



NOTA TÉCNICA Nº 181/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5035030-87.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 03/02/2022
- 1.5. Data da Resposta: 08/02/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/05/1957 – 64 anos
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: Sorocaba/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Fabry – CID E75.2

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento - Migalastat
- 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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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\$ 47.844,35

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 81,155,12

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 1cp dias alternados

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos ANVISA/CMED Referência: Fevereiro/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. 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.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

A Doença de Fabry é uma doença rara na qual a enzima α -galactosidase A apresenta atividade reduzida ou ausente. A atividade comprometida dessa enzima resulta no acúmulo intracelular de globotriaosilceramida e de outras substâncias, o que leva a diversas complicações progressivas e potencialmente irreversíveis em diferentes órgãos, como rim, coração e sistema nervoso. O tratamento da Doença de Fabry pode ser classificado em sintomático, paliativo e específico para a doença, sendo que atualmente estão disponíveis no SUS as duas primeiras modalidades. Os tratamentos específicos com registro na Anvisa são as terapias de reposição enzimática (alfa-agalsidase e beta-agalsidase) e migalastate. As terapias de reposição enzimática foram avaliadas pela Conitec em 2020, que recomendou a não incorporação destas tecnologias. O migalastate é uma terapia oral para tratamento da Doença de Fabry em pacientes com mutação suscetível e idade igual ou superior a 16 anos, atuando como uma chaperona farmacológica que proporciona o funcionamento adequado da enzima α -galactosidase A.

As evidências clínicas 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-



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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. A análise econômica sugere que a relação de custo-efetividade incremental do migalastate em comparação com cuidado padrão seja superior a R\$ 1 milhão por ano de vida salvo e superior a R\$ 3 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade considerando todos os cenários avaliados. O impacto orçamentário é estimado ser entre R\$ 270 milhões e R\$ 532 milhões ao final de 5 anos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

5.3. Parecer

- () Favorável
(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

No caso em questão trata-se de um paciente com variante patogênica de Doença de Fabry, neste caso a indicação de terapia específica está indicado na presença de manifestações renais, cardíacas ou neurológicas. No entanto, Migalastat não deve ser usado em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <30 mL/min (este último dado não foi fornecido no relatório médico nem nos anexos).

Embora achados apoiem o uso de migalastat como uma terapia alternativa à TRE entre pacientes com variantes de *GLA* confirmadas, ainda são necessários mais estudos avaliando os resultados a longo prazo com o tratamento com migalastat e comparações com TRE.

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. 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.
2. Migalastat: A Review in Fabry Disease, Drugs. 2019 Apr;79(5):543-554. doi: 10.1007/s40265-019-01090-4.
3. 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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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.

4. 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. Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos, 2021 Ministério da Saúde, CONITEC, http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastate_Fabry_CP_30.pdf

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