

Nota Técnica 97029

Data de conclusão: 23/09/2022 18:57:12

Paciente

Idade: 3 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Leopoldo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 97029

CID: E75.2 - Outras esfingolipidoses

Diagnóstico: Outras esfingolipidoses

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MIGLUSTATE

Via de administração: VO

Posologia: miglustate 100mg, 1 comprimido pela manhã e 1 comprimido a noite

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MIGLUSTATE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis tratamentos para suporte sintomático das manifestações clínicas, como infecções recorrentes de vias aéreas (antibióticos), crises convulsivas (anticonvulsivantes) e cataplexia (anticonvulsivantes e antidepressivos).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MIGLUSTATE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MIGLUSTATE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MIGLUSTATE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Miglustate inibe de maneira competitiva e reversível a glicosilceramida sintetase, que catalisa a formação de glicosfingolipídeos [\(2\)](#).

O estudo conduzido por Patterson e colaboradores, único ensaio clínico randomizado encontrado na revisão de literatura para avaliação de eficácia, randomizou, na razão de 2:1, pacientes com diagnóstico de NPC, que receberam 200 mg de Miglustat três vezes ao dia ou terapia padrão (que incluía medicamentos sintomáticos, fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional). O desfecho primário do estudo foi a velocidade do movimento sacádico ocular, tendo em vista sua correlação com progressão da doença, trata-se de um desfecho substituto. Adicionalmente, avaliou-se a capacidade de deglutição, acuidade auditiva, capacidade ambulatorial e cognição. No total, quarenta e um pacientes foram arrolados no estudo. Não houve redução significativa da velocidade do olhar de sacada (redução média de -0,518 e intervalo de confiança no nível 95% [IC95%] -1,125 a 0,089; P= 0,091). Embora a capacidade de deambulação dos dois grupos (tratamento com miglustat e controle) tenha sido diferente quando no ingresso do estudo (índice ambulatorial no grupo miglustat 2,4 e 0,9 no grupo controle), demonstrou-se uma redução que favorece o grupo intervenção -0,715 (IC95% -1,43 a 0,007; P= 0,05) [\(5\)](#). Quanto a melhora no mini exame do estado mental (MEEM), pacientes tratados com miglustate apresentaram uma melhora com incremento mediano de 1,2 pontos enquanto que os pacientes do grupo controle apresentaram uma piora de -0,3 (P = 0,165), no entanto sem significância estatística. Entre os eventos adversos mais comuns estão os sintomas gastrointestinais (diarreia em até 85% dos pacientes), trombocitopenia (54%), perda de peso, cefaléia, tontura, tremores e câibras [\(5\)](#).

Quanto à avaliação de sobrevida, Freihuber e colaboradores (2017) avaliaram dados de pacientes com NPC e manifestações neurológicas diagnosticados entre 1990 e 2013 na França, em um total de 26 pacientes, por meio de estudo observacional retrospectivo. No grupo tratado (n=10) com miglustate a duração média de terapia foi de 29 meses. Apesar do tratamento com miglustate, todos os pacientes apresentaram perdas de aquisições psicomotoras e ou sintomas neurológicos adicionais. Ao fim do seguimento, três dos 10 pacientes tratados estavam vivos, a sobrevida mediana foi de 5,45 anos (n=7). No grupo de pacientes não tratados, a sobrevida mediana foi de 4,42 anos (n=11). Não foi observada diferença significativa na sobrevida entre os grupos (Hazard ratio [HR] de 0,57; IC95% 0,22 a 1,49; P=0,25) [\(6\)](#).

A tabela acima foi elaborada de acordo com a prescrição juntada aos autos e em consulta à tabela CMED em setembro de 2022.

Em parecer apresentado pela CONITEC [\(4\)](#), em seu relatório técnico nº 511, a custo efetividade da tecnologia foi analisada. No que tange aos custos, sob a perspectiva do SUS e em horizonte de tempo de 12 meses, os custos da terapia paliativa e da terapia paliativa em associação ao miglustate foram estimados a partir de base de dados governamental. Em respeito ao desfecho clínico foi estimada a taxa de melhora de pelo menos dois pontos no mini-exame do estado mental. Tendo em vista a efetividade incremental de 0,36 de se atingir o desfecho e custo adicional de R\$ 165.283,20, a razão de custo efetividade incremental de R\$

459.120,00 para se obter melhora em 2 pontos no MEEM. Análise de impacto orçamentário, em 5 anos, foi estimado em 172 milhões de reais, para tratamento de 100 pacientes com a condição.

Entre as agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, o miglustate foi avaliado pelo comitê consultivo de avaliação de tecnologias em saúde do governo australiano (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC), que concluiu que a razão de custo-efetividade incremental do medicamento não foi aceitável e que a eficácia clínica é incerta em relação à terapia padrão paliativa (controle), sem associação do aumento de sobrevida (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução das manifestações neurológicas apresentadas no curso da doença, sem ganho incremental de sobrevida.

