enzima a ser utilizada, deve ser feita em pacientes adultos sem doença grave, com a menor dose eficaz (15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias). Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias são realizados nos casos de ausência de resposta após 3-6 meses de tratamento. Lesões irreversíveis presentes já no início do tratamento, como osteonecrose, compressão vertebral e fibrose do fígado e do baço, não poderão ser utilizadas como parâmetros ou desfechos para cálculo das doses de início, de manutenção ou dos reajustes. A utilização de doses iniciais de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária, e devem manter seguimento em Centros de Referência para otimização da dose.

De acordo com as recomendações do Consenso Americano e PCPT da DG, o uso de enzimas de substituição deve ser indicado em crianças sintomáticas (quadro caracterizado por má nutrição, retardo no crescimento, falha no desenvolvimento psicomotor e/ou fadiga) e em adultos com doença sintomática, como plaquetopenia menor que 60 mil e evidência de sangramento recorrente, hemoglobina menor que 8g/dl, fígado de tamanho maior do que 2,5 vezes o normal, baço tamanho maior que 15 vezes o normal, osteoporose sem resposta ao tratamento após 2 anos de terapia com bifosfonatos; sintomas gerais incapacitantes.

Inibição de síntese do substrato:

A inibição de síntese do substrato é forma de tratamento alternativa à terapia de reposição enzimática (TRE). Os medicamentos, nesse caso, agem

reduzindo a produção do açúcar “glicosilceramida”, impedindo assim que a deficiência da enzima lisossômica beta-glicocerebrosidase gere o acúmulo intracelular dessa substância.

São exemplos de medicações que inibem a síntese do substrato o Miglustate e o Emiglustate.

Embora do ponto de vista teórico o miglustate seja potencialmente vantajoso em relação à TRE quanto à penetração na barreira hematoencefálica e no osso, por ser uma molécula menor, não existem evidências suficientes que embasem essas hipóteses ou que suportem o uso concomitante de TRE e ISS, em qualquer das formas da DG.

Outros tratamentos:

- A esplenectomia (retirada do baço) pode ser útil para os pacientes com anemia, leucopenia, trombocitopenia, ou quando o tamanho do baço causa desconforto. Pacientes anêmicos podem necessitar de transfusões de sangue;
- Transplante de medula óssea ou transplante de células-tronco levam à cura definitiva, mas são considerados como último recurso devido a considerável morbidade e mortalidade.

2.9.3 Sobre a Imigluçerase:

A imigluçerase é uma enzima recombinante (beta-glicocerebrosidase) produzida em células de ovário de hamster chinês. A sequência de aminoácidos da proteína difere em um aminoácido em relação à da proteína endógena humana (Arg495Hist). Por ser uma enzima recombinante, pode levar à formação de auto-anticorpo contra a enzima, o que acontece numa taxa de 15,6%.

É um medicamento aprovado pela ANVISA e, segundo a bula, está indicado para utilização como terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Gaucher não neuropática (Tipo 1) ou neuropática crônica (Tipo 3), que apresentam manifestações não neurológicas clinicamente significativas da doença.

2.9.3 Algumas evidências disponíveis:

Inexistem estudos que comparem diretamente as três enzimas recombinantes para tratamento da DG. Em uma revisão da *Cochrane*, Shemesh e colaboradores analisaram as diferentes enzimas recombinantes e concluíram que todas são biossimilares e não inferiores, em segurança e eficácia, em relação aos parâmetros de resposta biológica. A terapia de reposição administrada em 30 a 45 ui/kg de peso corporal a cada 2 a 4 semanas foram tão eficazes quanto a dose de 60/kg.

Elstein e colaboradores realizaram estudo com objetivo de testar a hipótese de que a prevalência de manifestações clínicas graves em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 (GD1), no momento do início do tratamento, mudou desde que a terapia de reposição enzimática da algluçerase/imigluçerase (TRE) foi aprovada nos Estados Unidos (EUA), em 1991. O grupo concluiu que os resultados obtidos confirmam a hipótese de que o fenótipo atual para GD1 no momento do início do tratamento é caracterizado

por uma prevalência **notavelmente mais baixa** de esplenectomia e **menor frequência de complicações ósseas** destrutivas, em relação ao período em que a TRE se tornou disponível comercialmente nos EUA. Isso é particularmente evidente em pacientes pediátricos e adultos com menos de 50 anos de idade. Os pesquisadores chamam atenção para o fato de que até a introdução da terapia de reposição enzimática (ex. imiglucerase), no início dos anos 90, os estudos mostravam adoecimentos geralmente devastadores, com altas taxas de esplenectomias, complicações esqueléticas incapacitantes e mortes prematuras.

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O objetivo do tratamento é a prevenção do desenvolvimento de novas manifestações clínicas (principalmente as irreversíveis) e da piora de lesões preexistentes (reversíveis) e a promoção de uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

2.11. Recomendações da CONITEC:

Foi avaliado pela Conitec e a PORTARIA CONJUNTA Nº 4, DE 22 DE JUNHO DE 2017 do Ministério da Saúde aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher.

O SUS fornece três enzimas por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), de acordo com o PCDT para Doença de Gaucher: alfataglicerose, imiglucerase e alfavaglicerose.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando que as pacientes (autoras) apresentam Doença de Gaucher, conforme descrição em relatório médico, com sintomas associados a doença de base (anemia, plaquetopenia, hepatomegalia e dores ósseas);

Considerando que, de acordo com Consensos Internacionais e com PCDT do Ministério da Saúde, o tratamento com terapia de reposição enzimática é indicado para a doença sintomática;

Considerando que o medicamento Imiglucerase é padronizada no SUS, segundo critérios pré-estabelecidos, como a realização dos primeiros 06 meses de tratamento em Centro de Referência, podendo ser transferido para um local mais próximo da residência do paciente e que apresente as condições mínimas necessárias para realização de infusões e atendimento de intercorrências;

Este NATJUS conclui que a demanda pela medicação Imiglucerase é JUSTIFICADA. Entretanto, é importante informar que os relatórios assinados pelo médico assistente não trazem informações sobre a dose a ser utilizada para infusão em cada paciente, assim como a frequência de administração da droga. Portanto, para a realização dessa nota técnica, consideramos a dose usual descrita em bula: 60U/Kg, a cada 02 semanas.

3.2. Há evidências científicas? Sim

3.3. Referências bibliográficas:

1. NJ, Aggio MC, Pastores GM, et al. *International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):15.*
2. Pastores GM, Hughes DA. *Gaucher Disease. 2000 Jul 27. [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.*
3. Elstein D, Mellgard B, Dinh Q, et al. *Reductions in glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in treatment-naïve and previously treated patients receiving velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease: Data from phase 3 clinical trials. Mol Genet Metab. 2017;122(1-2):113-120.*
4. Baldellou A, Andria G, et al. *Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. Eur J Pediatr. 2004;163(2):67. Epub 2003 Dec 16.*
5. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. PORTARIA CONJUNTA Nº 4, DE 22 DE JUNHO DE 2017 do Ministério da Saúde: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Doenca_de_Gaucher.pdf*
6. Shemesh_E, Deroma_L, Bembi_B, Deegan_P, Hollak_C, Weinreb_NJ, Cox_TM. *Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010324. DOI:10.1002/14651858.CD010324.pub2.*

3.4. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT