



NOTA TÉCNICA 52/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: **2ª Vara Federal Cível 0- TRF3**
- 1.3. Processo nº: **5020089-69.2020.4.03.6100**
- 1.4. Data da Solicitação: **28/01/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **04/02/2021**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: **07/05/1984 – 36 anos**
- 2.3. Sexo: **feminino**
- 2.4. Cidade/UF: **Sorocaba - SP**
- 2.5. Histórico da doença: paciente é portadora de **Doença de Fabry (CID10- E 75.2)**
Solicita **Migalastat (Galafold®)**

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

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



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

Fabry no SUS (reposição enzimática ou chaperona). O tratamento específico impede a evolução da nefropatia, cardiopatia e das manifestações do sistema nervoso central.

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\$ 44.802,28**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: **R\$ 75.995,07**

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\$ 44.802,28

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 75.995,07

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos – preços de venda máximos ao Governo e ao Consumidor. ANVISA. Referência: Janeiro/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: **Não há avaliação sobre o Migalastate.**

5. Discussão e Conclusão



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

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 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.

Mais de 1000 mutações no gene GLA foram descritas (Human Genome Mutation Database). Contudo, nem todas são consideradas patogênicas. Cada mutação é específica para uma única família e, dependendo do seu tipo, diferentes níveis de atividade enzimática residual podem estar presentes. Isso ajuda, pelo menos em parte, a explicar a grande variabilidade de manifestações e diferenças na evolução clínica da doença. Os principais acometimentos são cardiovascular, sistema nervoso central e periférico e renal. Pacientes podem apresentar sintomas precoces caracterizados por dor neuropática, hipohidrose (redução da produção de suor, levando intolerância calor, intolerância exercício, febre), e ao longo do tempo apresentam risco de evoluir com doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, arritmias e insuficiência renal.

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



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

depósitos de Gb3 tecidual em pele, rim e coração após 6 meses do uso de betagalsidase(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 migalastate (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). A medicação migalastate foi aprovada para uso em pacientes com mutações específicas (que demonstraram maior benefício com a medicação) para doença. Foi aprovado em 2017 pelo FDA e pela Anvisa em 2019. O Migalastate é uma molécula chaperone que se liga à enzima α -galactosidase A, estabilizando as formas mutantes e facilitando a sua ação e assim reduzindo o acúmulo de metabolitos como GB3. É uma medicação via oral. Estudos demonstram maior eficácia em indivíduos com mutações específicas que são suscetíveis ao migalastate. A eficácia do tratamento com migalastate foi avaliada em dois estudos clínicos, um comparado com placebo e um comparado com pacientes recebendo reposição enzimática. Nestes estudos, em pacientes com mutações receptivas à medicação, o uso do migalastate mostrou redução na deposição de GB3 nas biópsias renais, manutenção de função renal, redução massa cardíaca e melhora sintomas gastrointestinais. Os estudos são recentes, ainda não apresentam indicações em guidelines publicados. Por ser uma medicação de uso oral, com maior facilidade posológica alguns experts como CADTH (Canadian Drug Expert Committee) já indicam seu uso em pacientes com mutações suscetíveis à medicação.

Por este mecanismo de ação sabemos que o migalastat não funciona em todos os pacientes com Fabry, mas em pacientes com enzimas mutantes que



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

são identificadas com um ensaio validado (HEK-test)(6). Assim o migalastate administrado por via oral pode ser uma opção 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.

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 migalastate 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 migalastate foi uma opção à TRE em 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 migalastate. 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 migalastate 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).



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

5.3 Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Pelo relatório apresentado a paciente apresenta diagnóstico de doença de Fabry com indícios de lesão de órgão alvo, tendo indicação de uso de medicação específica, que pode ser realizado com Migalastate.

Por ser medicação de aprovação recente, sugerimos condicionamento de reavaliação do benefício relacionado a sintomas e progressão da doença em 6-12 meses.

5.5. 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.
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



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

- 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).
 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



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

- 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.
 21. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). (2018). Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry: relatório de recomendação. 60.
 22. Wanner, C., Arad, M., Baron, R., Burlina, A., Elliott, P. M., Feldt-Rasmussen, U., ... Hilz, M. J. (2018). European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(3), 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>
 23. Germain, D. P., Elliott, P. M., Falissard, B., Fomin, V. V., Hilz, M. J., Jovanovic, A., ... Spada, M. (2019). The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 19(January), 100454. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100454>
 24. Schiffmann, R., Hughes, D. A., Linthorst, G. E., Ortiz, A., Svarstad, E., Warnock, D. G., ... Wanner, C. (2017). Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 91(2), 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>



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

25. McCafferty, E. H., & Scott, L. J. (2019). Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*, 79(5), 543–554. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4>

Outras informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP