



NOTA TÉCNICA 196/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: **MMJD Dr. Djalma Moreira Gomes**
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5020739-19.2020.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **21/10/2020**
- 1.5. Data da Resposta: **27/10/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: 29/05/1997 – 23 anos
- 2.3. Sexo: feminino
- 2.4. Cidade/UF: Guarulhos - SP
- 2.5. Histórico da doença: A paciente foi diagnosticada com **Doença de Fabry** (CID E.75.2) em abril de 2018. Atualmente, apresenta os principais sinais clínicos da doença, como: manifestações neurológicas comprovadas por ressonância de crânio, anidrose e cefaleia.

Solicita **Migalastat**

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

1. O medicamento solicitado (migalastat) é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

A doença de Fabry é um distúrbio genético raro de armazenamento lisossômico ligado ao X causado por mutações no gene GLA (posição Xq22), que codifica a enzima α -galactosidase A (α -GAL). A mutação pode levar a deficiência total ou parcial desta enzima, resultando na incapacidade de



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

catabolizar lipídios com resíduos terminais α -galactosil, principalmente a globotriaosilceramida (GB3). Estes, por sua vez, se acumulam na forma de depósitos lisossômicos que geram disfunção celular em células endoteliais, neurônios, cardiomiócitos e células renais, levando, finalmente, a processos degenerativos (fibrose) e perda de função em diferentes órgãos. A doença de Fabry é um distúrbio multissistêmico com um amplo espectro de manifestações.

Desta forma, atualmente registradas na ANVISA temos no Brasil duas medicações de reposição enzimática aprovadas para o tratamento da Doença de Fabry: alfa-galactosidase na dose de 0,2mg/Kg a cada 15 dias e beta-galactosidase na dose de 1mg/kg a cada 15 dias. A alfa-galactosidase é produzida por ativação gênica de linhagem de células humanas e administrada em 40 minutos sem necessidade de pré-medicação. A beta-galactosidase é produzida de células de hamster Chinês e administrada em 2 a 4 horas geralmente com necessidade de pré-medicação(1). Os primeiros estudos de terapia de reposição enzimática em pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico demonstraram melhora dos depósitos de Gb3 tecidual em pele, rim e coração após 6 meses do uso de beta-galactosidase(2). Após estes estudos de fase III o tratamento com terapia de reposição enzimática foi considerado padrão para os pacientes com doença de Fabry e fenótipo clássico. A efetividade clínica destas medicações para o tratamento da doença de Fabry foi avaliada em revisão sistemática publicada na Cochrane (n=351 pacientes, 9 estudos) concluindo para a superioridade do tratamento de ambas as apresentações comparadas a placebo em relação a redução dos depósitos de Gb3 e redução da dor neuropática (3,4).

Outra opção de tratamento mais recentemente estudada são as chaperonas. O migalastat (GALAFOLD) é uma chaperona que se liga a porção ativa da α -galactosidase e estabiliza a enzima mutante facilitando assim o tráfego adequado para os lisossomas(5). Por este mecanismo de ação sabemos que o migalastat **não funciona em todos os pacientes com Fabry**, mas em pacientes com enzimas mutantes que são identificadas com um ensaio validado (HEK-test)(6). Assim o migalastate administrado por via oral pode ser uma opção



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

de tratamento para determinados grupos de pacientes não responsivos à terapia de reposição enzimática (TRE) - por exemplo aqueles com formação de anticorpos inibitórios contra a enzima de reposição. O migalastate teve registro mais recente pela ANVISA (1787300010015). **No caso em questão a variante da paciente c.870G>A p.(Met290Ile) é susceptível ao tratamento com migalastat.**

Vale ressaltar que a CONITEC recomendou a **não incorporação da terapia de reposição enzimática (alfa galsidase ou beta galdidase)** em parecer de 2020: “O Plenário da CONITEC considerou que as melhores evidências científicas disponíveis são limitadas em número de pacientes incluídos e tempo de acompanhamento, e **não demonstram benefício** em desfechos clínicos importantes ou modificação do curso natural da doença”. Entretanto, o sistema público do Reino Unido e Austrália fornecem a TRE no sistema público de saúde (7,8) reconhecendo assim os benefícios da terapia específica. A Austrália tem o Programa chamado “*Life Saving Drugs Program*” que fornece terapia para 10 doenças raras, incluindo doença de Fabry (9). A *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a incorporação da do migalastat e aprovou sua incorporação comparando a TRE que foi considerada o tratamento padrão(10).

