

## **NOTA TÉCNICA Nº 5401/2023 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 6ª Vara Federal de Campinas
- 1.3. Processo nº: 5009309-84.2022.4.03.6105
- 1.4. Data da Solicitação: 21/11/2023
- 1.5. Data da Resposta: 28/11/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/09/2020 – 03 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Campinas/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Niemann – Pick Tipo C – CID10 E75.2

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**MIGLUSTATE 100MG**
- 4.2. Princípio Ativo: MIGLUSTATE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1123634310012
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: O medicamento está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS e é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de: Doença de Gaucher
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não existe opção alternativa no SUS.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: Considerando a escassez de estudos com boa qualidade metodológica e baixa qualidade da evidência, os membros da CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 03 de abril de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C.

### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Doença Niemann Pick (NP) envolve um conjunto de doenças lisossomais, autossômica recessivas, heterogênea, progressiva e pode ter apresentação sistêmica, neurológica e/ou psiquiátrica. É caracterizada pela incapacidade do organismo de transportar colesterol e lipídios dentro das células gerando o acúmulo anormal dessas substâncias em vários tecidos do corpo, incluindo tecido cerebral. Existem diferentes subtipos de doenças (A, B ou C), com idade de surgimento e apresentações clínicas distintas. Os tipos A e B são caracterizados por deficiências na enzima esfingomielinase, resultando no acúmulo de esfingomielina nos tecidos. A tipo C (NP-C) é um distúrbio de armazenamento lipídico lisossômico atípico neurovisceral, caracterizada por mutações nos genes do NPC1 ou NPC2 levando a deficiência destas nas proteínas, com alteração nas vias de esterificação do colesterol e na circulação de intracelular da molécula, havendo acúmulo de colesterol, esfingomielina, gangliosina e esfingosina em diferentes tecidos, responsáveis pelas manifestações da doença, com destaque do acúmulo de gangliosídeos no cérebro. É uma doença grave, cuja frequência é de difícil estimativa, que apresenta um amplo espectro clínico variando de um distúrbio neonatal rapidamente fatal a uma doença neurodegenerativa crônica do adulto que manifesta até a 7ª década de vida. O envolvimento neurológico define a gravidade da doença na maioria dos pacientes, mas geralmente é precedido por sinais sistêmicos de icterícia no período neonatal ou hepatoespleno ou esplenomegalia isolada na infância. O diagnóstico é difícil e a doença pode ser frequentemente confundida com Doença de Wilson, Encefalopatia de Wernicke, Doença de Alzheimer ou Parkinson, surtos psicóticos, ataxia cerebelar, distonia e distúrbios oculares, hepatite neonatal, dentre outras. O sintoma mais característico é paralisia do olhar vertical supranuclear (POVSN) e os primeiros sintomas neurológicos variam com a idade de início que define 4 grupos da doença: - Pré / perinatal: Comprometimento neurológico não é observado durante o período neonatal. São observadas manifestações viscerais, podendo ocorrer hepatomegalia e insuficiência hepática, com óbito nos seis primeiros meses de vida. Também pode ocorrer insuficiência respiratória grave, potencialmente fatal. - Infantil precoce: Início com dois a três meses de idade até dois anos. Geralmente envolve hipotonia e atraso de desenvolvimento em marcos motores do desenvolvimento. - Infantil tardio: Desenvolvimento entre 2 e 6 anos de idade. Pode envolver alterações de marcha, quedas, falta de jeito, incapacidade, atraso na fala, cataplexia e POVSN. - Juvenil: Início entre 6 e 15 anos de idade. Inicialmente, podem ocorrer POVSN, problemas de aprendizado, problemas de marcha, falta de jeito, ataxia e, por vezes, epilepsia e cataplexia. Em muitos países, é a principal forma da doença. - Adolescente / Adulto: Início em maior de 15 anos. Inicialmente pode incluir POVSN, ataxia e distonia, além de doenças psiquiátricas e demência. De modo geral, considera-se que quanto mais precoce o surgimento de sintomas neurológicos, maior a agressividade da doença. Formas sistêmicas em períodos perinatais ou em estágios iniciais da infância,

geralmente são graves e fatais, com acometimento hepático, pancreático e pulmonar. Em idades juvenis ou adultas, o acometimento sistêmico, na maior parte das vezes, é moderado e bem tolerado. O diagnóstico de NPC é baseado na avaliação clínica e em exames laboratoriais. Esplenomegalia, ataxia e POVSN, quando em conjunto, levam, fortemente, à suspeita da doença. A investigação envolve avaliação oftalmológica, auditiva, neurológica, psiquiátrica e visceral. Exames laboratoriais primordiais são os testes genéticos, com o sequenciamento dos genes NPC-1 e NPC-2. Atualmente, não há cura para a doença. As crianças geralmente morrem de infecção ou perda neurológica progressiva e NP-C está associada à morte prematura, com a maioria dos óbitos entre 5 a 25 anos após o surgimento da doença. Na grande maioria dos pacientes, a expectativa de vida é em grande parte determinada pela idade de início do envolvimento do sistema nervoso, sendo o tempo de sobrevida maior entre pacientes cujo início de doença foi tardio. Pacientes com a forma infantil precoce neurológica grave geralmente morrem entre 3 e 5 anos de idade, aqueles com um início neurológico tardio da criança geralmente entre 7 e 12. Os pacientes com um início neurológico juvenil sobrevivem até a adolescência ou mais tarde, com uma proporção considerável atingindo a idade adulta de 30 anos de idade. O envolvimento motor geralmente é mais grave e progressivamente mais rápido que o retardo mental. A disfagia progressiva e grave que requer gastrostomia é uma complicação comum. A epilepsia grave e intratável acelera o curso em declive da doença. Os distúrbios psiquiátricos, em casos raros, podem ser proeminentes ou até dramáticos. Conforme o Consenso e Diretrizes de Manejo Clínico da Doença de NP-C de 2018, o tratamento sintomático suportivo dos pacientes, em centro de referência tem força de recomendação 1 e nível de evidência, sendo considerado crucial. É recomendado a todos os pacientes, com o objetivo de melhor da qualidade de vida, estabilizar ou diminuir a velocidade de progressão da doença. Inclui além de medicamentos antipsicóticos anticonvulsivantes, anticolinérgicos e antidiarreicos, acompanhamento nutricional, fisioterápico, suporte psicológico, psiquiátrico e neurológico. Um primeiro produto, o miglustate (Zavesca), tem sido usado na NPC. É um pequeno iminosugar, que inibe reversivelmente a glicosilceramida sintase, que catalisa o primeiro passo comprometido da síntese de glicosfingolípídeos, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, portanto, agir sobre o sistema nervoso central. De acordo com dados de estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados, é uma terapia de redução de substrato, sendo considerado uma terapia potencial as manifestações neurológicas de NP-C. Este produto recebeu autorização de comercialização na Europa, no Canadá e no Japão, como opção de tratamento específico das manifestações neurológicas, entretanto não foi aprovado nos EUA, onde o FDA se recusou a aprová-lo em 2010 e pediu mais dados. A agência australiana Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), avaliou este medicamento e, diante da insuficiência de dados que comprovassem a efetividade clínica e a razão de custoefetividade incremental, apresentou

recomendação negativa à incorporação do miglustate. No Brasil seu uso foi aprovado pela ANVISA para tratamento oral de doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1, ligeira a moderada e para o tratamento de manifestações neurológicas progressivas em doentes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C. Apresenta como eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais (diarreia, flatulência e desconforto abdominal), perda de peso (sem prejuízo no crescimento na amostra pediátrica) e tremores. Outros eventos menos frequentemente relatados, foram trombocitopenia, fadiga, cefaleia, alterações comportamentais, surtos psiquiátricos e novas convulsões. Seu uso baseou-se em estudo que avaliou a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento apenas de manifestações neurológicas da NP- C. Este mostrou que a intervenção não resultou em ganhos significativos na sobrevida, bem como diferenças em deambulação, deglutição e cognição em relação aos controles (12 meses). Movimentos oculares apresentaram diferença significativa apenas quando se excluiu o grupo de pacientes em uso de benzodiazepínicos, classe de medicamentos que poderia interferir nos parâmetros oculares avaliados. Estudos de extensão por 24 meses, incluiu pacientes adultos e pediátricos demonstrando que houve tendência à estabilização da maioria dos parâmetros: movimento ocular sacádico horizontal (HSEM  $\alpha$ ), deglutição, deambulação e cognição, com ressalva que a - cognição posteriormente declina. Os resultados foram controversos quanto ao status de episódios convulsivos: em dois estudos, que incluíram pacientes com as mesmas formas de doença, encontrou-se, em um deles, que houve estabilização em dois terços da amostra, enquanto em outro, cerca de 21% apresentou piora dos episódios convulsivos, com novas crises e cataplexia. Conforme resultados da literatura, em alguns pacientes, o medicamento interrompe ou atenua a progressão da doença e é o primeiro medicamento que mostra dados clínicos e de animais que apóiam um benefício modificador da doença para o Niemann-Pick tipo C. Entretanto, as diretrizes de consenso indicam que seu uso tem força de recomendação 2 com nível de evidência C e não recomenda seu uso em pacientes que possuam demência profunda, resultando na necessidade de atendimento 24 horas, incapacidade de andar sem cadeira de rodas, completa falta de comunicação verbal ou dificuldades de deglutição suficientemente profundas para exigir a alimentação através de uma gastrostomia endoscópica percutânea.

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.

#### 5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Conforme o Consenso e Diretrizes de Manejo Clínico da Doença de NP-C de 2018, o tratamento sintomático suportivo dos pacientes, em centro de referência, tem força de recomendação 1 e nível de evidência, sendo considerado crucial. Para o miglustate, terapia de redução de substrato, considerado uma terapia potencial as manifestações neurológicas de NP-C, os níveis de evidência de recomendação de seu uso em pacientes com NP-C não são fortes: recomendação 2 com nível de evidência C, e não é recomendado para pacientes com demência profunda.

Neste paciente pediátrico solicitado o tratamento, o relatório médico demonstra quadro clínico de alterações neurológicas, sem apresentar quadro grave no momento. O diagnóstico na infância pode apresentar benefício no tratamento com Miglutaste. Esta justificado o fornecimento da medicação, e sugiro reavaliação em um ano sobre o benefício apresentado.

Este produto recebeu autorização de comercialização na Europa, no Canadá e no Japão, como opção de tratamento das manifestações neurológicas da NP-C, entretanto não foi aprovado nos EUA. A agência australiana PBAC, avaliou este medicamento e, diante da insuficiência de dados que comprovassem a efetividade clínica e a razão de custo-efetividade incremental, recomendou sua não incorporação. No Brasil seu uso foi aprovado pela ANVISA.

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:

1- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C (NPC). Brasília, 2019.[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Miglustate\\_Niemann\\_Pick\\_CP\\_25\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Miglustate_Niemann_Pick_CP_25_2019.pdf).

2- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC Relatório de recomendação Novembro de 2019. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C. Brasília, 2019. 60p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Diretrizes-NPC\\_CP\\_63\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Diretrizes-NPC_CP_63_2019.pdf).

- 3- Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Pineda MM, Vanier MT, Walterfang M, Bolton S, Dawson C, Héron B, Stampfer M, Imrie J, Hendriksz C, Gissen P, Crushell E, Coll MJ, Nadjar Y, Klünemann H, Mengel E, Hrebicek M, Jones SA, Ory D, Bembi B, Patterson M and on behalf of the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR) Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(50):1-19. <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-018-0785-7>.
- 4- Vanier T M. Review Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5(16):1-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902432/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.
- 5- Lachmann RH, Te Vruchte D, Lloyds-Evans E, Reinkensmeier G, Sillince DJ, fernandez-Guillen L, Dwek RA, Butters TD, Cox TM, Platt FM. Treatment with miglustat reverses the lipid-trafficking defect in Niemann–Pick disease type C. *Neurobiol. Dis.* 2004;16(3):654-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996104001111?via%3Dihub>.
- 6- Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(9):765-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689147>.
- 7- Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha Boreham H, Luzy C, - Giorgino R, Patterson MC Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann– Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):351-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719209005277?via%3Dihub>.
- 8- Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):140-61. <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-018-0844-0>

#### 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**