

\_título:

# Tratamento de doenças lisossomais

\_ subtítulo:

## Relatório 2018

\_edição:

\_INSA, IP

Autor:

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

\_local / data:

\_Lisboa

\_Janeiro 2020



Instituto **Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge



### Catálogo na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP  
Tratamento de doenças lisossomais: relatório 2018 / Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2020. - 27 p. : i l.

ISBN: 978-989-8794-69-7 (ebook)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2020.

---

**Título:** Tratamento de Doenças Lisossomais: relatório 2018

**Autor:** Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

**Editor:** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

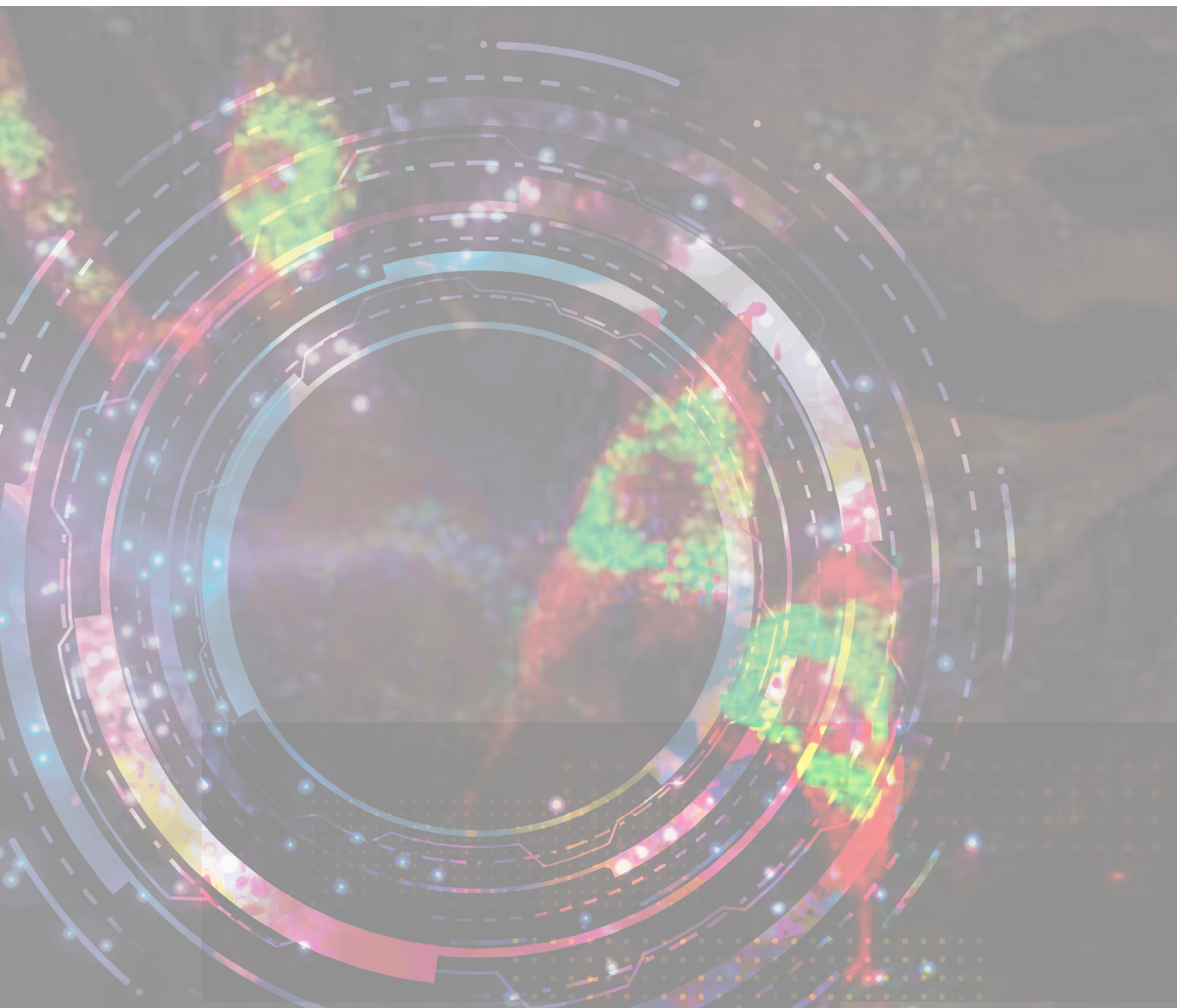
**Coleção:** Relatórios científicos e técnicos

Lisboa, janeiro de 2020

Capa e ficha técnica atualizadas em julho 2022 (alteração no título e autor)

---

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.



→ Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge

\_Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa  
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt

\_titulo:

# Tratamento de doenças lisossomais

\_subtitulo:

## Relatório 2018

\_edição:  
\_INSA, IP

Autor:

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

\_local / data:  
\_Lisboa  
\_Janeiro 2020



De acordo com o estipulado no Despacho n.º 10788/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 168, de 1 de setembro proveniente do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde e respetivo Anexo que altera e republica o Despacho n.º 2545/2013, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro, no n.º 6 : "*o presidente da CCTDLS apresentará, anualmente, ao presidente do INSA, a submeter à minha homologação, um relatório sobre a atividade desenvolvida no ano anterior, bem como o plano de atividades para o ano seguinte.*"

Elisa Leão Teles

Presidente da Comissão Coordenadora  
do Tratamento das Doenças Lisossomais  
de Sobrecarga



## Índice

Siglas, abreviaturas e acrónimos.....	6
CCTDLS: Constituição, Competências e Actividade.....	7
Actividade desenvolvida: Resultados.....	15
Âmbito clínico.....	17
Outras actividades.....	23
Nota final.....	27

## Siglas, abreviaturas e acrónimos

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde  
ARS – Administração Regional de Saúde  
AUE – Autorização de Utilização Especial  
bid – 2X dia, do latim *bis in die*  
CA – Conselho de Administração  
CCTDLS – Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga  
CHLC – Centro Hospitalar de Lisboa Central  
CHLN – Centro Hospitalar de Lisboa Norte  
CHP – Centro Hospitalar do Porto  
CR – Centro de Referência  
CHSJ – Centro Hospitalar de S. João  
CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
CP – Centro de Tratamento de Proximidade  
Dç – Doença  
DGS – Direção-Geral da Saúde  
DHM – Doenças Hereditárias do Metabolismo  
DLS – Doenças Lisossomais de Sobrecarga  
DR – Diário da República  
EMA – Agência Europeia do Medicamento  
EU – União Europeia  
FBR – Doença de Fabry  
GAU – Doença de Gaucher  
HSOG – Hospital Senhora da Oliveira Guimarães  
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.  
INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.  
IV – Via Intravenosa  
LAL – Deficiência de lipase ácida lisossomal  
MPS – Mucopolissacaridose  
NPC – Doença de Nieman Pick tipo C  
PO – *Per os*, via oral  
POM – Doença de Pompe  
qd – 1X dia, do latim *quaque die*  
qid – X dia, do latim *quater in die*  
tid – 3X dia, do latim *ter in die*

# CCTDLS: Constituição, Competências e Actividade

Com a identificação, aprovação e o reconhecimento de Centros de Referência, é determinada nova constituição da CCTDLS e normas de seu funcionamento, definidos pelo despacho n.º 10788/2016 publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 168, de 1 de Setembro de 2016 que propõe alterações ao Despacho n.º 2545/2013, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 33, de 15 de Fevereiro, retificado pela Declaração de Retificação n.º 255/2013, publicada no Diário da República, 2.ª série, n.º 41, de 27 de Fevereiro, que continuaram a reger esta CCTDLS no ano de 2018.



## Constituição da CCTDLS

Conforme já referido o despacho n.º 10788/2016 publicado no Diário da República, 2.º série, n.º 168, de 1 de Setembro de 2016, proveniente do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, adaptou a constituição e funcionamento da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS) ao enquadramento legal previsto na Portaria n.º 194/2014, de 30 de Setembro, alterada pela Portaria n.º 195/2016, de 19 de julho, referente ao processo de identificação, aprovação e reconhecimento dos Centros de Referência Nacionais. Este despacho também alterou e republicou o Despacho n.º 2545/2013, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 33, de 15 de Fevereiro.

Desde então a CCTDLS é constituída por 10 membros:

- Um profissional de saúde da área de genética designado pelo INSA;
- Um médico especialista no diagnóstico e tratamento das DLS designado por cada um dos centros de referência na área das DHM e DLS existentes;
- Um profissional de saúde designado pela Administração Central do Sistema de Saúde I.P. (ACSS,I.P.);
- Um profissional de saúde da área designado pela Direcção Geral da Saúde;
- Um profissional de saúde designado pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I. P.).

Constituição da CCTDLS	
Carla Pereira	Direção Geral da Saúde
Anabela Oliveira	Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
Elisa Leão Teles	Centro Hospitalar S. João, E.P.E.
Esmeralda Martins	Centro Hospitalar do Porto, E.P.E
João Paulo Cruz*/ Hélder Duarte	ACSS, I.P.
Jorge Rodrigues	INFARMED, I.P.
Olga Azevedo	Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E.P.E
Sandra Alves	INSA, I.P.
Sílvia Sequeira	Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E
Tabita Maia	Centro Hospitalar Universitário Coimbra, E.P.E.

\* Substituição de representante da ACSS,I.P.

É ainda determinado que a CCTDLS será "presidida por um dos médicos dos centros de referência, eleito entre os seus membros".

Durante o ano de 2018 o profissional de saúde previamente designado pela Administração Central do Sistema de Saúde I.P. (ACSS,I.P.), Dr João Paulo Cruz, foi substituído, por motivos profissionais, em maio de 2018, pelo Dr Hélder Duarte, que apresentou declaração pública de interesses e declaração de confidencialidade, devidamente assinada, como todos os outros membros o tinham feito.

Elisa Leão Teles, representante do CR de DHM do Centro Hospitalar de S. João, Porto, manteve-se como presidente da Comissão para o triénio 2016-2019 e Sandra Alves, representante do INSA na CCTDLS, por sua disponibilidade, continuou a secretariar as reuniões, com preparação das respectivas actas. O apoio de secretariado, continuou assegurado por Ana Paula Alves, secretária da Direcção do INSA, Porto, com a organização da logística das reuniões (envio da convocatória, agenda e dispensas de serviço) e de envio dos ofícios e pareceres emitidos pela Comissão.

Os documentos da CCTDLS bem como os processos dos doentes, são arquivados pelo secretariado no Arquivo da Comissão localizado no INSA, no Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira, no Porto.

Todos os membros da CCTDLS, "exercem as suas funções a título gratuito, tendo direito à afectação de tempo específico para a realização

dos trabalhos, pelos respectivos locais de origem a quem compete o pagamento das respectivas ajudas de custo" (Despacho 10788/2016).

## Competências da CCTDLS

Conforme referido em relatório prévio relativo ao ano 2017, o despacho n.º 10788/2016 e anexo republicado, determinam as competências da CCTDLS, que foram assumidas:

- 1 – Confirmar o diagnóstico das doenças lisossomais de sobrecarga sempre que surja um novo caso ou seja proposto um tratamento;
- 2 – Estabelecer os parâmetros que, segundo critérios rigorosos, permitam esperar vantagens reais com a administração do tratamento referido na alínea anterior, criando, para o efeito, um protocolo adequado;
- 3 – Acompanhar e controlar o tratamento referido na alínea a), estabelecendo, para cada caso, a dose mínima eficaz;
- 4 – Proceder, no âmbito das suas funções, a um levantamento do número de doentes existentes ao nível nacional, bem como do grau e do tipo de lesões neles registados.

Está ainda determinado no mesmo despacho (anexo republicado), nos n.ºs 7 e 8:

- 7 – A CCTDLS, assegura a monitorização e avaliação do tratamento das doenças lisossomais de sobrecarga através da criação e manutenção de um Registo Nacional de Doentes destas patologias e desenvolvimento de um estudo coorte."

8 – O apoio logístico e técnico necessário ao funcionamento dos trabalhos e prossecução das atribuições da CCTDLS são providenciados pelo INSA".

Doenças Raras 2015-2020, aprovado pelo Despacho n.º 2129-B/2015, publicado no Diário da República, 2ª série, n.º 41, de 27 de fevereiro.

Esclarece ainda o mesmo documento:

17 – Para efeitos da monitorização e avaliação referida no n.º 7, a CCTDLS deve articular-se com o INFARMED, I.P., no âmbito das suas atribuições em matéria de monitorização de utilização e efectividade das tecnologias de saúde, designadamente no âmbito do Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde.

18 – O registo referido no n.º 7, deve enquadrar-se nos registos nacionais de doenças raras previstos na Estratégia Integrada para as

## DLS com terapias disponíveis

No ano de 2018 não houve disponibilização de novas terapias a nível nacional, tendo-se mantido sobreponível o quadro de patologias lisossomais com terapias disponíveis aprovadas pelo INFARMED, bem como o de outras patologias lisossomais cujas terapias ainda estão em fase de avaliação a nível nacional, após aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

DLS com terapêutica disponível em 2018 e aprovada pelo INFARMED

Patologia	Empresa farmacêutica	Substituição enzimática	Privação de substrato	Chaperona	Dose Recomendada	Via e Frequência Administração
GAU	Sanofi/Genzyme	Imiglucerase			15- 60U/kg*	IV, 15 -15 d **
	Actelion		Miglustato#		100mg	PO, tid
	Accord		Miglustato#		100mg	PO, tid
FBR	Shire	Velaglucerase alfa			15-60U/kg*	IV, 15-15 d
	Sanofi/Genzyme	Agalsidase beta			1mg/ kg	IV, 15 - 15 d
	Shire	Agalsidase alfa			0,2mg/kg	IV, 15 - 15 d
MPS I	Amicus			Migalastato#	123mg	PO,1 caps/dias alternados**
	Sanofi/Genzyme	Laronidase			100U/kg	IV, 8 - 8 d
	Shire	Idursulfase			0,5 mg/kg	IV, 8 – 8 d
MPS VI	Biomarin	Galsulfase			1 mg/kg	IV, 8 – 8 d
NPC	Actelion		Miglustato		200 mg	PO, tid***
POM	Sanofi/Genzyme	Alglucosidase-alfa			20mg/kg	IV, 15 -15

\* Dependente da indicação clínica; \*\* Frequência ajustável com a indicação clínica; \*\*\* Dependente de superfície corporal;

# Utilização no adulto

Os fármacos citados foram aprovados em Portugal pelo INFARMED como fármacos de acesso restrito/dispensa hospitalar exclusiva, utilizados em doenças de sobrecarga lisossomal. A imiglucerase, a velaglucerase alfa, a agalsidase beta, a agalsidase alfa, o miglustato e o migalastato, são passíveis de terapia domiciliária.

A aprovação da nova abordagem terapêutica oral, para a doença de Fabry, já no final de 2017, com a introdução de migalastato, uma chaperona indicada para o tratamento dessa patologia em doentes acima dos 16 anos de idade e com mutações susceptíveis, só veio a ter tradução na prescrição terapêutica durante este ano de 2018.

### DLS com terapias aprovadas pela EMA e em avaliação pelo INFARMED em 2018

Durante o ano de 2018 algumas terapias destinadas a DLS, aprovadas pela EMA nos últimos anos e em avaliação pelo INFARMED, mantiveram a sua utilização dependente de AUE (autorização de utilização especial); de notar

o longo tempo de avaliação no INFARMED, de alguns desses fármacos, em uso no nosso país como elosulfase alfa, sebelipase alfa e eliglustato. Como anteriormente referido o elevado custo destas terapias, em situação de não inclusão em contrato-programa, condicionam uma enorme sobrecarga orçamental hospitalar e o desequilíbrio financeiro correspondente dos Centros de Referência, podendo contribuir para uma resposta mais demorada ao doente.

### Procedimento: circuito dos pedidos e pareceres

Os pedidos para discussão em reunião da CCTDLS, devem ser apresentados pelos representantes dos Centros de Referência e de acordo com a normas já anteriormente definidas: devem ser indicados pelo respectivo CR até 4 dias antes da reunião da Comissão. Se provenientes de centros de proximidade, estes devem enviar as respectivas propostas para o CR com antecedência de uma semana antes deste prazo para avaliação e finalização de reque-

DLS – Terapia farmacológica em avaliação pelo INFARMED durante 2017.

Patologia	Empresa farmacêutica	Substituição enzimática	Privação de substrato	Chaperone	Dose Recomendada	Via e Frequência Administração
MPS tipo IVA	Biomarin	Elosulfase alfa		–	2mg/ kg	IV, 8 - 8 d
Deficiência de lipase ácida lisossomal	Alexion	Sebelipase alfa		–	1mg/kg	IV, 15 - 15 d
Dç de Gaucher	Sanofi Genzyme		Eliglustato	–	84mg	PO, bid *

\* Eliglustato: A dose oral recomendada é de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em metabolizadores intermédios (MI) e metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6. A dose recomendada é de 84 mg de eliglustato uma vez por dia, em metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6.

rimento no CR. O requerimento a apresentar à CCTDLS, deve ser assinado pelo médico assistente, pelo respectivo Director de Serviço, pelo Director Clínico do Centro Afiliado, quando adequado, pelo Coordenador do Centro de Referência e pelo Director Clínico do Centro Hospitalar do CR. Deve estar acompanhado de relatório clínico, do formulário de registo de dados de base específico da patologia, devidamente preenchido e com exames anexos. Este processo será apresentado pelo representante do respectivo CR em sede de CCTDLS. Após discussão o parecer final é assinado por dois membros clínicos da CCTDLS e dirigido ao Director Clínico do CR, com conhecimento do Médico Assistente, do Centro Afiliado (quando aplicável), da ACSS e INFARMED.

Desde Maio de 2018 e de acordo com as orientações de segurança e de privacidade de dados os processos a enviar à CCTDLS devem estar identificados apenas com o código atribuído em cada Centro de Referência.

## Âmbito da actividade desenvolvida

A actividade desenvolvida abrangeu diferentes campos de acordo com plano previsto para 2018:

### 1 – Resposta ao Clínico/ Utente

Avaliação de pedidos: confirmação de diagnóstico e grau de envolvimento

Reavaliação de critérios para início e manutenção de terapias

Processos de monitorização apresentados: avaliação/informação

Desenvolvimento de informação para os doentes

### 2 – Plataforma de monitorização de efectividade de terapias DLS: colaboração com INFARMED

Concluir avaliação de parâmetros da plataforma de monitorização de terapias DLS

Uniformização de monitorização clínica e bioquímica: identificação de laboratórios públicos nacionais, com capacidade de doseamento de biomarcadores propostos e que assumam resposta em tempo útil.

### 3 – Colaboração com entidades Centrais: DGS, ACSS, INSA

### 4 – Registo Nacional de DLS - dependente de estrutura externa à Comissão. Avaliação de coortes populacionais

### 5 – Criação página da CCTDLS no site do INSA – dependente de estrutura externa à Comissão

A CCTDLS pode contar com o apoio do Gabinete Jurídico e Comissão de Ética do INSA, para avaliação e elaboração de pareceres sobre assuntos perante os quais a CCTDLS considerou oportuno ter cabal esclarecimento. De

referir que na segunda reunião de 2018, ocorrida no início de Março, a CCTDLS foi informada pelo Senhor Presidente do INSA, da orientação superior relativamente ao desenvolvimento imediato da plataforma de monitorização de efectividade das terapias DLS, com adequação do planeamento de actividade.

# Actividade desenvolvida: Resultados



## Reuniões oficiais da CCTDLS

No ano de 2018, ocorreram 10 reuniões da CCTDLS, nas datas abaixo discriminadas, tendo sido elaboradas actas de todas as reuniões. As agendas e actas das reuniões encontram-se arquivadas, após aprovadas e assinadas. As reuniões decorreram sempre em instalações do INSA, alternadamente em Lisboa e no Porto, com uma duração média de cerca de 5-6 horas, ou por videoconferência com presença dividida dos membros entre as mesmas instalações de Lisboa e Porto.

Para além das reuniões presenciais, muitos processos de âmbito clínico, organizativo e colaborativo, foram sendo trabalhados individualmente, com comunicação do grupo através de correio electrónico, com enorme dispêndio de tempo não incluído/reconhecido em horário de trabalho. Sempre que convocada Elisa Leão Teles participou em reuniões com entidades centrais em representação da CCTDLS.

Reuniões oficiais da CCTDLS de Janeiro a Dezembro de 2018.

Reunião	Data	Nº Casos Discutidos
Nº 1/18	04/01/2018	8+3*+0**
Nº 2/18	01/03/2018	0
Nº 3/18	19/03/2018	0
Nº 4/18	06/04/2018	0
Nº 5/18	23/04/2018	0
Nº 6/18	07/06/2018	10+0*+0**
Nº 7/18	12/07/2018	2 +0*+8**
Nº 8/18	23/08/2018	7+1*+5**
Nº 9/18	15/10/2018	5 +0+ 2**
Nº 10/18	26/11/2018	10+1*+14**
		42+5*+ 29**

\* casos clínicos problema discutidos \*\* monitorização

## I. Actividade de âmbito clínico

### Análise e emissão de pareceres sobre os pedidos de tratamento:

Durante o período acima referido e nas reuniões apontadas, foram apresentados 47 processos de doentes, com emissão de 40 pareceres **positivos** (19 relativos a pedidos de início de terapias, 12 para ajuste de doses, 8 para mudança de fármaco, 1 relativo a transferência de hospital); **1 caso problema com pedido de início de terapia teve após discussão uma decisão geral negativa**, por não confirmação de indicação terapêutica (não tendo havido emissão formal de parecer), 4 doentes com casos problema adicionais; 1 doente com possível transferência de hospital, não confirmada; 1 caso de suspensão de terapêutica. Nos quadros seguintes são apresentados em resumo os pareceres emitidos no ano 2018. Para além destes processos foram efectuada monitorização de 29 doentes com Doença de Fabry, como adiante se refere.

Dos 8 casos de alteração de terapêutica aprovada em D. Fabry, 3 doentes transitaram de agalsidase alfa para agalsidase beta, 4 de agalsidase alfa para migalastato e 1 doente alterou de agalsidase beta para agalsidase alfa. Não restaram processos pendentes de avaliação, que tivessem sido apresentados até à última reunião que ocorreu a 26 de novembro de 2018. O tempo de resposta oficial a cada pedido após a sua apresentação em sede de reunião, foi em média inferior a 1 mês, dependendo do teor do pedido, decisões e envio correcto e completo dos elementos clínicos e laboratoriais necessá-

CCTDLS – Pareceres emitidos de Janeiro a Dezembro de 2018.

Patologia	GAU	FBR	MPSI	MPSII	MPSVI	POMP	NPC	LAL	Total
Pareceres Favoráveis									
Início de Tratamento	3	10	1	1	1	1	2	–	19
Ajuste de Dose	3	1	–	2	3	3	–	–	12
Alteração de Fármaco	–	8	–	–	–	–	–	–	8
Transferência de Hospital	–	–	1	–	–	–	–	–	1
Total	6	20	1	3	4	4	2	–	40

rios à decisão. Notar que por motivos já referidos nas reuniões de Março a Maio não foram discutidos novos doentes. Na rara situação em que foi apresentado pedido urgente de início de terapia, face a apresentação clínica justificativa, a CCTDLS estabeleceu discussão imediata, por meio informático, com decisão em tempo adequado desde a recepção do processo.

### Monitorização de evolução clínica

Durante o ano 2018, para além dos processos avaliados em reunião de Comissão para início e ajuste de terapêuticas, continuaram a ser analisados processos de evolução clínica de doentes. Mantendo o objectivo do ano anterior, foi apresentada até ao final de 2018, a revisão de 29 doentes com Doença de Fabry, 1 do CHUSJoão e 28 orientados no Centro de Referência do HSOG, dos quais 22 com variante cardíaca, associada à mutação F113L, e 7 com apresentação clássica, com genótipos diversos, o que permitiu uma visão mais global dos fenótipos clínicos, sua correlação, evolução e resposta à terapêutica, permitindo aliás uma decisão mais consensual na aprovação

final dos critérios de terapêutica específica na doença de Fabry.

De referir que a discussão conjunta dos processos de monitorização enviados para a CCTDLS no final de 2017, conforme referido em relatório anterior, não foi possível ocorrer como planeado, dado no início do ano de 2018 ter sido proposto superiormente à CCTDLS pontos prioritários de actividade, com alteração franca do agendamento usual. Mais tarde passou-se, de acordo ainda com orientação superior, a avaliar o grupo de maior número de doentes, isto é, com doença de Fabry. Conforme já referido foram ainda avaliados, no ano de 2018, 12 processos em pedidos de ajuste terapêutico e 8 casos de alteração de terapêutica que naturalmente referem todo o processo de evolução e monitorização.

Dando ainda continuidade a nota referida em relatório de 2017, relativamente à Doença de Gaucher e utilização de terapia oral com miglustato, a Comissão não recebeu qualquer notificação relativa a alteração da substância em utilização, concretamente no tocante à mudança de produto original (miglustato) para produto genérico,

conforme pedido apresentado em ofício e enviado às Comissões de Farmácia de todos os Hospitais. Pretendendo-se instituir plano de monitorização adequado (reiniciar monitorização trimestral) e vigilância de uso alternativo, relativamente a eficácia e segurança era nesse ofício solicitado imediata informação da CCTDLS previamente à mudança da substância que estivesse a ser utilizada. Como referido não houve qualquer notificação à CCTDLS neste campo.

### Doentes em tratamento no território continental

No final do ano de 2018 encontram-se em tratamento, no território continental, o total de 276 doentes com diferentes patologias lisossomais de sobrecarga.

Nos quadros seguintes, apresentam-se dados de síntese, organizados por patologia, com referência ainda ao número de doentes em tratamento por hospital, no continente. De realçar que dada a variabilidade de números durante o ano, com a aprovação de novos pedidos e interrupção de terapia, são apresentados os dados relativos a Dezembro de 2018.

Relativamente aos dados de 2017, constata-se um aumento do número de doentes em tratamento: mais 21 doentes do que no final de 2017 (19 novos doentes e 2 em uso compassivo pós ensaio clínico). Este aumento ocorre essencialmente à custa de doentes com Doença de Fabry (10 doentes), com discreta elevação nas outras patologias (Doença de Gaucher: 3 doentes,

### Doentes DLS em tratamento em Portugal – Dezembro 2018

Patologia	Ano 2018
Doença de Gaucher	91
Doença de Fabry	106
Mucopolissacaridose tipo I (Doença de Hurler/Sheie)	9
Mucopolissacaridose tipo II (Doença de Hunter)	9
Mucopolissacaridose tipo IV A (Doença de Morquio)	3
Mucopolissacaridose tipo VI (Doença de Maroteaux-Lamy)	13
Mucopolissacaridose tipo VII (Doença de Sly)	2
Niemann-Pick tipo C	10
Glicogenose tipo II (Doença de Pompe)	31
Deficiência de Lipase ácida Lisossomal	2
Total	276

MPS: 1 doente, MPSII: 1 doente e MPS VI: 1 doente, Doença de Niemann Pick tipo C: 2 doentes, Doença de Pompe: 1 doente. Também 2 doentes com MPS VII iniciaram terapêutica em uso compassivo após ensaio clínico, como acima indicado.

Os dados que aqui são apresentados resultaram do cruzamento de informação registada no arquivo, presente no relatório de 2017, nas actas de reuniões da CCTDLS de 2018 e confirmados pelos centros de referência.

Doentes DLS em tratamento e respectivas terapias – Dezembro 2018.

Patologia	Nº de doentes	Tipo de tratamento	Nº de doentes
Dç de Gaucher	91	Imiglucerase	76
		Miglustato* (Actelion/Acccord)	2/0
		Velaglucerase alfa	12
		Eliglustato**	1**
Dç de Fabry	106	Agalsidase alfa	65
		Agalsidase beta	29
		Migalastato	12
MPS tipo I	9	Laronidase	9
MPS tipo II	9	Idursulfase	9
MPS tipo VI	13	Galsulfase	13
Dç de Niemann-Pick tipo C	10	Miglustato (Actelion)	10
Dç de Pompe	31	Alglucosidase-alfa	31
AUE: MPS tipo IVA	3	Elosulfase alfa**	3
Deficiência de LAL	2	Sebelipase alfa***	2*
MPS VII	2	Vestronidase alfa**	2**

\* Utilização no adulto; \*\* Uso compassivo pós-ensaio clínico \*\*\* uso AUE

Doentes DLS em tratamento por hospital.

	Fabry	Gaucher	Pompe	MPS I	MPS II	MPS IVA	MPS VI	MPS VII	NPC	LALD	Total Parcial	Total por CR
CR-CHLC	5	4	3	3	2	1**	1	-	2	-	21	21
CP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CR-CHUC	2	13	4	3	-	1**	3	-	1	-	27	37
CP	4	3	3	-	-	-	-	-	-	-	13	-
CR-CHULN	15	28	8	1	2	1**	1	-	1	1*	58	72
CP	5	7	2	-	-	-	-	-	-	-	14	-
CR-CHUP	1	9	2	1	3	-	2	2**	3	-	23	25
CP	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-
CR-CHUSJ	13	14	3	-	1	-	5	-	2	-	38	42
CP	-	2	1	-	-	-	1	-	-	-	4	-
CR-HSOG	58	2	1	1	-	-	-	-	1	1*	64	79
CP	3	8	4	-	-	-	-	-	-	-	15	-
Total	106	91	31	9	9	3**	13	2**	10	2*		276

CP : centro proximidade \* fármaco com AUE; \*\* fármaco em uso compassivo pós ensaio clínico

## Definição de critérios de início e suspensão de terapias

Dando continuidade a trabalho iniciado no ano anterior e de acordo com ponto 12 do Despacho n.º 10788/2016, que foca a atenção nos parâmetros de evidência clínica e de relação positiva custo-benefício, bem como na salvaguarda do princípio ético de equidade, e na apreciação ética da relação entre o bem individual e o bem geral, devidamente inseridos na realidade nacional, a CCTDLS procurou de acordo com conhecimento actual, a definição de critérios de início e suspensão de terapêutica para cada patologia (gerais e específicos).

Tendo anteriormente sido elaborados critérios gerais, foi centrado trabalho na elaboração de critérios específicos para cada patologia, tendo-se iniciado pela abordagem da patologia com maior número de doentes diagnosticados e tratados actualmente no nosso país, nas suas diferentes variantes: a Doença de Fabry. O documento aprovado pela CCTDLS, foi inicialmente apresentado pela Dra. Olga Azevedo do Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, que seguindo a metodologia aprovada em consenso em sede da Comissão, elaborou documento inicial que foi avaliado e discutido por todos os membros da CCTDLS e finalmente aprovado, ficando disponível em página da Comissão no site do INSA:

[www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/doencas-lisossomais-de-sobrecarga/](http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/doencas-lisossomais-de-sobrecarga/)

## Avaliação e elaboração de protocolos de avaliação e seguimento das diferentes patologias de acordo com regras de anonimização

Foram revistos e adequados formulários existentes, quer para primeiro registo de dados do doente quer para registo da monitorização anual, de acordo com novas regras de anonimização e novo plano de monitorização aprovado.

## Desenvolvimento de informação para o doente

A CCTDLS, continuou o trabalho iniciado em 2017, visando a implementação de informação dirigida e a capacitação do indivíduo e família, sobre as diferentes patologias e respectivos tratamentos farmacológicos e outros, disponíveis no país, registando os seus riscos e benefícios. Esta informação deve ser fornecida ao doente/família antes de início de terapêutica específica. Pretende-se que a informação do doente, para além de melhorar o conhecimento relativamente à doença e seu impacto, possa permitir uma maior capacidade de decisão e responsabilização pessoal e dos cuidadores, e promover uma avaliação e contribuição da sua experiência pessoal mais atenta e mais informativa. Está actualmente concluída a informação dirigida a cada patologia lisossomal com tratamento disponível no país, com o objectivo de ficar acessível aos profissionais e população na página do INSA, área da CCTDLS.

## Plataforma de monitorização de terapias do INFARMED

O despacho n.º 10788/2016, de 1 de Setembro de 2016, refere no n.º 17: "- Para efeitos da monitorização e avaliação referida no n.º 7, a CCTDLS deve articular-se com o INFARMED, I.P., no âmbito das suas atribuições em matéria de monitorização de utilização e efectividade das tecnologias de saúde, designadamente no âmbito do Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde".

Foi iniciada na CCTDLS em 2017 a avaliação dos campos da plataforma relativamente à Doença de Gaucher, tendo o ano de 2018, de acordo com orientações de prioridade indicadas superiormente, ficado marcado pelo intenso trabalho desenvolvido conjuntamente pelos membros da CCTDLS para concretização desta plataforma, sendo englobadas todas as patologias com terapias disponíveis, de modo a que possa ser gerada a evidência necessária à avaliação da efectividade das mesmas. Em Maio de 2018 o trabalho da CCTDLS estava concluído, tendo sido definidos igualmente os planos de monitorização por patologia (periodicidade e parâmetros) estando-se a aguardar a sua disponibilização pelo INFARMED, que estará dependente da interligação de várias plataformas informáticas centrais, a cargo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS).

Ainda no campo do INFARMED, relativamente aos fármacos em utilização por AUE, de notar que em diferentes reuniões tem sido levantada a questão quanto ao tempo de avaliação

de novos fármacos, já aprovados pela EMA, e já atrás referidos, que continuam sem parecer final no nosso país após vários anos de evolução do processo, o que constitui um problema a ultrapassar.

## Uniformização de monitorização bioquímica

Pretendendo a CCTDLS estabelecer formalmente a indicação de realização dos controlos de biomarcadores incluídos nas monitorizações das terapias de DLS apenas em laboratórios nacionais públicos, certificados para essa área, procurou identificar e confirmar junto dos mesmos a disponibilidade para a realização desses exames.

Face aos problemas de resposta em tempo útil que ao longo dos anos têm sido presentes, foi solicitado a estes laboratórios a confirmação de exames efectuados, preço e tempo de resposta. Os dois laboratórios reconhecidos – Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, INSA e Unidade de Bioquímica Genética do Centro de Genética Médica Jacinto Magalhães, afirmaram a sua capacidade de realização e de resposta em tempo considerado adequado (variando de 8 a 10 dias). Esta é também uma vertente a ser devidamente verificada.

---

## Outras actividades da CCTDLS

---

### Contrato programa DLS e rede de referência

Com o conhecimento da proposta de Programa de Tratamento a doentes portadores de Doenças Lisossomais de Sobrecarga proveniente da ACSS para 2018, tinha-se já iniciado no final de 2017 a discussão desse documento, tendo sido enviados para a ACSS pela presidente desta Comissão, e de acordo com opinião do representante da ACSS na CCTDLS, todos os comentários dos representantes dos CR, motivados quer pelo não reconhecimento do custo atribuído por doente, quer ainda pela não apresentação de uma rede de referência estabelecida e devidamente aprovada por todos os intervenientes. Durante todo o ano de 2018 não foi apresentada essa rede de referência, apesar de insistentemente ter sido solicitado em reunião ao representante da ACSS na CCTDLS, que sempre informou estar a ser discutida em sede própria. Até ao final do ano não foi esclarecida qual a base de trabalho para a definição de tal rede, nem apresentada a rede final de referência.

### Registo Nacional de Doenças Raras

O Registo Nacional de Doenças Raras está previsto na Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020. Esta Estratégia Interministerial para as Doenças Raras (EIDR) tem a participação da, DGS, INSA, Infarmed e outros intervenientes relevantes como as Associações de Doentes. A organização do Registo Nacional de DLS, de acordo com o determinado na alínea 18 do despacho n.º 10788/2016, deve enquadrar-se neste registo nacional de doenças raras. A DGS informou que em Junho de 2017 enviou, após pedido do SEAS, proposta de lei e portaria para regulamentar o registo nacional das doenças raras, da qual se desconhece o resultado final. Neste âmbito não ocorreu nova intervenção da CCTDLS neste processo, que não está sob sua acção directa, apesar de várias vezes terem sido pedidas informações, no seio da CCTDLS, relativas ao desenvolvimento deste processo, que se estará a preparar de acordo com registo europeu pelas entidades centrais.

Foi também solicitada colaboração de trabalho relacionado com processo de Cartão de Pessoa de Doença Rara e códigos ORPHA: como ainda são escassos os códigos ORPHA em que a informação/nome da patologia está em português, foi solicitado apoio dos membros da CCTDLS para tradução e para a verificação da lista de códigos, o que foi concretizado.

### **Criação do Registo Nacional de DLS: apoio do INSA**

O Despacho n.º 2545/2013, de 7 de Fevereiro, alterado e republicado pelo Despacho n.º 10788/2016, de 25 de Agosto, prevê que a CCTDLS, monitorize e avalie o tratamento das DLS através da criação e manutenção de um "Registo Nacional de Doentes Portadores destas patologias (RNDPDL)", estando este na dependência do INSA. Este é um objectivo importante que não conheceu contudo novos desenvolvimentos, não estando dependente da acção directa da CCTDLS.

A comissão teve também conhecimento, que no seguimento de diversas reuniões realizadas no INSA em 2017/2018 no âmbito da Criação do Registo Nacional para as Doenças Raras pela Estratégia Integrada para as Doenças Raras, ficou decidido considerar as Doenças Lisossomais de Sobrecarga como um grupo de doenças piloto aquando da criação desse registo.

### **Visibilidade da Comissão: criação de micro site no âmbito do INSA**

Como já referido no relatório de 2017, foi considerado de grande importância a criação de um local informático no âmbito do INSA, que permitisse a visibilidade da informação da CCTDLS. Contando com o apoio do Conselho Directivo do INSA, no ano de 2018, foi possível iniciar este processo que virá facilitar acesso e partilha da informação relativa à CCTDLS no tocante a constituição, contactos, proce-

dimentos, protocolos, formulários, folhetos informativos, critérios de terapêutica específica, agendamento de reuniões e outros.

### **Actualização do circuito dos pedidos e pareceres de acordo com as novas recomendações**

Reavaliado circuito e procedimento para aceitação e análise dos pedidos apresentados pelos diversos Centros de Referência, assegurando o cumprimento de orientações prévias relativos ao Centro de Referência/ Centro de Tratamento de Proximidade, e posterior emissão de parecer.

### **Arquivo de documentação da informação de doentes, em papel, localizado no INSA**

O Arquivo de documentos em papel, relativos a toda a informação dos doentes com terapias para DLS, reunido desde a primeira Comissão na década de noventa, encontra-se localizado no INSA, Porto, sendo mantido de acordo com parecer favorável do Gabinete Jurídico e da Comissão de Ética do INSA, a seu tempo interpellados (relatório 2017).

Com as novas disposições relativas a protecção de dados individuais, medidas de maior segurança de transmissão de dados tiveram de ser implementadas, quer na recepção quer na emissão de informação da CCTDLS, com adequada protecção da privacidade dos doentes. Foi acordado implementação de código proveniente de cada centro de referencia até que a disponibili-

zação da plataforma do INFARMED seja concretizada, assumindo então a regras de anonimização gerais adoptadas centralmente no país.

## Revisão final do Regulamento de Funcionamento da CCTDLS

Já no final do ano, após obtenção de parecer jurídico anteriormente solicitado, foi retomada avaliação do Regulamento de Funcionamento da CCTDLS, elaborado pela Comissão anterior, e que se encontra em adequação às condições da nova CCTDLS, de acordo com o Despacho n.º 10788/2016, sendo então de novo enviado texto final a todos os membros para aprovação posterior. Em Novembro de 2018, a Dra Tabita Magalhães Maia, do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E.P.E., foi, por proposta da presidente, nomeada vice-presidente, com boa aceitação dos restantes membros.



---

## Nota final

---

Ao terminar mais um relatório de actividade da CCTDLS é importante focar em súpula o trabalho desenvolvido ao longo de 2018: foi sem dúvida um ano de intenso trabalho conjunto de todos os membros da Comissão, com empenho nas diferentes vertentes, naturalmente com especial relevo para o âmbito clínico.

A concretização da plataforma de monitorização da efectividade dos tratamentos das DLS constituiu um marco muito importante do trabalho desenvolvido por esta equipa, contudo muitos outros aspectos, a nível de estruturas centrais, têm de ser concertados para que a sua disponibilização seja real. A obrigatoriedade de introdução de informação relativa a cada doente, permitirá um trabalho mais continuado por parte da CCTDLS, em transparência e maior produtividade.

Por não ter havido evolução do ponto de vista prático, temos ainda de manter os comentários já expressos no relatório de 2017 relativamente à necessidade de conhecimento da realidade nacional, com a criação e implementação do registo previsto no campo das DLS, sua interligação com o Registo Nacional de Doenças Raras, e de forma centralizada a sua ligação a rede europeia, possibilitando a necessária avaliação epidemiológica que permita um conhecimento essencial a decisões e estratégias a curto e a longo prazo, como já foi referido anteriormente (relatório CCTDLS 2017).

De novo e procurando a melhor resposta aos doentes, pensamos ser relevante apontar questões que têm sido abordadas em seio da CCTDLS, mas sem informação de evolução a curto prazo, referindo concretamente a adopção de medidas que possam alargar a qualidade de vida do doente, a sua inserção familiar, escolar e profissional, referindo concretamente a implementação do tratamento domiciliário.





\_Comissão Coordenadora do  
Diagnóstico e Tratamento de Doenças Liosossomais

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Departamento de Genética Humana

Av Padre Cruz, 1649-016 | Lisboa | Portugal

Tel: 217 519 200

E-mail: [dgh@insa.min-saude.pt](mailto:dgh@insa.min-saude.pt)

Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira

Rua Alexandre Herculano, nº 321 4000-055 | Porto | Portugal

Tel: 223 401 100

E-mail: [infoporto@insa.min-saude.pt](mailto:infoporto@insa.min-saude.pt)

[www.insa.min-saude.pt](http://www.insa.min-saude.pt)