2. O medicamento GALAFOLD (migalastat) é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

O medicamento GALAFOLD pode ser substituído pela terapia de reposição enzimática (alfagalsidase ou betagalsidase), entretanto, nenhuma destas terapias estão atualmente aprovadas no SUS. A terapia de reposição enzimática tem a periodicidade semanal em infusão endovenosa enquanto o GALFOLD é de administração oral em dias alternados. **Desta forma não há substituição do GALFOLD por outros medicamentos disponíveis no SUS.**



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Pelo relatório do caso em questão a manifestação neurológica parece indicar o início da terapia específica para Fabry. São manifestações do sistema nervoso central: alterações inespecíficas da substância branca periventricular; acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico; acidente isquêmico transitório. O acidente vascular cerebral mais frequente é o isquêmico e tem sua incidência aumentada nos pacientes com Fabry comparados aos controles de mesma idade(11). Também são encontrados alterações vasculares de dolicoectasia do sistema vertebro-basilar e hipersinal no tálamo posterior (sinal de pulvinar) (12,13). O consenso Europeu indica tratamento em casos de alterações inespecíficas da substância branca ou na presença de acidente vascular cerebral ou transitório(14). **Pelo exposto do relatório as manifestações neurológicas poderiam estar mais claramente explicadas com laudo da ressonância magnética. Visto que nas mulheres a presença de manifestação clínica é indicativo de início da terapia específica para Fabry (chaperona ou reposição enzimática). Também não está claro no laudo a indicação de tratamento específico pela dor. A indicação do tratamento para a dor neuropática em Fabry geralmente acontece após persistência da dor mesmo com o uso de medicações habituais. A dor de característica neuropática é formalmente chamada de "acroparestesia", com crises de dor e intolerância a extremos de temperatura (frio/calor). O acometimento das glândulas sudoríparas leva a redução da sudorese (hipohidrose)(12). A diretriz europeia indica tratamento nos casos de dor neuropática (classe IIA) e em casos de dor neuropática controlada com medicamentos com menor nível de evidência (classe IIB) (14).**



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4. Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA?

O medicamento migalastate (GALAFOLD) tem registro na ANVISA (1787300010015) e foi aprovado para o tratamento da doença de Fabry. Foi incorporado no Reino Unido pela NICE. Estudo clínico randomizado do migalastat mostrou melhora na função renal e cardíaca em relação ao placebo no grupo de pacientes com mutações susceptíveis conhecidas como “*amenable*” (15). Em estudo clínico randomizado comparando migalastat com terapia de reposição enzimática houve estabilidade da função renal em ambos os grupos e em adição houve um decréscimo maior da massa ventricular esquerda no grupo em uso de migalastat. A conclusão é que o migalastat foi uma opção à terapia de reposição enzimática em pacientes com mutações susceptíveis(16). **Além disso o maior volume de distribuição de migalastate sugere a possibilidade de melhor difusão em órgãos e tecidos o que poderia ser uma vantagem em casos de acotemiteo do sistema nervoso central como o caso em questão(15).**

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **Medicamento**

4.2. Princípio Ativo: **Migalastat (Galafold)**

4.3. Registro na ANVISA: **1787300010015**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **Não**

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: O tratamento inespecífico para a dor neuropática com gabapentina e para a prevenção de acidente vascular cerebral com AAS estão disponíveis no SUS. Não há, entretanto, tratamentos para impedir a evolução da história natural da doença de Fabry no SUS (reposição enzimática ou chaperona). O tratamento específico impede a evolução da nefropatia, cardiopatia e das manifestações do sistema nervoso central.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não há genérico disponível

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: CLORIDRATO DE MIGALASTATE

4.7.2. Laboratório: MULTICARE PHARMACEUTICALS LTDA

4.7.3. Marca comercial: GALAFOLD

4.7.3. Apresentação: 123 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 14

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 44.340,69**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: **R\$ 73.927,51**

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 1cp dias alternados

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 44.340,69

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 73.927,51

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos – preços de venda máximos ao Governo e ao Consumidor. ANVISA. Referência: Outubro/2020.

4.10. Recomendações da CONITEC: **Não há avaliação sobre o Migalastat.** Recomendou a **não incorporação da terapia de reposição enzimática**

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A terapia com migalastat foi comparada a terapia padrão para Fabry (TRE). Em estudo clínico randomizado comparando migalastat com terapia de reposição enzimática houve estabilidade da função renal em ambos os grupos e em adição houve um decréscimo maior da massa ventricular esquerda no grupo em uso de migalastat. A conclusão é que o migalastat foi uma opção à TRE em



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

pacientes com mutações susceptíveis(16). Desta forma o uso de migalastate é seguro para o tratamento da patologia em questão.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

