

# Nota Técnica 69589

Data de conclusão: 24/03/2022 16:07:36

## Paciente

---

**Idade:** 50 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Anta Gorda/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Lajeado

## Tecnologia 69589

---

**CID:** E75.2 - Outras esfingolipidoses

**Diagnóstico:** Outras esfingolipidoses

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico e laudo de exame genético.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** CLORIDRATO DE MIGALASTATE

**Via de administração:** VO

**Posologia:** migalastate 123 mg, tomar 1 cápsula em dias alternados, duas horas após a última refeição da noite, uso contínuo por período indeterminado.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE MIGALASTATE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** o SUS disponibiliza aos pacientes com DF tratamentos para amenizar os sintomas e complicações decorrentes da doença, como medicamentos para dor, para sintomas gastrointestinais e suporte para alteração do estilo de vida, além de tratamento paliativo em casos mais avançados da doença, como hemodiálise e transplante renal em pacientes com insuficiência renal (4).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE MIGALASTATE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 46.173,39

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE MIGALASTATE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE MIGALASTATE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O mecanismo de ação do migalastate é baseado na ligação seletiva e reversível a determinadas formas mutantes da  $\alpha$ Gal-A, proporcionando estabilização no retículo endoplasmático e transporte adequado para os lisossomos. Uma vez nos lisossomos, o migalastate se dissocia do receptor, restaurando a atividade correta da enzima, o que conduz ao catabolismo de GB-3 e evita seu acúmulo intracelular. O migalastate se liga a apenas parte das formas mutantes de  $\alpha$ Gal-A. Dessa forma, migalastate é indicado somente a pacientes com DF e com mutações suscetíveis (5). Recentemente a CONITEC avaliou o uso do migalastate em pacientes com DF (5). Foi realizada ampla revisão da literatura e as evidências clínicas são oriundas dos ensaios clínicos randomizados FACETS (6-8) (duplo-cego, comparado com placebo, duração de 6 meses) e ATTRACT (9-11) (aberto, comparado com terapias de reposição enzimática, duração de 18 meses).

O objetivo primário do estudo FACETS foi comparar o efeito do migalastate com aquele do placebo em relação a acúmulo intracelular de globotriaosilceramida (GB-3) no tecido renal, avaliado histologicamente, após 6 meses de tratamento. Em comparação com placebo, migalastate se mostrou superior para os desfechos a) diarreia, em análise considerando diferença clínica minimamente significativa (qualidade moderada); b) GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada (qualidade alta) e c) nível de globotriaosilceramida no plasma (Lyso-GB3) (qualidade alta). Ausência de diferença estatística foi observada para a) qualidade de vida (qualidade baixa); b) dor (qualidade baixa); c) GB-3 renal (qualidade moderada); d) função renal (qualidade baixa) e f) função cardíaca (qualidade moderada). Portanto, os resultados deste estudo demonstraram que os principais desfechos da DF (qualidade de vida, eventos renais e cardiovasculares) não parecem ser impactados pelo uso do migalastate em relação ao placebo.

O estudo com as terapias de reposição enzimática foi de comparabilidade, usando uma abordagem alternativa uma vez que não foi possível conduzir análise de não-inferioridade. A análise de comparabilidade foi atingida para o desfecho primário taxa de filtração glomerular (qualidade alta). Os outros parâmetros não foram alvo de análise de comparabilidade e devem ser interpretados com cautela. Em relação a eventos cardíacos, cerebrovasculares e renais, foram observados casos em 10/34 (29%) pacientes do grupo migalastate e em 8/18 (44%) do grupo TRE ( $P=0,36$ ), porém, a qualidade deste desfecho foi considerada baixa devido ao alto risco de viés e à imprecisão. Não foram observadas mortes nos estudos e a segurança do migalastate se apresentou adequada.

Por fim, a CONITEC concluiu que o ensaio clínico comparado com placebo mostrou superioridade do migalastate para dois desfechos de menor importância (GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada e Lyso-GB3 plasmático) e um desfecho sintomático classificado como importante (diarreia). Outras diferenças estatísticas não foram observadas. Complicações clínicas decorrentes da doença não foram alvo do estudo e

nenhuma morte foi observada. O estudo comparado com terapias de reposição enzimática mostrou comparabilidade para o desfecho primário (taxa de filtração glomerular). Os desfechos secundários não foram alvo de análise de comparabilidade. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a complicações clínicas e não foram observadas mortes.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** melhora de desfechos substitutos, sem evidência de impacto em desfechos clínicos mais relevantes.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE MIGALASTATE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência científica disponível demonstra que o uso de migalastate em pacientes com DF leva a melhora de desfechos substitutos com benefícios clínicos limitados e incertezas do real impacto desta tecnologia no curso clínico da DF.

Além disso, as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário são bastante elevados. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**

1. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C et al. Fabry Disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J of Clin Invest.* 2004; 34:236-42.
2. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Fabry Disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metabol.* 2007; 30:184-192.
3. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry Disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38 (11): 750-60.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde.

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos, Relatório nº 632. Junho de 2021. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210708\\_Relatorio\\_632\\_Final\\_Migalastate\\_Fabry\\_P42.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210708_Relatorio_632_Final_Migalastate_Fabry_P42.pdf)

5. Multicare Pharmaceuticas Ltda. Galafold. Bula profissional. 2020
6. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545–55.
7. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, 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):1–7.
8. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, 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):1987–97.
9. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54(4):288–96.
10. Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *Clin Exp Nephrol [Internet]*. 2020;24(2):157–66.
11. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab [Internet]*. 2020;131(1–2):219–28.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de doença de Fabry, diagnóstico realizado por quadro clínico característico, história familiar positiva e teste genético confirmatório, este último revelando heterozigose para mutação genética sensível à ação de migalastate, o que caracteriza estado de portador. Ainda é referido no laudo de exame genético que o nível do biomarcador liso-Gb3 está dentro dos níveis normais (1,3

ng/mL, valor normal até 1,8 ng/mL). A parte autora não apresenta neste momento acometimento cardiológico, renal ou em sistema nervoso central (todos avaliados por exames complementares).

A doença de Fabry (DF) é uma doença genética, de caráter hereditário, ligada ao cromossomo X, provocada pela deficiência ou a ausência da enzima alfa-galactosidase ( $\alpha$ -Gal A) no organismo de seus portadores. É a segunda mais frequente doença de depósito lisossômico, atingindo de 1:17.000 a 1:117:000 homens nas populações caucasianas, contudo essa prevalência pode estar subestimada visto a dificuldade de realizar o diagnóstico. A deficiência enzimática interfere na capacidade de decomposição de uma substância adiposa específica, denominada globotriaosilceramida (Gb3) (1-3).

A DF é crônica, progressiva, com manifestações clínicas que podem iniciar desde a infância. Seu curso clínico produz na idade adulta lesões em rins, coração e/ou sistema nervoso. A doença renal em estágio terminal é uma complicação frequente, com incidência reportada na literatura variando entre 32 a 100% para homens com 55 anos ou mais. Em pacientes adultos ocorre envolvimento cardíaco em até 80% e cerebrovascular em até 25% dos pacientes. Outras manifestações clínicas são dores neuropáticas, teleangiectasias (dilatação e proliferação de vasos capilares) e angioceratomas (tumores benignos provocados pela ectasia dos vasos sanguíneos da derme) (1-3).

Como a DF é multissistêmica, requer manejo abrangente. Até o início dos anos 2000 o tratamento da DF era inteiramente sintomático e focado no manejo das complicações advindas da doença, englobando desde o uso de medicamentos para sintomas, como as dores de origem neuropática, ou procedimentos como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio final. O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF, apenas foi disponibilizado no início deste século na forma da terapia de reposição enzimática (TRE). Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no Brasil. Apesar de estudos indicarem que as enzimas recombinantes atuam nos órgãos e sistemas mais afetados pela DF, seus efeitos sobre desfechos clinicamente relevantes, como redução da dor, função cardíaca e renal, qualidade de vida, redução ou interrupção da progressão da doença são limitados.