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

Conclusão

Tecnologia: MIGLUSTATE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A NPC é uma doença genética rara e grave. Atualmente, não há cura para a patologia. Embora o miglustate apresente potencial para retardar manifestações neurológicas, as evidências disponíveis acerca da sua eficácia ainda são frágeis e de baixa qualidade, com avaliação de desfechos primários de baixa relevância clínica (melhora na redução da velocidade de movimentos oculares sacádicos e melhora no mini-exame do estado mental), sem ganhos incrementais de sobrevida nos pacientes que receberam o tratamento. Ademais, trata-se de tecnologia onerosa, que traria alto impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Overview of Niemann-Pick disease - UpToDate \[Internet\]. \[citado 6 de setembro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-niemann-pick-disease?search=niemann%20pick&source=search_result&selectedTitle=1~49&u sage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-niemann-pick-disease?search=niemann%20pick&source=search_result&selectedTitle=1~49&u sage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-niemann-pick-disease?search=niemann%20pick&source=search_result&selectedTitle=1~49&u sage_type=default&display_rank=1)

2. [Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de NiemannPick Tipo C. \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/diretrizbrasileira_doencaniemannpicktipo-c.pdf\]\(https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/diretrizbrasileira_doencaniemannpicktipo-c.pdf\)](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/diretrizbrasileira_doencaniemannpicktipo-c.pdf)

3. [Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 6 de abril de 2018;13\(1\):50.](#)

4. [Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Relatório Técnico: Miglustate Para Manifestações Neurológicas Da Doença De Niemann-Pick Tipo C \(NPC\) \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatiro_miglustate_niemann_pick_cp_25_2019.pdf/view\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatiro_miglustate_niemann_pick_cp_25_2019.pdf/view\)](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatiro_miglustate_niemann_pick_cp_25_2019.pdf/view)

5. [Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-](#)

[Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol. setembro de 2007;6\(9\):765–72.](#)
6. [Freihuber C, Dahmani B, Brassier A, Broue P, Cances C, Chabrol B, et al. Effects of miglustat therapy on neurological disorder and survival in early-infantile Niemann-Pick disease type C: A national French retrospective study. European Journal of Paediatric Neurology. 1o de junho de 2017;21:e2.](#)

7. [Care AGD of H and A. Pharmaceutical Benefits Scheme \(PBS\) | March 2013 PBAC Outcome - Subsequent Decisions Not to Recommend \[Internet\]. Australian Government Department of Health and Aged Care; \[citado 6 de setembro de 2022\]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/subsequent-decisions-not-to-recommend>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Laudo médico anexado aos autos informa que a paciente nascida em fevereiro de 2021, iniciou investigação genética em março de 2022 devido a hepatoesplenomegalia e colestase neonatal. No seguimento da investigação por doenças lisossômicas identificou-se a variante patogênica no gene NPC1 correspondente a doença de Niemann-Pick.

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma doença neurovisceral de depósito de lipídeos (colesterol LDL e glicosfingolipídeos) originada da perda de função do gene NPC1 (95% dos casos) ou do gene NPC2 (1,2). Esta entidade é registrada juntamente com Doença de Gaucher e Niemann-Pick tipos A e B sob o código do CID-10 E75 (Distúrbios do metabolismo de esfingolipídios e outros distúrbios de depósito de lipídios). Por ser patologia de herança autossômica recessiva, é necessária a ocorrência de mutação em dois alelos para que ocorra manifestação da doença. Sua incidência estimada é de 1 caso para 100.000-120.000 nascidos vivos (1,3) e suas manifestações podem ocorrer desde o período perinatal até a idade adulta. A doença de NPC, na sua forma mais precoce, apresenta manifestações sistêmicas mais proeminentes, enquanto que a medida que os pacientes ficam mais velhos os sintomas neurológicos passam a ser a principal manifestação da doença (retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, cataplexia, paralisia do olhar vertical supranuclear, incoordenação, etc). Na fase madura, as manifestações mais proeminentes são as psiquiátricas (3).

A doença de Niemann-Pick tipo C é incurável e apresenta prognóstico reservado com a maioria dos pacientes falecendo entre a 2ª e 3ª décadas de vida (1), sendo pneumonia aspirativa a causa mais comum de óbito. O tratamento otimizado desta patologia é multidisciplinar e multiprofissional e tem como objetivo a mitigação dos sintomas (1,2), que podem ser variados. As diretrizes nacionais de diagnóstico (2) recomendam tratamento clínico respiratório (com solução salina, fisioterapia, vacina para Haemophilus influenzae e Streptococcus pneumoniae), neurológico (uso de anticonvulsivantes, quando indicado), cirúrgico (com indicação de gastrostomia entre pacientes com prejuízo severo à deglutição) além de outras medidas específicas de acordo com a manifestação apresentada pelo paciente. Outros pontos importantes ao cuidado destes pacientes e seus familiares é o apoio psicológico e aconselhamento genético (2,3).