As análises de evidência mostram dados sólidos para a efetividade da terapia de reposição enzimática (alfa ou beta-agalsidase) e mais recentemente para o migalastat. Uma forte evidência quanto a efetividade do tratamento provem de duas revisões sistemáticas publicadas na Cochrane (3,4). Dados robustos de longo prazo foram apresentados para alfa-agalsidase em 10 anos mostraram estabilidade da massa ventricular esquerda e função renal (25). Estes dados também foram confirmados em outra grande coorte mostrando estabilidade da função renal e cardíaca e demonstrando um ganho de sobrevida nos pacientes tratados de 17 anos em relação aos não tratados (26). Assim as evidências sugerem que o tratamento com enzima de reposição e/ou migalastat é benéfico, sobretudo em retardar a progressão da função renal(17)(18), em reduzir a cardiopatia(19)(20) e na melhora da dor neuropática(17).

5.3. Conclusão Justificada:

No caso em questão trata-se de uma paciente do sexo feminino com variante patogênica e diagnóstico de Doença de Fabry. Neste caso a indicação de uso de terapia específica está indicado na presença de manifestações renais, cardíacas ou neurológicas. O migalastat é uma boa opção visto ter um maior volume de distribuição e atravessar a barreira hemato-encefálica conferindo uma vantagem teórica em relação a TRE (alfagalsidase ou betagalsidase). Ressalta-se que a variante é susceptível ao uso de migalastat (c.870G>A p.(Met290Ile). Entretanto, as evidências até o momento sugerem que a reposição enzimática seria igualmente eficaz, embora nenhuma das terapias estejam disponíveis no SUS. Como trata-se de uma terapêutica de alto custo, faz-se necessário no laudo em questão um maior detalhamento das lesões neurológicas apresentadas porque geralmente elas se iniciam em idade mais tardia em



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

especial nas mulheres. Desta forma o início da terapia específica (migalastat ou TRE) fica condicionada aos achados típicos do acometimento neurológico da doença: alterações inespecíficas da substância branca periventricular; acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico; acidente isquêmico transitório(11). Também são encontrados alterações vasculares de dolicoectasia do sistema vertebro-basilar e hipersinal no tálamo posterior (sinal de pulvinar) (12,13).

Desta forma recomenda-se melhor detalhamento da história clínica e das lesões neurológicas apresentadas em exame de imagem. Também poderia ser acrescentado mais detalhes da história familiar já que a doença se comporta de forma semelhante na família. Sugere-se ainda um aprofundamento do quadro de dor apresentado e das medicações já em uso. No laudo o trecho: “tais manifestações interferem diretamente na qualidade de vida da paciente...” deve ser melhor detalhado informando quais manifestações e quais atividades foram impactadas.

5.4. Referências bibliográficas:

1. Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: State of the art and review of the literature. Mol Genet Metab [Internet]. 2012;107(3):267–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.08.003>
2. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE DRICFDSG. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med. 2001;345(1):9–16.
3. El Dib RP, Nascimento P PG. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;28(2):CD006663.
4. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P BF. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD006663.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

5. Benjamin ER, Flanagan JJ SA. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:424–40.
6. Benjamin ER1, Della Valle MC1, Wu X1, Katz E1, Pruthi F1 BS. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med.* 2017;19(4):430–8.
7. Lysosomal Storage Disease Service. 2013. p. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013>.
8. Life Saving Drug Program: Fabry Disease [Internet]. 2019. p. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishin>. Available from: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E959F2C329B6255ACA258308001F0EE1/\\$File/LSDP-Fabry-Review-protocol-Final-26.04.19.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E959F2C329B6255ACA258308001F0EE1/$File/LSDP-Fabry-Review-protocol-Final-26.04.19.pdf)
9. Life Saving Drugs Program. p. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishin>.
10. NICE Migalastat. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/chapter/1-Recommendations>.
11. Sims K, Politei J, Banikazemi M LP. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009;40:788–94.
12. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited : Management and treatment recommendations for adult patients. 2018;123(December 2017):416–27.
13. Kolodny E1, Fellgiebel A1, Hilz MJ1, Sims K1, Caruso P1, Phan TG1, Politei J1, Manara R1 BA. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302–13.
14. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1).



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

15. Khanna R, Soska R LY. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther.* 2010;18:23–33.
16. Hughes DA¹, Nicholls K², Shankar SP³, Sunder-Plassmann G⁴ KD. 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.
17. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF WT. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743–9.
18. Sandra Sirrs, Daniel G. Bichet, R. Mark Iwanochko, Aneal Khan, David Moore GO and MLW. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017. 2017 Can Fabry Dis Guidel. 2017;
19. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE BB. Treatment of Fabry Disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2mg/kg. *PLoS One.* 2007;2(7):e598.
20. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G BJ. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry Disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008;94(2):153–8.

5.4. Outras informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP