

NOTA TÉCNICA Nº 2515/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5003364-63.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 29/04/2024
- 1.4. Data da Resposta: 06/05/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 08/09/1981 – 42 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Fabry – CID10 E75.2

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
GALAFOLD 123MG
- 4.2. Princípio Ativo: CLORIDRATO DE MIGALASTATE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1390000030015
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Vide discussão.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Recomendações da CONITEC:
 - A Conitec, em sua 96ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de migalastate para tratamento de Doença de Fabry em pacientes com mutação suscetível a partir de 16 anos de idade. Considerou-se que a evidência clínica sobre o migalastate mostra benefícios clínicos limitados e que as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário são bastante elevados.
 - Os membros do Plenário presentes na 102ª Reunião Ordinária da Conitec realizada nos dias 06 e 07 de outubro de 2021 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry apresentado no Relatório de Recomendação nº 674. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 670/2021.
 - Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 125ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da beta-

agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica. Para essa recomendação os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que não foi verificada diferença na eficácia da beta-agalsidase quando comparada com a terapia atualmente disponível no SUS, a escolha na prescrição da betaagalsidase em pacientes com perfil clássico da doença devido o benefício do uso da molécula da beta-algasidase, a possibilidade de desabastecimento de uma das enzimas e a redução de preço em cerca de 10% da empresa fabricante da tecnologia, considerando a economia gerada. Além disso, considerando-se que as idades mínimas aprovadas em bula para uso de beta-agalsidase e almagalsidase são distintas apesar de muito próximas, o Comitê deliberou que a recomendação não seja condicionada à idade e que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas considere que ambos os medicamentos podem ser utilizados pela mesma população, no que tange à idade, e respeitando-se os demais critérios de uso. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 862/2023.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença de Fabry (também chamada Doença de Anderson-Fabry) é uma doença lisossomal, com herança ligada ao cromossomo X. Há um defeito no caminho metabólico de glicosfingolípides, resultando na acumulação desses glicosfingolípides, especialmente globotriaosilceramida (Gb3).

A hidrolase lisossomal alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) catalisa a quebra hidrolítica da galactose terminal das porções de alfa D-galactosil de glicolípides como globotriaosilceramida (Gb3) e glicoproteínas. Gb3 é um intermediário no metabolismo de globosida, um glicoesfingolípide presente em membranas de hemácias e nos rins. É uma ceramida ligada a três resíduos de açúcares e um resíduo N-acetilgalactosina (ceramida-Glc-Gal-Gal-GalNAc). Gb3 é metabolizado em lisossomos, particularmente em baço, fígado e medula óssea, e pode acumular nos tecidos quando a ação da alfa-Gal A está insuficiente. Os derivados hidrofílicos de acetilados de Gb3 (globotriaosilesfingosina – lysoGb3 e seus análogos) têm ação citotóxica, pró-inflamatória e pró-fibrótica. O endotélio vascular e músculo liso vascular são locais proeminentes de acúmulo, levando a morte de células musculares lisas, oclusão de vasos, isquemia e infartos. O acúmulo de Gb3 em gânglios autonômicos, células glomerulares, intersticiais e tubulares renais, músculo cardíaco, fibras de condução, células endoteliais na córnea levam às múltiplas manifestações da doença. O gene da alfa-galactosidase A (GLA) fica no cromossomo X, levando a maior seriedade da doença em homens. Mulheres heterozigotas podem apresentar desde quadro assintomáticos até fenótipos graves, como vistos em homens. As manifestações clínicas são diversas, e se iniciam na infância e adolescência. Dores neuropáticas, telangetasias, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, constipação),

opacidades corneais (achado muito característico), manifestações renais (proteinúria, poliúria, isostenúria), intolerância a frio, calor e exercícios, boca seca, perda auditiva. Acometimento cardíaco costuma aparecer em adultos, e responde pela maioria das mortes associadas à doença, aparecendo sobrecarga ventricular esquerda, fibrose miocárdica, doença coronariana, insuficiência cardíaca, alterações de valva mitral e aórtica, dilatação da raiz da aorta. Acidentes isquêmicos transitórios e derrames, além de sintomas de doença de Parkinson e depressão podem ser manifestações do sistema nervoso central. O diagnóstico é feito com a dosagem da atividade de alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) leucocitária, e atividade <3% faz o diagnóstico de Doença de Fabry clássica, e testes genéticos confirmam a doença e permitem aconselhamento genético para a família.

A doença de Fabry não tem cura. As opções de tratamento, além de terapia de suporte para as complicações (renais, cardíacas, neurológicas, gastrointestinais e outras), são a reposição da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), e migalastate, um medicamento que corrige a produção de alfa-Gal A mutante. A terapia de reposição enzimática atualmente pode ser feita com três formulações, a agalsidase alfa, agalsidase beta e pegunigalsidase alfa iwxj. Agalsidase alfa não está aprovada para uso nos Estados Unidos. Migalastate é um “acompanhante” (chaperone) de uso oral que se liga e estabiliza formas mutantes da alfa-galactosidase, facilitando o tráfego para os lisossomos, aumentando sua atividade.

As evidências clínicas do uso do migalastate são oriundas dos ensaios clínicos randomizados FACETS (duplo-cego, comparado com placebo, duração de 6 meses) e ATTRACT (aberto, comparado com terapias de reposição enzimática, duração de 18 meses). 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) Lyso-GB3 plasmático (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). Eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais são críticos para a doença de Fabry, porém suas avaliações não foram planejadas pelo estudo. O estudo comparado 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 (terapia de reposição enzimática) ($p=0,36$), 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.

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.

Segundo o PCDT da CONITEC de 2021: “O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF baseia-se na terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α GAL-A. Atualmente, duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente com registro na Anvisa: alfa-agalsidase e beta-agalsidase. 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, melhora da disfunção cardíaca e renal, melhora da qualidade de vida e redução ou interrupção da progressão da doença são limitados, não tendo sido recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec). A não recomendação considerou a paucidade de evidências científicas que indiquem que esta intervenção interrompa a progressão da doença ou resulte em melhora de desfechos clínicos relevantes, como a melhora da qualidade de vida, melhora das disfunções renal e cardíaca e redução da dor, entre outras; a ausência de dados de longo prazo (superior a seis meses); e o elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria para o SUS.”

Em 2021, a CONITEC não recomendou a incorporação de migalastate para tratamento de doença de Fabry no SUS. Em 2023 a CONITEC emitiu novo Relatório (disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf)

[br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf)), onde recomenda a incorporação da alfa-agalsidase para a Doença de Fabry, como segue:

“Pacientes com a Doença de Fabry (DF) passam a contar com um medicamento específico para o tratamento no SUS depois que o Ministério da Saúde incorporou a alfa-agalsidase para pacientes com 7 anos de idade ou mais. A DF é progressiva, multissistêmica e os sintomas iniciais inespecíficos levam a uma média de quatorze anos até o diagnóstico. Até então, a terapia de suporte disponível no Sistema Único de Saúde auxiliava no controle de apenas alguns sintomas e na prevenção de complicações, não interrompendo a progressão da doença. A expectativa é que 450 pacientes com a Doença de Fabry sejam beneficiados no país. (...)”

A tecnologia passou pela avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) em 2018 e 2020, quando os integrantes da Comissão indicaram a não incorporação da tecnologia devido ao elevado impacto orçamentário que isso representaria para o SUS. Conforme nova demanda encaminhada pela empresa, uma nova proposta de preço foi apresentada, com redução significativa de preço: o desconto representa 46% de redução do preço PMVG (preço máximo de venda ao governo). Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/search?SearchableText=alfagalsidase>.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

As evidências científicas para o uso de migalastate são fracas, e em conformidade com parecer da CONITEC, sugiro indeferir a solicitação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

[http://antigo-](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastat_e_Fabry_CP_30.pdf)

[conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio Migalastat e Fabry CP 30.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastat_e_Fabry_CP_30.pdf)

[http://antigo-](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20211230_Relatorio_674_Doenca-de-Fabry_FINAL.pdf)

[conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20211230_Relatorio 674 Doenca-de-Fabry FINAL.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20211230_Relatorio_674_Doenca-de-Fabry_FINAL.pdf)

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf)

[br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf)

Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:30.

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002; 81:122.

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447.

Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:184.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11:790.

El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.

Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat, *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):545-55. doi: 10.1056/NEJMoa1510198.

Migalastat: A Review in Fabry Disease, *Drugs*. 2019 Apr;79(5):543-554. doi: 10.1007/s40265-019-01090-4.

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.

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.

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP