



Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de recomendação

MEDICAMENTO

Migalastate para tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Mônica Vinhas de Souza

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Julia Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Yara Andrade Marques - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.2

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.³

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de tabelas

Tabela 1. Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da DF.	14
Tabela 2. Preço da tecnologia migalastate (por caixa com 14 cápsulas)	17

Lista de quadros

Quadro 1. Critérios diagnósticos para Doença de Fabry.	13
Quadro 2. Comparações entre as submissões da tecnologia Migalastate	16
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes/desfechos) elaborada pelo demandante	18
Quadro 5. Características dos estudos incluídos (NATS- e demandante).....	24
Quadro 6. Certeza da Evidência, aferida através do GRADE pelo NATS (Migalastate comparado a placebo para DF).....	34
Quadro 7. Certeza da Evidência, aferida através do GRADE pela NATS (Migalastate comparado a TRE para DF).	34
Quadro 8. Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante.	36
Quadro 9. Utilidade e Custos adotados no modelo de avaliação econômica do demandante	42
Quadro 10. Resultados do cálculo de custo efetividade (demandante e NATS), utilizando os valores das enzimas recombinantes referenciadas pelo demandante, as probabilidades de transição e os valores de complicações da DF calculadas e adotadas pelo demandante	45
Quadro 11. Comparação dos resultados da Avaliação Econômica apresentada pelo demandante em 2021 e em 2024. .	47
Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário	47
Quadro 13. População elegível para uso do migalastate.	48
Quadro 14. Comparação da AIO entre a submissão anterior e a atual.	50
Quadro 15. Avaliação de Impacto Orçamentário (Demandante e NATS) - custos medicamentos.	52
Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.....	54

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança apresentada pelo demandante	19
Figura 2. Avaliação de Risco de viés, segundo Rob 2.0, realizada pelo demandante.	20
Figura 3. Fluxograma do processo de elegibilidade- NATS	22
Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, realizada pelo NATS.....	27
Figura 5. Modelo de Markov criado pelo demandante.	39
Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística - Cenário base.	46

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Diagnóstico	13
4.3 Tratamento recomendado	14
4.4 Necessidades Médicas não atendidas	15
4.5 Recomendação Anterior da Conitec	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1 Preço proposto para incorporação	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	17
6.1.1 Resultados da busca - demandante	19
6.1.2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo demandante	19
6.2 Resultado da busca e seleção de estudos realizada pelo NATS (e comparação com demandante)	20
6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS	23
6.4 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS	27
6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia	28
6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia	32
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS	33
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1 Análise da avaliação econômica	36
7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)	47
7.2.1 População alvo (população elegível)	48
7.2.2 Perspectiva	49
7.2.3 Intervenção e comparadores	49
7.2.4 Horizonte temporal	49
7.3.5 Custos	49
7.3.6 Análise de Sensibilidade	49
7.3.7 Cenários adotados e Resultados	49

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.7

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	54
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	55
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	58
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	59
13. REFERÊNCIAS	60

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.⁸

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante *Pint Pharma*, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do migalastate no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com diagnóstico de doença de Fabry (DF) e que possuam uma variante patogênica suscetível, visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Migalastate.

Indicação: Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com diagnóstico de doença de Fabry (DF) e que possuam uma mutação suscetível.

Demandante: *Pint Pharma*.

Introdução: A DF é uma esfingolipidose, de herança ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A). Mutações no gene *GLA*, que codifica a proteína α GAL-A, levam a alterações na funcionalidade da proteína. Trata-se de uma doença multissistêmica, que ocorre em pessoas de ambos os sexos. A incidência de indivíduos hemizigotos para a doença situa-se em 1 para cada 117.000 indivíduos nascidos vivos (excluindo as mulheres acometidas pela doença). A doença se manifesta com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perda auditiva, lesões de pele típicas (angioqueratomas) e distúrbios gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal. A manifestação mais comum da DF é a neuropatia dolorosa, porém a maior morbimortalidade vem da progressão da disfunção renal, cardíaca e de eventos cerebrovasculares (como AVCs). As Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da DF, de 2021, mencionam que o tratamento recomendado envolve a prevenção de complicações ocasionadas pela doença, o tratamento sintomático e a terapia de reabilitação. Em 2023, a alfa-galactosidase e a beta-galactosidase, ambas terapias de reposição enzimática (TRE), foram incorporadas no âmbito do SUS para o tratamento da DF clássica em pacientes a partir dos sete anos. A versão preliminar da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença prevê a indicação das TRE e não preconiza o uso da chaperona migalastate, sendo esta o foco do dossiê submetido à Conitec, que é aqui analisado. Em 2021, a Conitec recomendou a não incorporação do migalastate para DF, pois houve incertezas sobre os benefícios clínicos, e as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário foram bastante elevados.

Pergunta: O uso de migalastate em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma variante patogênica suscetível é eficaz e seguro frente a placebo, alfa-galactosidase e beta-galactosidase?

Evidências clínicas: O NATS refez todo o processo de busca de evidências e incluiu 9 artigos, sendo todos aqueles incluídos pelo demandante (referentes aos ECRs FACETS e ATTRACT) e mais dois não incluídos por este. Em relação aos achados da literatura avaliada (pelo demandante e pelo NATS), houve heterogeneidade em relação aos efeitos conforme o comparador avaliado. Em relação ao placebo, as evidências indicam que, a médio-longo prazo (18-24 meses), migalastate reduziu a hipertrofia de ventrículo esquerdo e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e se associou a uma preservação desta ao final de 24 meses. Em relação aos sintomas gastrointestinais, houve melhora de diarreia naqueles que usaram o migalastate. Já nos desfechos representativos da qualidade de vida associada à saúde (SF-36 e dor), não foram observadas diferenças significativas entre o grupo migalastate e placebo após 6 meses. Nas comparações com TRE, os estudos indicam que migalastate e TRE apresentaram efeitos comparáveis sobre a função renal, ao longo dos 18 meses. Em relação aos achados ecocardiográficos, houve redução significativa na massa do ventrículo esquerdo entre o *baseline* e o mês 18 no grupo migalastate (-6,60 g/m²; IC95%: -11,00 a -2,20). Os escores de SF-36 e BPI não se alteraram em nenhum dos dois grupos. Em todas as avaliações, os efeitos adversos do migalastate foram principalmente leves ou moderados, sendo os mais comuns: cefaleia e nasofaringite. Em relação à análise de risco de viés, o NATS considerou todos os artigos incluídos com risco de viés moderado. Para as comparações com placebo, seis desfechos tiveram grau de certeza moderado e apenas um ('qualidade de vida associada à saúde') obteve baixa certeza de evidência. Na comparação com TRE, de forma semelhante 6 em 7 desfechos tiveram certeza de evidência moderada e um com certeza baixa.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade, na forma de um modelo de Markov. Os custos utilizados pelo demandante foram todos aferidos através de microcusteio. O demandante encontrou uma RCEI de R\$ 707.922,37/anos de vida e R\$ 11.268.868,99/QALY. O modelo adotado pelo demandante apresentou limitações relevantes, por exemplo: não utilizou os valores das enzimas advindos de compras públicas para a construção de seu modelo, não utilizou dados da fase de revisão das evidências e nenhum dado que comparava diretamente migalastate com outros tratamentos. O demandante adotou o pressuposto de que o migalastate e a TRE seriam iguais em termos de efeitos, quer em eficácia ou segurança. O NATS refez os cálculos adotando os valores

encontrados no BPS para as enzimas recombinantes e manteve os demais parâmetros do demandante. Com isso, a RCEI seria -R\$ 3.144.903,78/anos de vida e -R\$ 197.566,21/QALY.

Análise do impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante considerou o uso do migalastate, a partir de 2025, em pacientes que tenham uma variante patogênica suscetível. Este encontrou um aumento no dispêndio em torno de R\$ 96 milhões ao longo de 5 anos. O NATS refez a AIO e projetou dois cenários alternativos: o primeiro reproduziu o mesmo cenário adotado pelo demandante (10% no 1º ano chegando a 50% no 5º ano) e o segundo considerou iniciar com 30% chegando a 70% no quinto e último ano. Os valores das enzimas de TRE foram buscados no BPS. O NATS encontrou, ao final de cinco anos, para o cenário 1, um impacto incremental de R\$ 264.488.125,40, e, para o cenário 2, um incremento de R\$ 438.914.695,00. Houve marcada diferença entre os valores encontrados pelo demandante e pelo NATS, tendo os cálculos do NATS apontado para custos incrementais bem superiores àqueles elencados pelo demandante.

Recomendações internacionais: As buscas do NATS encontraram recomendações positivas de incorporação da tecnologia no Reino Unido, Austrália, Canadá e Escócia, não tendo sido encontradas recomendações em outras agências.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias potenciais para tratamento da doença de Fabry em adultos. São eles: pegunigalsidase alfa, estimulador de alfa-galactosidase; venglustate e AL-01211, inibidores da glicosilceramida sintase. A pegunigalsidase alfa já possui aprovação no FDA e EMA.

Considerações finais: Em comparação com TRE, os estudos indicam que migalastate e TRE apresentaram efeitos comparáveis sobre a função renal, já para achados ecocardiográficos, houve redução significativa na massa do ventrículo esquerdo para migalastate. Ainda, nos desfechos clínicos compostos, a percentagem de pessoas que sofreram eventos (renais, cardíacos ou cerebrovasculares), durante o período de 18 meses, foi de 29% para o grupo migalastate e 44% para o grupo TRE. Além disso, os efeitos adversos do migalastate foram principalmente leves ou moderados. Em relação à repercussão em termos de custo adicional por paciente: na comparação entre migalastate e TRE, como o pressuposto adotado pelo demandante de eficácia igual entre estes medicamentos, o custo é reduzido em cerca de meio milhão de reais. Já na comparação entre migalastate e tratamento de suporte (dentre aqueles que não tinham acesso a tratamento primário com TRE segundo os critérios da incorporação deste tratamento), haveria um gasto adicional de cerca de 5 milhões por indivíduo. Em relação à submissão anterior da tecnologia, o demandante mudou a pergunta PICO, já que hoje as TRE estão incorporadas no SUS. Além disso, o preço proposto para incorporação está mais baixo, sendo R\$ 2.256,66 por cápsula na primeira submissão e R\$ 1.500,00 por cápsula na submissão atual. Destaca-se que o migalastate é uma opção que dispensa a infusão endovenosa, por ser de uso oral, porém tem efeito apenas num subgrupo de pacientes: os portadores das denominadas mutações suscetíveis (35% a 50% dos casos).

Perspectiva do Paciente: A Chamada Públicas nº 55/2024 esteve aberta durante o período de 19/7/2024 a 29/7/2024 e recebeu 91 inscrições. A participante descreveu a sua experiência como paciente com doença de Fabry, ressaltando a demora do diagnóstico e a ocorrência de comprometimento motor dos membros inferiores como principal manifestação da condição de saúde. Em relação ao uso do migalastate, informou fazer uso da tecnologia desde 2014, destacando a comodidade posológica como principal benefício em comparação com a alfa-galactosidase.

Recomendação preliminar da Conitec: os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC, na 135ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 06 de novembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento Migalastate para o tratamento e pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com diagnóstico de doença de Fabry (DF) e que possuam uma variante patogênica suscetível. O Comitê considerou que a relação custo-efetividade extrapola de forma significativa aquelas encontradas para os demais tratamentos primários para a Doença de Fabry, incorporados recentemente no SUS, além de existirem incertezas sobre as vantagens do medicamento sobre as referidas opções.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença de Fabry (DF), também conhecida como doença de Anderson Fabry, é um erro inato do metabolismo, uma esfingolipidose, de herança ligada ao X (Xq22.1), ocasionada pela deficiência da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A). Mutações no gene *GLA*, que codifica a proteína α -galactosidase A (GLA, 300644), levam à deficiência da enzima lisossômica α GAL-A^{1,2}.

A DF é a glicosfingolipidose mais comum no mundo. A incidência de indivíduos hemizigotos para a doença situa-se em 1 para cada 117.000 indivíduos nascidos vivos^{3,4}. A sua prevalência é estimada entre 0,21 e 0,85 casos por 100.000 habitantes, em estudos realizados no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Países Baixos⁵. No entanto, a maioria destes estudos não considera as mulheres acometidas pela DF, visto que as manifestações clínicas são muito variáveis e o diagnóstico pela dosagem da α GAL-A não é um bom indicador neste grupo. Assim, as mulheres são identificadas apenas quando um paciente masculino é diagnosticado na família. No Brasil, não há estudos sobre incidência ou prevalência da DF. A DF tem um alto grau de penetrância em homens, sendo que quase 100% deles apresentam complicações da doença. Já em mulheres, a penetrância é considerada intermediária e em torno de 50 a 70% das mulheres com mutações no gene apresentam manifestações de DF⁶⁻¹⁰.

A deficiência da α GAL-A, por sua vez, leva ao acúmulo de glicosfingolipídios, principalmente a globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo. Esta alteração genética manifesta-se em todos os subtipos celulares, mas o grau de envolvimento varia muito entre os diferentes tipos de células e órgãos, refletindo a heterogeneidade das taxas de metabolismo de esfingolipídios nas células e tecidos do nosso corpo^{3-6,11}.

A GL-3 acumula-se, especialmente, nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo. Assim, as manifestações clínicas decorrentes do acúmulo de GL-3 ocorrem principalmente no endotélio vascular da pele, coração, fígado, rins e sistema nervoso central (SNC). Pode, ainda, haver alterações auditivas, vestibulares, oftalmológicas e do trato gastrointestinal^{3-6,11,12}.

A doença é sistêmica e se manifesta com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perda auditiva, lesões de pele típicas (angioqueratomas) e distúrbios gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal^{11,13}. Outros achados comuns são córnea verticilada (opacidade corneana assintomática); hipo ou anidrose; intolerância ao calor, ao frio e ao exercício^{11,14,15}. A manifestação mais comum da DF é a neuropatia dolorosa, incluindo as acroparestesias intermitentes, as denominadas “crises de Fabry”, com dor aguda que dura de horas a dias. Os achados neuropatológicos indicam que a dor é resultado da neurodegeneração das fibras nervosas das raízes dos gânglios dorsais, associadas à degeneração axonal das fibras curtas¹¹⁻¹⁶.

As alterações cardíacas podem incluir hipertrofia ventricular esquerda (HVE), doença valvular (particularmente, insuficiência mitral), doença arterial coronariana e anormalidades de condução, levando com o tempo à insuficiência

cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio¹⁷. O envolvimento dos podócitos nos glomérulos renais leva a proteinúria e hematúria, geralmente detectadas na adolescência¹⁴. O comprometimento desses diferentes órgãos e sistemas tem, frequentemente, um caráter evolutivo. Assim sendo, entre a terceira e a quinta décadas de vida, a maioria dos indivíduos apresenta doença renal, com necessidade de diálise e transplante e doença cardíaca grave¹⁸.

A doença cerebrovascular também é frequente nesta população, apresentando-se com lesões na substância branca, parestias, vertigem, acidente vascular encefálico (AVE) precoce e ataques isquêmicos transitórios (AIT). Não se sabe ao certo o tempo necessário até a evolução para os sintomas e lesões nos órgãos-alvo¹⁴⁻¹⁷. As insuficiências renal e cardíaca juntas representam as principais causas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos e contribuem para redução da expectativa de vida, que é de cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres^{17,18}.

4.2 Diagnóstico

Nenhuma característica clínica da DF é diagnóstica por si só. A soma de critérios clínicos, laboratoriais e moleculares é essencial para diagnóstico definitivo de DF (Quadro 1). Adicionalmente o diagnóstico da DF difere em pacientes do sexo masculino e feminino, devido às particularidades da doença cada um dos sexos.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para Doença de Fabry.

Pacientes Masculinos		Pacientes Femininos	
Presença de mutação patogênica ou provavelmente patogênica no gene α GAL-A + Deficiência da enzima α GAL-A (atividade $\leq 5\%$)		Presença de mutação patogênica ou provavelmente patogênica no gene α GAL-A + Mensuração da enzima α GAL-A desnecessária	
+ A ou B ou C ou D			
A (clínica)	B (bioquímica)	C (familiar)	D (histológica)
Presença de um ou mais: dor neuropática, córnea <i>verticillata</i> , angioqueratoma.	Elevação plasmática ou urinária GL-3 ou liso-GL-3 (> 1,8 ng/mL).	Membro da família com diagnóstico definitivo de DF portando a mesma mutação.	Alterações histológicas sugestivas de depósitos lisossomais em órgãos-alvo (rins, pele, coração).

Legenda: DF (doença de Fabry); α -GAL (α -galactosidase A); GL-3 (globotriaosilceramida); liso-GL-3 (globotriaosilfosfingosina)

Nota 1: Há pacientes do sexo masculino com mutação patogênica, atividade da enzima α -GAL $\leq 5\%$, mas sem presença de nenhum critério A/B/C/D.

Nota 2: A despeito dos critérios A, B, C, D estarem na tabela abaixo da atividade enzimática e alterações do gene, é importante ressaltar que na maioria dos pacientes estes antecedem a suspeita e, portanto, a realização destes exames. Casos sem sintomas (no sexo masculino) costumam ser diagnosticados devido à existência de outros casos na família.

Nota 3: Como apresentado na figura 1, naqueles pacientes que já tem uma mutação familiar identificada, preconiza-se sequenciar esta mutação e não o gene completo.

Nota 4: A dosagem da enzima α GAL-A deverá ser realizada em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos. Dosagens realizadas em papel filtro não devem ser utilizadas como critério diagnóstico^{19,20}.

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da DF pode ser dividido em sintomático, para controle de sinais e sintomas, e específico para a doença. Atualmente, o SUS disponibiliza aos pacientes com DF tratamentos para amenizar os sintomas e complicações. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da DF, na sua versão atualizada de 2024, que se encontra atualmente em análise pós-consulta pública (Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 19/2024, de 9 a 28 de maio de 2024), os medicamentos disponíveis no SUS para tratamento primário da DF são as enzimas recombinantes alfafalsidase e betagalsidase (Tabela 1)²⁰. As duas fazem parte da estratégia de tratamento denominada Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que foi a primeira estratégia de tratamento primário da DF e de outros erros inatos do metabolismo.

A alfafalsidase teve recomendação de inclusão pela Conitec em março de 2023 e a betagalsidase em dezembro de 2023^{21,22}. Ambas foram incorporadas para o tratamento da forma clássica da DF em pacientes com idade igual ou superior a 7 anos, de ambos os sexos^{23,24}.

Tabela 1. Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da DF.

Medicamento	Apresentação	Esquema de administração
Alfafalsidase (Replagal®)	Solução injetável de 1 mg/mL	A dose recomendada é de 0,2 mg/kg de peso em administração intravenosa (IV) a cada duas semanas. O preparo deve envolver a diluição do volume total da alfafalsidase em 100 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% para infusão.
Betagalsidase (Fabrazyme®)	Solução injetável de 5 mg/ mL	A dose recomendada é de 1 mg/kg de peso em administração IV a cada duas semanas. O volume total da betagalsidase deve ser diluído entre 50 e 500 mL de cloreto de sódio 0,9% considerando a dose individual. Em doses menores que 35 mg deverá ser usado um mínimo de 50 mL; para doses de 35 a 70 mg, utilizar um mínimo de 100 mL; para doses de 70 a 100 mg, utilizar um mínimo de 250 mL, e; para doses maiores que 100 mg, utilizar 500 mL.

Fonte: Bulário ANVISA^{23,24}.

Existe outra modalidade de tratamento primário para a DF, que não está incorporada no SUS e que é o foco do dossiê do demandante: o uso de chaperonas. Do ponto de vista biológico, as chamadas chaperonas (ou chaperonas moleculares) são um grupo de proteínas que auxiliam outras proteínas a se dobrarem para adquirir a sua conformação (durante ou após a síntese destas), que participam da construção ou desconstrução de outras proteínas e que também auxiliam na translocação destas nas organelas celulares ^{25,26}.

O migalastate é uma chaperona, que consiste num análogo da galactose terminal de Gb3, estabilizando formas mutantes suscetíveis da enzima α -Gal A. O migalastate aumenta e estabiliza a atividade lisossomal da α -Gal A, facilitando o tráfego daquelas formas da α -Gal A que possuem as chamadas ‘mutações suscetíveis’ do retículo endoplasmático para os lisossomos^{25,27}. Essas variantes patogênicas suscetíveis são caracterizadas por provocarem algumas alterações no gene codificador da enzima (no caso específico da DF, o gene *GLA*), que estão associadas à manutenção de atividade enzimática residual. Para se caracterizar uma variante patogênica como suscetível é necessário realizar um teste laboratorial (GLP-

HEK) que avalie a atividade da α -Gal A induzida pela presença de migalastate em células de rim embrionário humano (HEK) transfectadas com plasmídeos de DNA contendo variantes do gene *GLA*. As variantes patogênicas passíveis de beneficiar-se de migalastate exibem um aumento de atividade de pelo menos 1,2 vezes no seu valor basal e um incremento na atividade absoluta $\geq 3\%$ em relação à alfa-galactosidase de tipo 'selvagem'^{27,28}. Segundo o dossiê do demandante (página 29), as informações com os resultados desses testes, estão disponíveis no site <https://www.galafoldamenabilitytable.com/>, o qual lista todas as variantes patogênicas suscetíveis e não suscetíveis já testadas até o momento.

4.4 Necessidades Médicas não atendidas

Como já mencionado, a DF é uma doença multisistêmica com morbi-mortalidade relevantes associadas. Existe tratamento primário para a DF (TRE e chaperona), porém não é possível afirmar que algum deles leve à cura da doença. A literatura indica a existência de benefícios em alguns sintomas, em alterações renais, cardíacas e cardiovasculares, porém isso não ocorre em todos os pacientes tratados e naqueles com resultados positivos, isso se dá de forma heterogênea em termos de magnitude e duração.

Como também foi mencionado, de acordo com o PCDT da DF, na versão preliminar, os medicamentos disponíveis no SUS para tratamento primário da DF são as enzimas recombinantes alfa-galsidase e betagalsidase²⁰. Um dos principais eventos adversos destas são as reações infusionais caracterizadas por febre, calafrios, edema, erupção cutânea, náusea e dispneia (ligadas a anticorpos do tipo IgG). A formação de anticorpos anti-enzimas podem também, potencialmente, afetar a eficácia destas.

A chaperona migalastate²⁸ é uma opção que dispensa a infusão endovenosa, por ser de uso oral e não parece se associar a formação de anticorpos que afetam sua eficácia porém, como já mencionado, tem efeito apenas num subgrupo de pacientes: os portadores das denominadas mutações suscetíveis; e assim como as enzimas, não pode ser considerada uma opção de cura à DF e apenas poderia ser uma opção para uma substituição parcial às terapias atualmente disponíveis. De acordo com o dossiê do demandante, dentre as mutações atualmente conhecidas que causam a DF, apenas 35% a 50% são suscetíveis ao migalastate.

4.5 Recomendação Anterior da Conitec

No ano de 2021, houve uma submissão à Conitec da mesma tecnologia, migalastate, com vistas à sua incorporação. O relatório nº 632, de junho de 2021²⁹, traz a recomendação de não incorporação da tecnologia, pois houve incertezas sobre os benefícios clínicos, e as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário foram bastante elevados.

Existem algumas diferenças entre as duas submissões. Em relação à pergunta PICO (Quadro 2). Houve uma modificação na indicação da bula, que passou a ser a partir dos 12 anos de idade; por conseguinte, a população na submissão atual acompanhou este aspecto.

Quadro 2. Comparações entre as submissões da tecnologia Migalastate

Variáveis	Submissão 2021	Submissão 2024 (atual)
Tecnologia	Migalastate	
População	Pacientes adultos e adolescentes de 16 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de DF e que possuam uma mutação suscetível.	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de DF que possuam uma mutação suscetível.
Intervenção	Migalastate	
Comparadores	Aberta/Sem comparador específico	Placebo, alfafalsidase e betagalsidase
Desfechos	Desfechos relacionados à eficácia e segurança	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipos de Estudos	Não reportado	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: autoria própria

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O migalastate (Quadro 3) é uma chaperona farmacológica desenvolvida para se ligar de forma seletiva e reversível, com alta afinidade para sítios ativos de determinadas formas mutantes da α -Gal A, cujos genótipos são referidos como variantes patogênicas (ou mutações) suscetíveis. O medicamento estabiliza estas formas mutantes e facilita o seu transporte para os lisossomos, onde a dissociação do migalastate repõe (parcialmente) a atividade da α -Gal A, e leva ao catabolismo de GL-3 e substratos relacionados. O migalastate não é recomendado para utilização em pacientes com insuficiência renal grave, definida por um valor estimado de TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m². Outro aspecto importante é que o migalastate não deve ser tomado em dois dias consecutivos²⁸.

Em termos de segurança, de acordo com a bula do medicamento, o único evento adverso muito frequente é a cefaleia²⁸ (mais aspectos sobre efeitos adversos estão descritos no item 6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Migalastate
Nome comercial	GALAFOLD®
Apresentação	Cápsulas duras com 123 mg de migalastate
Detentor do registro	Pint Pharma Produtos Médico-hospitalares e Farmacêuticos LTDA
Fabricante	Almac Pharma Services Limited, Reino Unido (importado por: Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda.)

Indicação aprovada na Anvisa	O Galafold é indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de α -galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico de doença de Fabry (DF) e que possuam uma mutação suscetível.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 123 mg de migalastate (1 cápsula), por via oral em dias alternados, no mesmo horário do dia.
Patente	BR112019025083 [produto (macromolécula) e formulação; vigência prevista até 30/05/2038]*

Fonte: Dossiê do demandante e Bulário ANVISA. *Para mais informações, consultar o apêndice 1

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS)^{30,31}. Buscou-se com isto considerar os menores preços de compras públicas (preferencialmente os praticados em pregões) (Tabela 2). Quanto aos valores praticados no relatório da submissão anterior, o preço proposto foi de R\$ 31.593,29, ou seja, R\$ 2.256,66 por cápsula²⁸.

Tabela 2. Preço da tecnologia migalastate (por caixa com 14 cápsulas)

Medicamento	Preço por frasco proposto pelo demandante	PMVG 0%	PMVG 18% ¹	Preço por frasco praticado em compras públicas ²
Migalastate (Galafold®)	R\$ 21.000,00 (R\$ 1.500,00 por cápsula)	R\$ 45.406,56 (R\$ 3.242,33 por cápsula)	R\$ 56.899,47 (R\$ 4.064,25 por cápsula)	--

¹Tabela CMED publicada em 09/07/2024, atualizada em 29/07/2024; foram considerados os de PMVG 0% e 18% (respectivamente menor e maior alíquota).

²As buscas no BPS e SIASG não demonstraram nenhum registro para o medicamento nos últimos 24 meses.

Fontes: Dossiê do demandante, CMED e BPS

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Visando avaliar a possibilidade de incorporação do migalastate para o tratamento da DF, junto àquelas opções já disponíveis no SUS, foram avaliadas criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante *Pint Pharma*.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: “O uso de Migalastate em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível é eficaz e seguro frente a placebo, alfa-galactosidase e beta-galactosidase?”.

O detalhamento da pergunta de pesquisa do demandante é apresentado no Quadro 4, a seguir. A despeito de não ter explicitado no quadro da PICO ou no texto, o demandante utilizou apenas artigos completos (resumos de congresso ou abstracts foram excluídos). Ainda em relação à pergunta de pesquisa utilizada pelo demandante, esta não especificou se as comparações com placebo ou TRE em termos de eficácia e segurança objetivariam avaliar não-inferioridade ou superioridade. O demandante considerou três possíveis comparadores (comparação direta ou indireta): placebo, alfa-galactosidase e beta-galactosidase (quadro 4).

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes/desfechos) elaborada pelo demandante

P - População	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível.
I - Intervenção	Migalastate (GalaFold®)
C - Comparação	Placebo, alfa-galactosidase e beta-galactosidase
O - Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipos/Desenhos de Estudos	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados*.

Fonte: Dossiê do demandante. *apenas artigos completos foram considerados pelo demandante.

No aspecto metodológico, para identificar as evidências o demandante realizou busca nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via BVS). Foram citadas buscas complementares em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas. Não foram citadas buscas em registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov), em registro de revisões sistemáticas (Prospero) ou de literatura cinzenta.

As estratégias de busca utilizadas pelo demandante foram descritas no dossiê enviado, utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção (páginas 36 e 37 do dossiê), sem restrições de datas e sem usos de filtros. Foram definidos como desenhos de interesse pelo demandante: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs). Os critérios adicionais de inclusão foram pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de DF e que possuíam uma mutação suscetível em uso de migalastate. Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I e fase II, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos sem comparador, estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. Observou-se ainda que, a despeito de não ter explicitado isso nos critérios, o demandante incluiu apenas artigos completos e excluiu resumos de congressos.

6.1.1 Resultados da busca - demandante

Foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade (pág. 42 do dossiê), informando que após a realização da busca nas bases de dados 655 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, sete artigos foram selecionados e incluídos (Figura 1). Os sete títulos incluídos pelo demandante foram advindos de 2 ECRs (FACETS e ATTRACT), cujas publicações ocorreram entre 2016 e 2020.

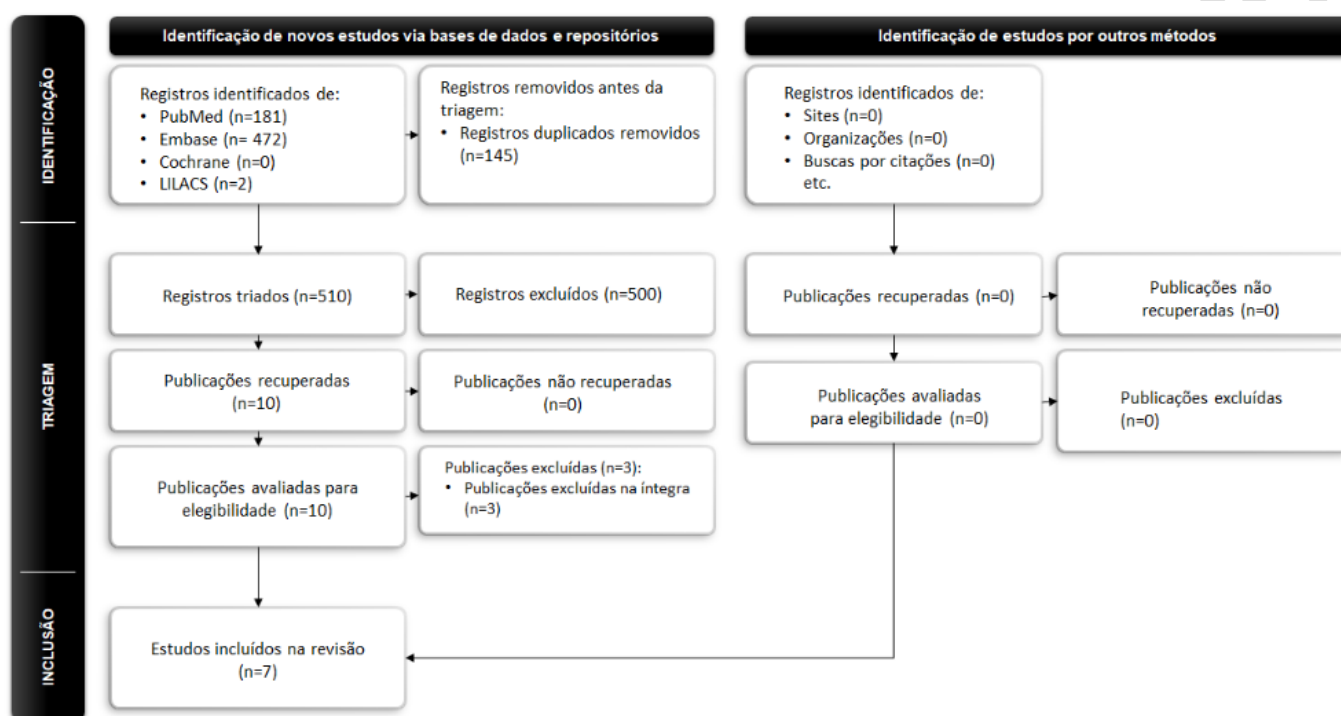


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança apresentada pelo demandante
Fonte: Dossiê do demandante

Como todos os artigos incluídos e analisados pelo demandante também o foram pelo NATS estes estudos, assim como seus respectivos resultados, serão apresentados e discutidos posteriormente neste relatório.

6.1.2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo demandante

O demandante apresentou (página 102 do dossiê) a avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta adequada, RoB 2.0, que foi aplicada por este apenas para os artigos que fizeram as análises primárias dos estudos FACETS e ATTRACT (respectivamente Hughes et al 2016 e Germain et al 2017- 31,32)^{32,33}. Os resultados do demandante para o ROB 2.0 são apresentados na Figura 2, um aspecto que se destaca é que o demandante apresentou os resultados por desfecho, considerando apenas as duas publicações iniciais dos estudos FACETS e ATTRACT^{32,33}. Nesta é possível ver que o

demandante considerou o estudo FACETS com um risco de viés moderado (*'some concerns'*) e o ATTRACT de alto risco de viés (*'high risk'*).

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	FACETS	Migalastate	Placebo	Resposta	!	+	+	+	+	!	+	Low risk
2	FACETS	Migalastate	Placebo	Função renal	!	+	+	+	+	!	!	Some concerns
3	FACETS	Migalastate	Placebo	Variáveis ecocardiográficas	!	+	+	+	+	!	!	Some concerns
4	FACETS	Migalastate	Placebo	Sintomas gastrointestinais	!	+	+	+	+	!	!	Some concerns
5	FACETS	Migalastate	Placebo	QVRS	!	+	+	+	+	!	D1	Randomisation process
6	FACETS	Migalastate	Placebo	Segurança	!	+	+	+	+	!	D2	Deviations from the intended interventions
7	ATTRACT	Migalastate	TRE	Função renal	+	-	+	-	+	-	D3	Missing outcome data
8	ATTRACT	Migalastate	TRE	Variáveis ecocardiográficas	+	-	+	+	+	-	D4	Measurement of the outcome
9	ATTRACT	Migalastate	TRE	QVRS	+	-	+	-	+	-	D5	Selection of the reported result
10	ATTRACT	Migalastate	TRE	Avaliação composta de resultados clínicos	+	-	+	-	+	-		
11	ATTRACT	Migalastate	TRE	Segurança	+	-	+	-	+	-		

Figura 2. Avaliação de Risco de viés, segundo Rob 2.0, realizada pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante

Já em relação a avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE (páginas 105 e 106 do dossiê), tendo realizado avaliação para dois grupos de comparações: migalastate vs placebo e migalastate vs TRE. Para migalastate vs placebo, o demandante considerou os seguintes desfechos: Resposta, definida por redução ≥ 50% em inclusões de GL-3 por capilar intersticial renal (certeza da evidência moderada); função renal (certeza da evidência moderada); variáveis ecocardiográficas (certeza da evidência moderada); sintomas gastrointestinais (certeza da evidência alta); qualidade de vida associada à saúde (certeza da evidência alta); e segurança (certeza da evidência alta). Já para as comparações de migalastate vs TRE, o demandante considerou os seguintes: função renal (certeza da evidência moderada); variáveis ecocardiográficas (certeza da evidência baixa); qualidade de vida associada à saúde (certeza da evidência moderada); avaliação composta de resultados clínicos (certeza da evidência moderada); e segurança (certeza da evidência moderada).

6.2 Resultado da busca e seleção de estudos realizada pelo NATS (e comparação com demandante)

Com base na pergunta PICO estabelecida pelo demandante e com as mesmas palavras/expressões utilizadas por este, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via BVS) e EMBASE. As buscas foram realizadas entre 26 e 27 de julho de 2024, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. No apêndice 2, é apresentada a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados. Não foi utilizado nenhum filtro de busca.

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®.

Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 686 citações de estudos, destas 180 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas, restaram 506 referências que foram avaliadas por título e resumo. A fase de avaliação por título e resumo excluiu 479 artigos, tendo restado 27 para avaliação do texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 9 estudos (todos ECRs). A Figura 3 resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade da literatura pesquisada.

Dos nove artigos incluídos ao final pelo NATS, sete deles (todos ECRs) foram incluídos pelo demandante no seu dossiê^{32–38}. Todos os artigos incluídos no dossiê do demandante foram capturados na revisão feita pelo NATS e incluídos na análise de evidências. O demandante havia incluído no seu dossiê 7 publicações, advindas de 2 ECRs (FACETS e ATTRACT), além destes mesmos sete artigos, a busca de NATS incluiu outros dois estudos com dados dos ECRs FACETS, ATTRACT e as extensões destes (AT1001–041 e AT1001–042), publicados em 2021 e 2022^{39,40}.

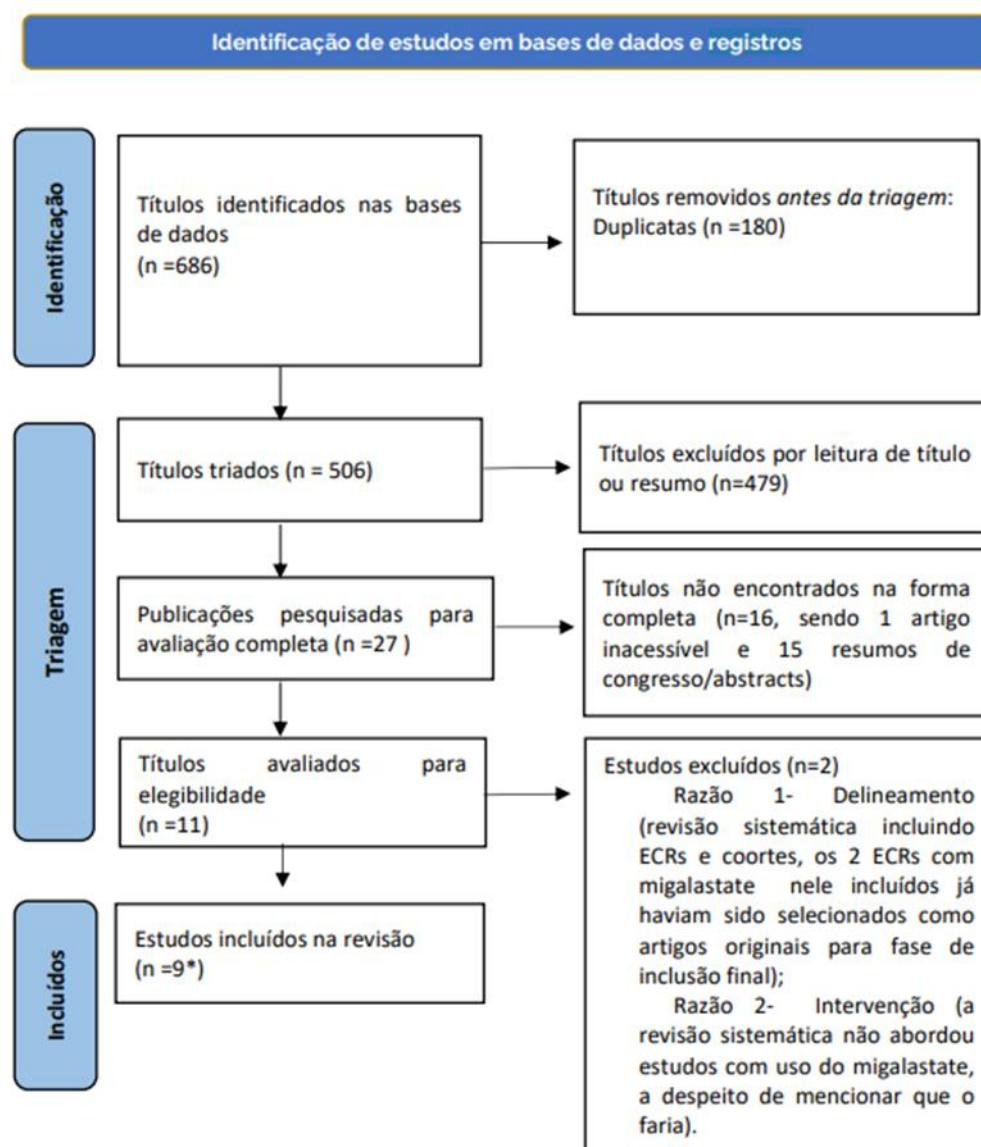


Figura 3. Fluxograma do processo de elegibilidade- NATS

*Estudo de Bichet et al 2021, teve publicado em sequência um *corrigendum* da tabela 1 com as características basais dos pacientes.

Os outros dois artigos, incluídos apenas pelo NATS, foram duas avaliações *post-hoc* de dados de ECRs e seus seguimentos: Bichet et al., de 2021³⁹ e Hughes et al., de 2022⁴⁰. Um deles, do grupo de Bichet et al., 2021, apresentou um *corrigendum* restrito à tabela 1 com as características basais dos pacientes na sequência de sua publicação inicial. Assim, o NATS avaliou o artigo original de Bichet et al. e seu *corrigendum* em conjunto³⁹. Estes artigos foram capturados pelo demandante, mas aparecem como excluídos por este (página 103 do dossiê) com a seguinte justificativa: “Sem dados para o grupo comparador”. Porém, na avaliação do NATS, esta consideração não se aplicaria, posto que ambos os artigos têm análises *post-hoc* de ECRs (FACETS, ATTRACT) e de estudos de extensão destes (AT1001-041 e AT1001-042), em que

a eficácia e a segurança do migalastate foram avaliadas entre 2 até 5 anos após os estudos originais, em fases de seguimento. Além disso, os dados de alguns dos estudos incluídos pelo demandante no seu dossiê advêm também da fase de acompanhamento pós ECRs, na qual todos utilizaram o migalastate: Germain et al., 2019³⁵; Hughes et al., 2019³⁶; e Feldt-Rasmussen et al., 2020³⁷. Considerando estes aspectos, o NATS optou por incluir e analisar estes estudos de Bichet et al. e Hughes et al., de 2021 e 2022^{39,40}.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Os nove estudos incluídos pelo NATS foram, primariamente ECRs (com fase de extensão). As características principais destes são apresentadas no Quadro 5, a seguir.

Quadro 5. Características dos estudos incluídos (NATS- e demandante)

Estudo (Autores/Ano)	Desenho	Nº de participantes	População e Tempo de Seguimento	Intervenção	Comparador	Desfechos	Incluído pelo demandante?
Germain et al, 2016³² (estudo FACETS)	ECR Etapa 1: ECR duplo cego multicêntrico de fase III com 6 meses de acompanhamento. Etapa 2: Estudo aberto com migalastate com seis a 12 meses de acompanhamento. (Estudo teve ainda fase de extensão: pacientes que completassem o estágio 2 poderiam continuar um estudo de extensão por mais 12 meses (meses 13 a 24), neste todos receberam migalastate.	Etapa 1: 67 randomizados (60% com fenótipo clássico e 64% sexo feminino) Etapa 2: 50	Pessoas de 16 a 74 anos com DF que nunca receberam TRE ou que não tenham recebido esta nos últimos ≥ 6 meses. Inicialmente 67 pacientes foram randomizados por apresentarem um teste inicial sugerindo mutação suscetível. Teste específico posterior descartou 17 destes, tendo sido incluídos 50 pacientes com mutação suscetível. Entre 6 e 24 meses.	Migalastate	Placebo	Etapas 1 e 2: Redução do número médio de inclusões de GL-3, níveis plasmáticos de Lyso GL-3, níveis urinários de GL-3 (em pacientes com mutação α-GAL suscetível), variáveis ecocardiográficas, alterações do TGI através do GSRS, SF -36, dor e segurança. Em 24 meses: variação da média anual da TFGe, a partir do baseline	Sim
Hugues et al, 2017³³ (Estudo ATTRACT)	ECR aberto com 18 meses de acompanhamento e extensão de 12 meses apenas com migalastate. totalizando 30 meses para estes casos.	57 randomizados (56% sexo feminino)	Pessoas de 18 a 72 anos diagnosticadas com doença de Fabry. 57 pacientes randomizados com mutações 'potencialmente' suscetíveis, o teste específico não mostrou isso em 4 casos, restando 53 pacientes com mutação suscetível. Entre 18 e 30 meses.	Migalastate	TRE (alfagalsidase ou betagalsidase)	Variação a partir do baseline da TFGe, níveis plasmáticos de Lyso GL-3, níveis urinários de GL-3. Frequência de desfechos clínicos compostos: eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses, variáveis ecocardiográficas, SF-36, dor e segurança.	Sim
Schiffmann et al, 2018³⁴	ECR	50	Pessoas de 16 a 74 anos com DF que nunca receberam TRE ou que não tenham recebido esta nos últimos ≥ 6 meses.	Migalastate	Placebo Fase de seguimento, todos em uso	Diarreia (através do GSRS); número médio de inclusões de GL-3; relação entre níveis	Sim

(estudo FACETS)			Pacientes com mutação suscetível. 6 meses		de migalastate.	plasmáticos de Lyso GL-3 e sintoma do TGI (Diarreia).	
Germain et al, 2019³⁵ (estudo FACETS)	ECR (Fase de seguimento da Etapa 2)	50 (14 pacientes masculinos com fenótipo clássico; 36 pacientes com outras apresentações, de ambos os sexos)	Pacientes advindos do estudo FACETS, na entrada no referido estudo tinham de 16 a 74 anos. Pacientes com mutação suscetível. 24 meses.	Migalastate	Placebo Fase de seguimento, todos em uso de migalastate.	Redução do número médio de inclusões de GL-3, níveis plasmáticos de Lyso GL-3, níveis urinários de GL-3 (em pacientes com mutação α -GAL suscetível); variação da média anual da TFG _e , a partir do baseline; variáveis ecocardiográficas; SF - 36 e segurança.	Sim
Hughes et al, 2019³⁶ (Estudo ATTRACT)	ECR	50	Pessoas advindas do estudo ATTRACT, na inclusão naquele, tinham de 18 a 72 anos. Diagnosticadas com doença de Fabry. Todos com mutações suscetíveis. Entre 18 a 30 meses	Migalastate	TRE (alfagalsidase ou betagalsidase) Fase de seguimento, todos em uso de migalastate.	Segurança naqueles que trocaram de TRE para migalastate.	Sim
Feldt-Rasmussen et al, 2020³⁷ (Estudo ATTRACT)	ECR	48	Pessoas advindas do estudo ATTRACT, na inclusão naquele, tinham de 18 a 72 anos. Diagnosticadas com doença de Fabry. Todas com mutações suscetíveis. Seguimento 30 meses	Migalastate	TRE (alfagalsidase ou betagalsidase) Fase de seguimento, todos em uso de migalastate	Variação a partir do baseline da TFG _e , níveis plasmáticos de Lyso GL-3, níveis urinários de GL-3. Frequência de desfechos clínicos compostos: eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses; variáveis ecocardiográficas; SF-36; dor e segurança.	Sim
Narita et al, 2020³⁸ (Estudo ATTRACT-	ECR	7 (3 pacientes com forma clássica).	Análise de subgrupo. Pacientes japoneses advindos do estudo ATTRACT.	Migalastate	TRE	Variação a partir do baseline da TFG _e , níveis plasmáticos de Lyso GL-3, níveis urinários de GL-3.	Sim

análise de subgrupo)		Grupos tratamento: 5 em uso de migalastate e 2 de TRE.	48 meses			Frequência de desfechos clínicos compostos: eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses; variáveis ecocardiográficas; SF-36; dor e segurança.	
Bichet et al, 2021 ³⁹ *Além do artigo original, foi publicado logo em sequência um <i>corrigendum</i> da tabela 1, portanto a análise destes se deu conjuntamente	ECR	78 (10 com forma clássica)	Pacientes advindos dos estudos FACETS. AT1001–041, ATTRACT e AT1001–042. (sem uso prévio de TRE ou com uso prévio de TRE) Tempo de uso de migalastate ≥ 2 anos (posthoc analysis)	Migalastate	nada ou TRE (alfagalsidase ou betagalsidase) Fase de seguimento, todos em uso de migalastate.	Função renal: Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular calculada.	Não
Hughes et al, 2022 ⁴⁰	ECR	97	Pacientes adultos, advindos de ensaios de fase III com migalastate: estudos FACETS. AT1001–041, ATTRACT e AT1001–042. (sem uso prévio de TRE ou com uso prévio de TRE) Tempo de seguimento: média 5,1 anos; Tempo de uso de migalastate: mediana: 5 anos. (posthoc analysis)	Migalastate	nada ou TRE (alfagalsidase ou betagalsidase) Fase de seguimento, todos em uso de migalastate	Resultado composto e separado da ocorrência de eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares.	Não

Obs: TRE- terapia de reposição enzimática, TGI- trato gastrointestinal, TFGe-taxa de filtração glomerular estimada e GL-3 globotriasilceramida.

Foram incluídos pacientes com idade entre 14 e 74 anos nos estudos analisados. Nem todos os artigos informaram os fenótipos incluídos, mas em geral houve participação de pessoas com o fenótipo clássico da DF e com outras apresentações. O tempo de seguimento variou de 6 meses a 8,6 anos.

6.4 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

Para a avaliação dos ECR foi também utilizada a ferramenta RoB 2.0⁴¹, que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou moderado (“com algumas preocupações” ou no original em inglês com ‘*some concerns*’).

Por sua vez a análise completa do risco de viés, realizada pelo NATS está disponível na Figura 4, a seguir. A análise foi feita respeitando-se cada uma das publicações avaliadas.

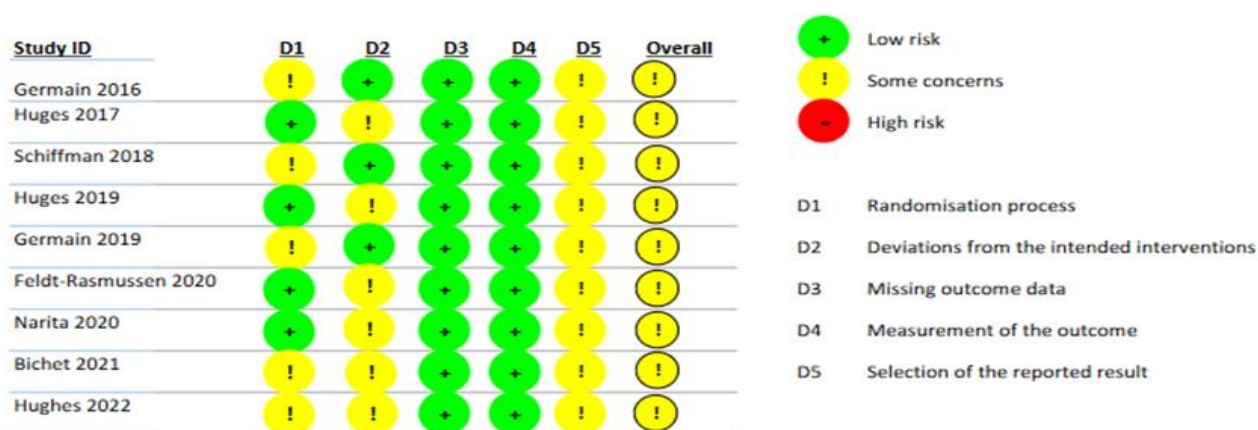


Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, realizada pelo NATS

Os resultados do NATS para o risco de viés, segundo o ROB 2.0 divergem parcialmente do demandante, posto que todas as publicações analisadas foram consideradas de risco de viés moderado (*‘some concerns’*), nenhuma das publicações obteve risco de viés baixo ou alto na análise do NATS. Como já mencionado, o demandante não avaliou todos os artigos incluídos com o RoB 2.0, mas apenas os de Germain et al, 2016³² e Hughes et al, 2017³³, (por desfecho) e em sua avaliação considerou um alto risco de viés nos domínios D2 e D5, que correspondem a ‘Desvio das intervenções pretendidas’ e ‘Seleção do resultado reportado’, no artigo de Hughes et al, 2017³³. O NATS não concordou com esta aferição, atribuindo neste quesito risco moderado, posto que as avaliações apresentadas foram pré-especificadas, por *‘intention-to-treat’*, ainda que o estudo tenha sido aberto. Em relação aos resultados apresentados e a possibilidade de

seleção destes, todos os estudos avaliados foram classificados como de risco moderado, de forma uniforme, posto que todos eles disponibilizaram resultados para a maioria dos pacientes, mas não para todos.

6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia

As análises dos artigos incluídos de forma similar pelo demandante e pelo NATS³²⁻³⁸, e seus respectivos desfechos foram semelhantes aos desfechos apresentados pelo NATS. Os resultados destes são apresentados a seguir, de uma forma sintética.

Estudos que tratam da comparação entre migalastate e placebo:

Germain et al, 2016³² é um ECR multicêntrico de fase III constituído por duas etapas. Os desfechos de eficácia foram os seguintes: percentagem de pacientes que apresentaram resposta, definida como redução $\geq 50\%$ no número de inclusões de GL-3 por interstício capilar renal após seis meses de tratamento (desfecho primário), níveis plasmáticos de lyso-GL3, GL-3 urinário, função renal, variáveis ecocardiográficas, sintomas de TGI (através do Gastrointestinal Symptom Rating Scale/GSRS), qualidade de vida associada à saúde (através do Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey/SF-36), dor (conforme o Brief Pain Inventory – Short Form/BPI). Também foi avaliada a segurança do migalastate.

Os pacientes tinham uma fase inicial de 6 meses com grupo migalastate e grupo placebo, e seguimento de 18 meses, período no qual todos recebiam migalastate. Considerando apenas as pessoas com variantes patogênicas suscetíveis, foram incluídas 50 pessoas (grupo migalastate=28 e grupo placebo=22). Em relação aos fenótipos, 60% dos pacientes apresentavam variantes patogênicas associadas ao fenótipo clássico da doença, 2% associadas ao fenótipo não clássico, 6% associadas a ambos os fenótipos e 32% com variantes patogênicas ainda não classificadas. Com seis meses de tratamento, a análise ITT para o desfecho 'resposta' encontrou 13 pacientes do grupo migalastate (41%) e nove do grupo placebo (28%) que apresentaram resposta ($p=0,30$). Na população com variante patogênica suscetível observou-se uma redução maior no número médio de inclusões de GL-3 no interstício renal e uma maior redução níveis plasmáticos de lyso-GL3, no grupo migalastate comparado ao grupo placebo em seis meses de tratamento. Não houve alteração significativa na função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e mensurada (TFGm) após 6 meses de uso de migalastate porém, no acompanhamento de 24 meses houve redução de ambas as medidas com o uso do migalastate.

Em relação às variáveis ecocardiográficas, não houve diferenças entre os grupos (migalastate e placebo) aos 6 meses de tratamento; porém, nos pacientes em uso de migalastate por um período de 18-24 meses observou-se redução significativa no índice de massa ventricular esquerda em relação ao baseline (variação a partir do baseline até mês 18: -7,7; EP: 3,7; IC 95%: -15,4 a -0,01). Ao final dos primeiros 6 meses, os pacientes com variante patogênica suscetível em uso de migalastate, tiveram melhora de diarreia e sintomas de refluxo. Em relação ao SF-36 e a avaliação de dor, não foram

observadas diferenças significativas entre o grupo migalastate e placebo após 6 meses. Também no período de seguimento inicial de 6 meses, não houve diferença nos efeitos adversos (EAs) entre os grupos migalastate e placebo, sendo o mais frequente destes a cefaleia. Na extensão de acompanhamento do estudo, os EAs mais frequentes foram: proteinúria (16%), cefaleia (11%) e bronquite (11%). Nenhum EA resultou em descontinuação do tratamento. EAs graves foram observados em sete pacientes durante os 6 meses da primeira etapa do estudo (5 no grupo migalastate e 2 no grupo placebo), sendo fadiga e parestesia aqueles possivelmente relacionados ao tratamento. Schiffmann et al., 2018³⁴ avaliaram as diferenças mínimas clinicamente importantes (definidas como uma redução de 0,33 a partir do *baseline*) relacionadas aos quadros de diarreia, avaliados por meio da ferramenta GSRS. Dos 50 pacientes com DF e variante patogênica suscetível, 56% apresentavam sintomas de diarreia no *baseline*. Ao longo de seis meses, doze pacientes (43%) do grupo migalastate apresentaram melhora do GSRS (no domínio diarreia), *versus* dois pacientes (11%) do grupo placebo com melhora ($p=0,02$).

Foi avaliada ainda, uma possível correlação entre os quadros de diarreia e número de inclusões renais de GL-3 e os níveis plasmáticos de lyso-GL3. Aqueles que tiveram uma redução $>0,1$ no número de inclusões de GL-3 estavam 5,6 vezes mais propensos a ter melhora nos quadros de diarreia se comparados àqueles que não tiveram redução ($p=0,031$).

Germain et al., 2019³⁵ analisaram a resposta ao tratamento com migalastate comparativamente em subgrupos do estudo FACETS: homens com o fenótipo clássico da DF e variantes patogênicas suscetíveis *versus* “outros pacientes” (mulheres e homens sem “fenótipo clássico”). A média da variação anual da TFG_e do *baseline* até o mês 24 foi -0,3 (DP 3,76; IC95% -2,80 a 2,25) no grupo fenótipo clássico e -0,3 (DP 4,47; IC95% -2,0 a 1,4) no grupo ‘outros pacientes’. O migalastate reduziu a massa no ventrículo esquerdo em ambos os grupos, sendo a variação média do *baseline* até 24 meses de -16,7 (DP 18,64; IC95% -31,1 a -2,4) no grupo fenótipo clássico e -3,2 (DP 18,66; IC95% -12,5 a 6,1) no grupo ‘outros pacientes’. O EA mais frequente em ambos os grupos foi a cefaleia (29% naqueles com fenótipo clássico e 42% nos ‘outros pacientes’).

Estudos que tratam da comparação entre migalastate e TRE (alfagalsidase ou betagalsidase):

O estudo de Hughes et al, 2017³³, denominado ATTRACT, teve um desenho de ECR aberto, multicêntrico e de fase III, que comparou migalastate e TRE (alfagalsidase e betagalsidase) em termos de eficácia, definida por: mudança do *baseline* até o 18º mês da TFG_e, TFG_m e da taxa de filtração glomerular mensurada pelo *clearance* de ioexol, variação anual da TFG_e, avaliação da ocorrência de desfechos clínicos compostos (eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares), variáveis ecocardiográficas, desfechos de qualidade de vida associada à saúde (através do SF-36), dor (através do BPI) e níveis plasmáticos de lyso-GL3. A segurança também foi avaliada.

Os pacientes elegíveis tinham de 16 a 74 anos, diagnóstico genético de DF, TRE iniciada no mínimo 12 meses antes do *baseline*, variante patogênica suscetível e uma TFG_e ≥ 30 mL /min/1,73 m². O estudo durou 18 meses e teve um seguimento adicional de 12 meses, no qual todos os pacientes utilizaram migalastate. Foram incluídos 36 pacientes no

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.29

grupo migalastate e 24 no grupo TRE. Dos pacientes incluídos, 36% apresentavam variantes patogênicas associadas ao fenótipo clássico da doença, 40% ao fenótipo não clássico, 4% a ambos os fenótipos e 21% ainda estavam sem classificação de fenótipo.

Os autores indicam que migalastate e TRE apresentaram efeitos comparáveis sobre a função renal, ao longo dos 18 meses. Em relação aos desfechos clínicos compostos, a percentagem de pessoas que sofreram eventos (renais, cardíacos ou cerebrovasculares) durante o período de 18 meses foi de 29% para o grupo migalastate e 44% para o grupo TRE. Em relação aos achados ecocardiográficos, houve redução significativa na massa do ventrículo esquerdo entre o baseline e o mês 18 no grupo migalastate ($-6,60 \text{ g/m}^2$; IC 95%: $-11,00$ a $-2,20$) e uma redução não significativa no grupo TRE ($-2,00 \text{ g/m}^2$; IC 95%: $-11,00$ a $7,0$). Os escores de SF-36 e BPI não se alteraram em nenhum dos dois grupos ao longo dos 18 meses de seguimento. Em relação à segurança, a frequência de EAs foi semelhante nos grupos migalastate e TRE (94% e 95%, respectivamente). Os eventos mais frequentes no grupo migalastate foram nasofaringite (33%) e cefaleia (25%). Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à ocorrência de EAs e não foram registrados óbitos. EAs graves foram mais comuns no grupo TRE (33%) do que no grupo migalastate (19%).

Hughes et al., 2019³⁶ avaliaram a segurança relacionada à troca de TRE por migalastate a partir da frequência de EAs em dois grupos: aqueles pacientes que trocaram a TRE por migalastate no *baseline* (denominada coorte 1) e os pacientes que passaram a utilizar migalastate após o mês 18 do estudo (chamada de coorte 2). Na coorte 1, os EAs ocorreram em $\geq 20\%$ dos pacientes; nos primeiros 18 meses, os mais comuns foram nasofaringite (33%) e cefaleia (25%). Durante os 30 meses de estudo o padrão se manteve e os mais frequentes foram nasofaringite (42%), cefaleia (36%) e influenza (27%). Na coorte 2, após a troca por migalastate, os EAs mais frequentes foram nasofaringite (33%), diarreia (27%), vômito (27%), influenza (20%) e cefaleia (20%).

Feldt-Rasmussen et al., 2020³⁷ reportaram dados do estudo ATTRACT do início deste até o mês 30 do estudo. Os pacientes que usaram migalastate ao longo dos 30 meses foram denominados grupo MM ou grupo um, enquanto os demais que usaram TRE na fase ECR e depois migalastate, perfizeram o grupo TM ou dois.

No grupo um, a variação média da taxa anual de TFG_e, a partir do *baseline* foi $-1,70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mediana: $-1,9$; IC 95%: $-2,7$ a $-0,8$). No grupo dois a variação média da taxa anual TFG_e ao longo dos 18 meses foi $-2,00 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mediana: $-0,8$; IC 95%: $-5,7$ a $1,6$), e no período subsequente foi de $-2,10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mediana: $1,2$; IC 95%: $-9,0$ a $4,8$). Na avaliação dos resultados clínicos compostos, observou-se a ocorrência de 'qualquer evento clínico' em dez pacientes (32,3%) do grupo um, enquanto durante os primeiros 18 meses de acompanhamento, seis pacientes do grupo dois (40%) apresentaram 'qualquer evento clínico' já no período subsequente, três pacientes do grupo dois (20%) apresentaram qualquer evento clínico.

No grupo um, 32 pacientes (97%) tiveram pelo menos um EA em qualquer momento do estudo, enquanto no grupo dois, todos os pacientes sofreram ao menos um EA em qualquer momento do estudo. Não foram registrados óbitos

e nem descontinuação devido a eventos adversos. O EA relacionado ao tratamento mais comu em ambos os grupos foi a nasofaringite (42% e 33% respectivamente no grupo 1 e 2).

Narita et al., 2020³⁸ relataram os resultados do subgrupo de pacientes japoneses (migalastate, n=5 e TRE, n=1). Os autores apresentaram resultados de forma descritiva. Na população japonesa, em 18 meses, a variação média da taxa anual de TFGe no grupo migalastate foi -1,80 mL/min/1,73m² e no grupo TRE de 1,60 mL/min/m². Nos cinco pacientes que receberam migalastate do mês 18 até o mês 30, a função renal se manteve estável por todo período (variação média da taxa anualizada de TFGe = -2,94; DP: 2,93 mL/min/1,73m²).

Quanto a função cardíaca, a população japonesa apresentou maior variação de índice de massa ventricular esquerda do que a população geral (-13,08 g/m² versus -6,60 g/m²). Dentre a população japonesa, ocorreu um evento renal (proteinúria) no grupo migalastate e um evento cardíaco (insuficiência cardíaca congestiva) no grupo TRE. Todos os pacientes tiveram algum EA ao longo dos 30 meses de acompanhamento. Nenhum evento foi considerado grave.

A seguir apresentaremos os dados dois dos artigos incluídos apenas na análise do NATS.

Desfecho 1. Função renal

O estudo de Bichet et al³⁹ incluiu pacientes que originalmente tinham entre 12 e 74 anos, no momento da inclusão nos ECRs originais (FACETS e ATTRACT). Alguns destes pacientes não faziam uso prévio de TRE antes do migalastate (denominados pelos autores grupo 'TRE-naive') e outros faziam uso prévio de TRE (passando a fazer uso de migalastate após a etapa de ECR controlado). Todos os pacientes incluídos tinham confirmação genética da DF e possuíam variantes patogênicas suscetíveis confirmadas pelo ensaio GLP-HEK. A análise incluiu todos os pacientes que receberam migalastate por ≥2 anos.

Durante o acompanhamento a longo prazo, a função renal manteve-se geralmente estável nesses pacientes. Usando regressão linear simples, a média nas taxas anuais estimadas da filtração glomerular (TFGe), calculadas com base na chamada '*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation*' (ou CKD-EPI), foram, respectivamente: -1,6 (3,1) mL/min/1,73 m² e - 1,6 (3,6) mL/min/1,73m² em pacientes 'TRE-naive' e com uso prévio de TRE. Já as taxas médias anuais, gerais, de alteração taxas anuais estimadas da filtração glomerular foram: -0,1 (1,8) mL/min/1,73 m² e 0,1 (1,7) mL/min/1,73 m² respectivamente em pacientes 'TRE-naive' e naqueles com uso prévio de TRE. Os autores analisaram a influência de possíveis covariáveis incluídas na análise e descobriu-se que a TFGe basal foi significativa na previsão declínio adicional na função renal (p < 0,0001), seguido pela idade (p = 0,046).

Foi relatada a mudança anual na TFGe por CKD-EPI por até 24 meses para 16 pacientes do sexo masculino com o fenótipo clássico advindos do estudo FACETS [31], dentre eles, 10 pacientes receberam migalastate por ≥2 anos e foram incluídos nesta análise *post hoc*. A média anual da taxa de alteração na TFGe por CKD-EPI foi: -1,7 (3,0) mL/min/1,73 m² neste subgrupo de pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico e -1,5 (3,2) mL/min/1,73m² nos demais pacientes do FACETS (6 deles).

Desfecho 2. Eventos clínicos associados à DF

Hughes et al., 2022⁴⁰ realizaram uma análise *post-hoc* que incluiu dados integrados de pacientes sem uso prévio de TRE e de pacientes adultos com experiência em TRE (com idades entre 16 e 74 anos) que receberam tratamento com migalastate em ensaios clínicos de Fase III com este medicamento, incluindo os estudos FACETS, ATTRACT e as fases de extensão aberta dos mesmos (AT1001-041 e AT1001-042). Nesta publicação a eficácia e segurança do migalastate foram avaliadas por um período de até 5 anos. Este estudo teve como desfecho de interesse os chamados Eventos Clínicos Associados à DF (FACEs), definidos como: 1) eventos renais, incluindo a piora dos níveis de creatinina sérica a partir da linha de base (alterações ≥ 2 vezes os valores basais, entre dois valores consecutivos) ou doença renal em fase terminal que requereu diálise a longo prazo ou transplante renal; 2) eventos cardíacos, definidos como infarto do miocárdio; nova arritmia sintomática que exigiu medicação, cardioversão ou procedimento intervencionista (por exemplo, ablação, implante de marca-passo ou desfibrilador); angina instável; insuficiência cardíaca congestiva que determinou hospitalização; qualquer procedimento médico cardíaco importante (por exemplo, troca de válvula, implante de stent, transplante cardíaco ou persistência de fibrilação) e 3) eventos cerebrovasculares, incluindo AVC ou AIT documentado por um médico. Adicionalmente qualquer morte em consequência de FACEs foi registrada com base na categoria FACE. A linha de base para todos os FACEs foi definida como o início do tratamento com migalastate.

Em Hughes et al., 2022⁴⁰, a incidência de FACEs em pacientes tratados com migalastate ou TRE, por ≥ 18 meses, numa comparação direta, encontrou-se que o migalastate estava associado a uma menor incidência de FACEs. Ao se considerar os dados do início do estudo, os pacientes no grupo tratado com migalastate ($n = 49$) eram mais velhos e clinicamente mais afetados do que os pacientes do grupo tratado com TRE ($n=15$). Após 18 meses de tratamento, na população geral do migalastate *versus* a população com TRE, as taxas de incidência de FACEs foram 60,6 vs 326,6 por 1000 pessoas-ano, respectivamente.

Em homens com envolvimento multiórgão que receberam migalastate ($n=16$) em comparação àqueles que receberam TRE ($n=5$), as taxas de incidência de FACEs foram 89,6 vs 138,5 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente. Para homens sem envolvimento multiorgânico e todas as mulheres, as taxas de incidência de FACEs em quem recebeu migalastate ($n=33$) *versus* quem recebeu TRE ($n=10$) foram respectivamente 45,7 vs 422,2 por 1.000 pacientes-ano.

6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos adversos (desfecho segurança) apresentados pelo demandante, relativos à segurança, a partir da revisão dos 7 artigos por ele incluídos no dossiê, foram semelhantes aos desfechos encontrados pelo NATS na análise da literatura.

Em relação a todos os 7 artigos em comum avaliados pelo demandante e pelo NATS, os achados sobre segurança indicam que os efeitos adversos mais frequentes foram os seguintes: nasofaringite entre 27 e 42%, cefaleia 11 a 36%, vômito 27%, diarreia 27%, tosse 24%, Influenza entre 20-27%, proteinúria 16% e bronquite 11%^{32,33,35-37}

Nenhum paciente descontinuou o tratamento com migalastate devido à ocorrência de efeitos adversos e não foram registrados óbitos associados a este medicamento^{32,33,35-37}.

Em relação aos efeitos adversos graves do migalastate, nos estudos avaliados que reportaram este aspecto a frequência foi de 6 a 33,3%. Na fase comparada do estudo ATTRACT [32], os efeitos adversos graves foram mais comuns no grupo TRE (33%) do que no grupo migalastate (19%). Já os artigos incluídos apenas na análise do NATS (Bichet et al 2021 e Hughes et al 2022)^{39,40} não apresentaram dados de segurança.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE)⁴². Foram incluídos nesta análise os desfechos de eficácia e segurança. Foram realizadas comparações do migalastate com diferentes grupos controle (da mesma forma feita pelo demandante: placebo e TRE).

Para migalastate vs placebo, considerou-se os seguintes desfechos: função renal (certeza da evidência moderada), sintomas gastrointestinais/diarreia (certeza da evidência moderada), variáveis ecocardiográficas (certeza da evidência moderada), qualidade de vida associada à saúde/QVAS—SF-36v2 e BPI (certeza da evidência baixa), segurança- em geral (certeza da evidência moderada) e efeitos adversos graves (certeza da evidência moderada). Já para as comparações de migalastate vs TRE considerou-se os seguintes desfechos: Função renal (certeza da evidência moderada), variáveis ecocardiográficas (certeza da evidência moderada), desfechos clínicos compostos-renais, cardíacos e cerebrovasculares (certeza de evidência moderada), qualidade de vida associada à saúde/QVAS—SF-36v2 e BPI (certeza da evidência baixa), segurança- em geral (certeza da evidência moderada) e efeitos adversos graves (certeza de evidência moderada). A análise completa está disponível nos Quadros 6 e 7, a seguir.

Observaram-se algumas diferenças na avaliação via GRADE do nível de evidências, feitos pelo demandante e pelo NATS. Nas comparações entre migalastate e placebo (baseadas segundo demandante no estudo original de Germain et al de 2016³²) em relação aos sintomas GI, QVAS e segurança; todos estes desfechos tiveram o nível de evidência, de acordo com o demandante, de certeza alta, enquanto o NATS classificou estes (por ordem) como de certeza moderada, baixa e moderada. Por sua vez, nas comparações entre migalastate e TRE (baseadas segundo demandante no estudo original de Hughes et al de 2017³³) a diferença se deu em relação aos itens variáveis ecocardiográficas e QVAS considerados pelo demandante, respectivamente, como evidência de nível de certeza baixa e moderada, em contraposição à avaliação do NATS para estes dois desfechos, que foi respectivamente de certeza moderada e baixa, respectivamente.

Ainda que possam existir aspectos subjetivos explicando estas diferenças, há que se lembrar que o risco de viés de todos os desfechos advindos do artigo de Germain et al, 2016³², em ambas as avaliações do demandante e do NATS foram considerados com risco de viés moderado (*'some concerns'*), o que impacta no cálculo do GRADE negativamente. Adicionalmente os questionários utilizados para compor a qualidade de vida associada à saúde (primariamente SF-36) além de guardarem em si um grau de subjetividade razoável, não foram reportados em sua completude para a maioria dos casos e em ambos os estudos.

Quadro 6. Certeza da Evidência, aferida através do GRADE pelo NATS (Migalastate comparado a placebo para DF).

Avaliação da certeza						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza Geral
Melhora da função renal						
50 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Melhora de sintomas TGI (Diarreia)						
50 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Alterações ecocardiográficas						
50 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de Vida associada à saúde/QVAS (SF-36 v2 e BPI)						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança (efeitos adversos em geral)						
50 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Efeitos adversos graves						
50 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

CI: Confidence interval

Explicações:

a. Rob 2 indica RV Moderado; b. Subjetividade presente em questionários auto informados e resultados não explicitados

Dados de Germain et al, 2016³² e Schiffmann et al, 2018³⁴, (este último para o desfecho 'melhora dos sintomas TGI- Diarreia').

Quadro 7. Certeza da Evidência, aferida através do GRADE pela NATS (Migalastate comparado a TRE para DF).

Avaliação da Certeza

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral
Melhora da Função Renal						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Alterações ecocardiográficas						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Desfechos clínicos compostos (renais, cardíacos e cerebrovasculares)						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de Vida associada à saúde/QVAS (SF-36 v2 e BPI)						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança (efeitos adversos em geral)						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Efeitos adversos graves						
57 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

CI: Confidence interval

Explicações:

a. Rob 2 indica RV Moderado; b. Subjetividade presente em questionários auto informados e resultados não explicitados

Dados de Hughes et al, 2017³³.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia: função renal, sintomas do TGI, alterações ecocardiográficas, desfechos clínicos compostos e qualidade de vida associada à saúde), com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança) é possível observar que a literatura avaliada aponta benefícios potenciais no que diz respeito ao uso da chaperona migalastate. Por sua vez, o perfil de segurança do migalastate pode ser considerado adequado. E em relação às evidências, a qualidade associada à maioria dos desfechos foi moderada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de Markov. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁴³.

7.1 Análise da avaliação econômica

O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a análise desta pelo NATS.

Quadro 8. Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-efetividade/Custo-utilidade	Adequada
Alternativas comparadas	Terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa-galactosidase ou beta-galactosidase. A despeito de não mencionada no quadro existente no dossiê do demandante, os autores também consideraram a comparação com os 'melhores cuidados possíveis', posto que nem todos os pacientes têm indicação de uso de TRE.	Adequadas
População em estudo	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais diagnosticados com doença de Fabry com mutações suscetíveis*: • Doença de Fabry clássica • Doença de Fabry de início tardio	Adequado (corresponde ao licenciamento da ANVISA para o medicamento)
Desfecho(s) de saúde	Eficácia segurança e qualidade de vida. (Desfechos mais específicos não foram informados <i>a priori</i> pelo demandante, porém o modelo contemplou 11 estados diversos)	Adequado
Horizonte de tempo	<i>Life time</i> (segundo o demandante foi utilizada uma perspectiva de 88 anos de vida - pág 70 do dossiê do demandante).	Parcialmente adequado. O uso do <i>life time</i> é adequado, porém o tempo de vida utilizado pelo demandante de 88 anos é muito superior à expectativa de vida no Brasil que foi estabelecida em 76,4 anos em 2023).
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida de efetividade	Anos de vida (AV) e Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Qualidade de vida, aferida pelo SF-36	Adequado.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.³⁶

<p>Estimativa de Recursos despendidos e de custos</p>	<p>Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da doença de Fabry.</p> <p>Os custos foram estimados através de microcusteio.</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>O uso do migalastate implica em se conhecer a mutação dos potenciais candidatos ao uso, já que apenas aqueles com as chamadas mutações suscetíveis tem indicação de usar este.</p> <p>O PCDT de DF, apresentado em fase pós consulta pública em 13/8/24* não prevê a obrigatoriedade da realização do diagnóstico genético, posto que o acesso a este não está disponível em todos os locais.</p> <p>Para saber se a mutação é suscetível (pág 12 deste relatório) se faz necessário um teste denominado GLP-HEK.</p> <p>Existe uma lista (dossiê, pág 29) de todas as mutações conhecidas que são classificadas como suscetíveis.</p> <p>Existe uma contradição no material do demandante sobre o custo direto dos medicamentos para TRE: em determinado momento este cita os preços propostos para incorporação de ambas em 2023 (página 59), já na planilha disponibilidade com o modelo está descrito BPS-SIASG. Verificando os cálculos do demandante vê-se que não houve a adoção dos valores das compras públicas das enzimas e sim dos valores propostos para incorporação.</p>
<p>Unidade Monetária</p>	<p>R\$</p>	<p>Adequado</p>
<p>Método de Modelagem</p>	<p>Modelo de Markov</p>	<p>Adequado</p>
<p>Pressupostos do modelo</p>	<p>a) O modelo considera que migalastate possui a mesma eficácia do que a TRE. Assumindo isso, os resultados do migalastate versus TRE refletirão diferenças em termos de custo de uso de medicamentos, somente. Podendo se depreender ainda disso, que o efeito da TRE comparada ao placebo são transponíveis para a comparação migalastate com placebo.</p> <p>b) Os riscos de ocorrência de eventos cardíacos, cerebrovasculares e renais, foram definidos a partir da extrapolação de dados (na forma de modelos paramétricos) de curvas de sobrevida Kaplan-Meier (KM) advindas do estudo Beck et al⁴⁴, o qual não tem nenhum dado sobre migalastate, sendo os dados obtidos de um registro de pacientes em uso de TRE, tendo como comparadores dados históricos de pacientes com DF, sem uso de tratamento primário para DF (sem TRE e sem chaperona)</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Sobre a), b) e c)</p> <p>Os dados utilizados não estão em consonância com o material obtido pelo demandante em sua RS das evidências. Nenhum dos artigos encontrados foi utilizado. A literatura específica sobre migalastate sugere diferenças em relação à TRE em alguns aspectos relevantes.</p> <p>Usou-se para construção do Modelo de Markov, dados de um artigo sobre TRE e DF (um registro internacional). A justificativa dos autores é que a escolha é a adoção de um modelo conservador que adotou efeitos similares do migalastate e da TRE. Independentemente de ser ou não conservador, trata-se de um pressuposto que não foi ancorado nas evidências advindas da RS. Em nenhum momento o demandante embasou isso em dados obtidos na exploração das evidências ou contrapôs modelos.</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.37

	<p>c) Os pacientes em tratamento de suporte teriam um risco maior de sofrer qualquer evento do que os pacientes em TRE, com base em Banikazemi <i>et al.</i>, 2007⁴⁵;</p> <p>d) Aumento no risco de novo evento (cardíaco, vascular ou renal) após a ocorrência de algum deles:</p> <p>Cerebrovasculares (EvCVasc) após eventos cardíacos (EvCard), baseada em Currie <i>et al.</i>⁴⁶;</p> <p>DRET após EvCard foi considerada igual a DRET sem eventos precedentes;</p> <p>EvCard+ EvCVasc após DRET, baseado em Beck <i>et al.</i> 2018, Currie <i>et al.</i> 2019, e Ramaswami <i>et al.</i>, 2019^{44,46,47};</p> <p>EvCard após EvCVasc, baseado em Arends <i>et al.</i>, 2017⁴⁸;</p> <p>DRET após EvCVasc foi considerada igual a DRET sem eventos precedentes;</p> <p>Os pacientes tratando com migalastate possuem os mesmos riscos que aqueles usando TRE (como já explicitado).</p> <p>e) Com o aparecimento de Doença renal terminal (DRET), todos pacientes iniciam diálise. Assumiu-se que 36% destes um transplante renal.</p> <p>f) Valor de utilidade para DF com tratamento primário de 0,94</p>	<p>Do ponto meramente técnico, a utilização de extrapolação de dados de curvas de sobrevida em saúde é uma metodologia adequada e que cada vez mais é utilizada e tem grande valor na projeção da ocorrência de eventos em saúde ao longo do tempo. Porém além de se utilizar de dados de curvas que não utilizaram a tecnologia demandada, os autores do dossiê utilizaram dados de KM de homens e mulheres como base para as curvas de pacientes com apresentação clássica e tardia, respectivamente.</p> <p>Sobre d)</p> <p>A probabilidade de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais subsequente à ocorrência prévia de qualquer destes desfechos assumida pelos autores foi heterogênea, conforme o evento, tendo se baseado em estudos observacionais da DF [43,46,47] ou em estudos não advindos de pacientes com DF [45]. Não sendo claros os critérios para a adoção de uma ou outra abordagem.</p> <p>Adicionalmente</p> <p>Sobre e)</p> <p>Especificamente em relação à taxa de transplantados naqueles com doença renal avançada, é excessivamente otimista (mais de 50% acima da taxa indicada em dados do Sistema Nacional de Transplantes - 49).</p> <p>Sobre f)</p> <p>Não fica claro de onde os valores de utilidade usados vieram. Sendo que a utilidade para tratamento com TRE ou chaperona é 0,94 o que chama atenção por ser extremamente elevada (quase o valor de ter 100% de saúde).</p>
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequada

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria.

*população baseada em Malbouisson *et al.*, 2020⁴⁹.

A avaliação crítica do modelo indica: do ponto de vista formal, em termos de adoção de metodologia, o modelo construído procurou incorporar parte da complexidade da DF, uma condição, como já descrita, multissistêmica. Tendo o demandante construído um modelo de Markov com 11 estados— Figura 5, a seguir: 1) assintomático; 2) com acroparestesia (dor); 3) sintomas (aqui sem especificação de que sintomas); 4) com doença renal avançada, denominado

pelo demandante de em estado terminal (DRET), significando portanto, pacientes em diálise ou aguardando transplante renal; 5) complicações cardíacas (CC); 6) acidente vascular cerebral (AVC); 7) combinação de DRET+CC; 8) combinação de DRET+AVC; 9) combinação de CC + AVC; 10) combinação de DRET e CC e AVC; e 11 (morte).

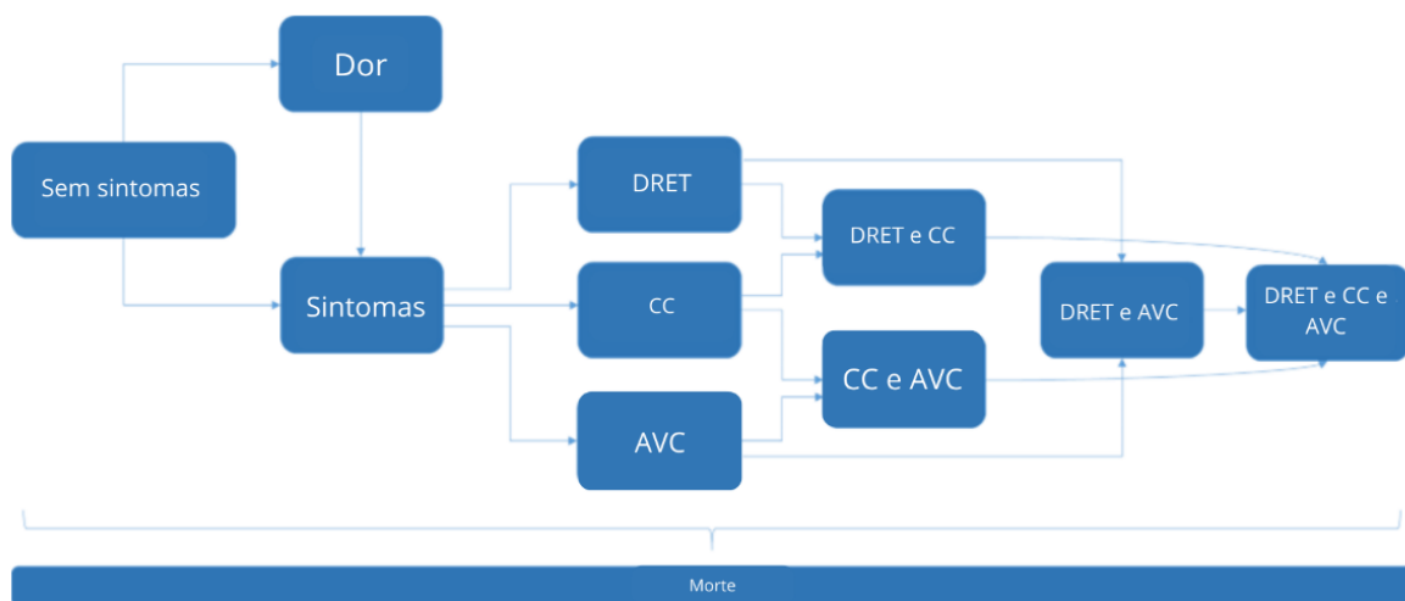


Figura 5. Modelo de Markov criado pelo demandante.
Fonte: dossiê do demandante

As probabilidades dos eventos ao longo do tempo foram calculadas com base em dados de curvas de sobrevivência em saúde, um método adequado e valioso, tendo sido a execução desses passos, tecnicamente apropriados. Segundo os autores os dados observacionais, do registro da DF publicados em 2018⁴⁴ foram utilizados para ajustar modelos paramétricos padrão, como exponencial, Weibull, Gompertz, log-logístico, log-normal e distribuições gama generalizadas. A qualidade do ajuste em relação aos dados de Kaplan-Meier (KM) e a seleção do modelo foram baseadas em uma avaliação preliminar visual do ajuste do modelo em relação aos dados de KM observados. Além disso, o critério de informação de Akaike (AIC) e o critério de informação bayesiano (BIC) foram utilizados, com os valores mais baixos indicando melhor ajuste.

Já as probabilidades anuais de mudança entre estados de saúde pré-evento (sem sintomas, dor, sintomas) foram assumidas independentemente da intervenção e foram retiradas de Rombach *et al.*, 2013⁵⁰, que também versa sobre pacientes em TRE. Os autores procuraram também avaliar se haveria variação relativa no risco de eventos em pacientes com histórico prévio (por exemplo: a taxa de risco de complicações da DF mudaria em pacientes que têm eventos cardíacos ou renais?).

Do ponto de vista metodológico, os princípios gerais do trabalho não são inadequados (modelo de Markov amplo, uso de extrapolação de curvas para avaliar riscos ao longo do tempo). Porém, algumas escolhas e pressupostos assumidos pelo demandante na construção do modelo guardam aspectos discutíveis e relevantes, que repercutem significativamente nos resultados. Os pontos principais observados foram:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.39

1) O demandante não utilizou os valores das enzimas para TRE advindos de compras públicas e sim dos valores propostos para incorporação destas nos relatórios de 2023.

2) O horizonte temporal de 'life-time' adotado não foi o brasileiro, adotou-se 88 anos (dado do Reino Unido), algo que é mais de 10 anos a mais do que a expectativa de vida do brasileiro.

3) A situação atual não é de realização de diagnóstico genético em todos aqueles com DF, a aferição adequada de custos, deveria considerar esse ponto, posto que haverá acréscimo para a realização da testagem de todos aqueles em quem se considerar o uso do migalastate. Já em relação à definição de variante patogênica suscetível, se contabilizarmos que a lista disponível (<https://www.galafoldamenabilitytable.com/>) estará sempre atualizada, não haveria despesas com o teste chamado GHP-HEK. Porém, pode sempre haver uma pequena probabilidade de a variante patogênica identificada ser nova e existir a necessidade de o teste em questão ser feito;

4) O modelo considera que migalastate possui a mesma eficácia do que a TRE. Assumindo isso, os resultados do migalastate versus TRE refletirão diferenças em termos de custo de uso de medicamentos, somente. Porém esta suposição não tem base na literatura específica sobre migalastate, que sugere diferenças em relação à TRE em alguns aspectos relevantes (como eventos clínicos). A justificativa dos autores para a opção é a adoção de um 'modelo conservador', no qual assumem efeitos similares do migalastate e da TRE. Independentemente de ser ou não conservador, o demandante não embasou esta decisão através de uma discussão apropriada, contrapondo dados obtidos na sua revisão sistemática da literatura com o que propôs para a AVE.

5) Os artigos da síntese de evidência feita pelo demandante não foram utilizados para construir o modelo em si. Usou-se para construção do Modelo de Markov, por exemplo, o artigo de Becker et al [43] sobre TRE e DF, com dados de um registro internacional da DF, já em relação ao grupo de controle (TRE) usou-se dados de controles históricos de pessoas com DF. O mesmo pode ser dito em relação à probabilidade de eventos clínicos primários renais, cardíacos e cardiovasculares, extraídos de um estudo observacional com TRE, com controles históricos [44]. Cabe destacar que o demandante em sua RS sobre migalastate aceitou apenas estudos comparados. A literatura incluída na RS tem dados sobre este medicamento em comparação com placebo e com TRE (quadro 5), o que permitiria a construção de modelos para determinados desfechos/estados de saúde relevantes, para ambos os controles utilizados.

6) Além de se utilizar de dados de curvas que não utilizaram a tecnologia demandada, os autores do dossiê utilizaram dados de KM de homens e mulheres como base para as curvas de pacientes com apresentação clássica e tardia, respectivamente. Algo que não foi pontuado no dossiê do demandante, assim como as eventuais limitações associadas.

7) Não foi explicitado no texto, mas que se depreende do material fornecido em Excel é que na construção da coorte 'basal', tanto para pacientes com apresentação clássica quanto tardia, as frequências iniciais de indivíduos com sintomas e complicações foi definida a partir de uma consulta com um especialista brasileiro e se adotou que as frequências destas manifestações seria a mesma em qualquer dos grupos etários (três grupos de acordo com o material

suplementar em Excel, 12a- 16 a, 16- 40a e a partir de 40), algo que não é muito provável num contexto de mundo real. O demandante apresentou também dados basais de sintomas e frequências segundo o estudo ATTRACT, mas

8) A falta de clareza de critérios para a adoção de diferentes abordagens na definição da possibilidade de variação no risco de eventos (cardíacos, cardiovasculares e renais) secundários (em pacientes com evento prévio). Ainda que baseados majoritariamente em dados da literatura, ressalta-se novamente que se trata de estudos que não foram contemplados na fase de revisão da evidência do dossiê enviado. Além disso, as fontes destes dados e as probabilidades adotadas de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais subsequentes à ocorrência prévia de qualquer destes foi bastante heterogênea. Houve situações, como na definição da probabilidade de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares, em que se assumiram riscos de evento com base em estudos observacionais com pacientes com DF⁴⁵. Outros, como na ocorrência de eventos cerebrovasculares após eventos cardíacos, cujos dados adotados vierem de estudos advindos de pacientes sem DF⁴⁶. Por fim, existiram desfechos de interesse, como por exemplo, o desenvolvimento de DRET, em que o risco considerado foi o mesmo quer para ocorrência primária (sem nenhum outro evento prévio), quer para ocorrência secundária (após outros eventos clínicos— cardíacos ou cerebrovasculares).

9) Em relação à adoção de transplante renal em 36% daqueles com DF e doença renal em fase terminal trata-se de uma estimativa bem superior àquela dos transplantados renais do país. Segundo dados do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) disponíveis em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas>, no ano de 2023 havia 38.258 pessoas na lista de espera do transplante renal, por outro lado o número de transplantes de rim (doador vivo ou cadáver) realizados no mesmo período foi de 6.208 pessoas, ou seja, cerca de 16% dos casos, um número menor que a metade do que o estimado pelo demandante⁵¹. Este valor, obtido com dados nacionais atualizados, poderia ser utilizado para definir a taxa de pacientes com DF que recebe transplantes de rim num modelo mais representativo da realidade brasileira.

10) Chama atenção que o valor de utilidade para aqueles com DF em tratamento com TRE ou chaperona seja 0,94. Um valor muito elevado e se aproxima muito do 1 que seria igual a 100% de saúde. Além do valor ser particularmente alto, não está claro como foi calculado pelo demandante.

A construção de um modelo baseado nos dados obtidos da revisão da literatura realizada pelo demandante é possível e seria uma solução mais apropriada. Nem todos os 11 estados propostos poderiam ser contemplados, mas é importante ressaltar que um modelo que cubra uma maior gama de estados, populado na totalidade com dados indiretos, advindos de pressupostos distantes dos estudos primários e/ou da realidade que pretende espelhar, pode repercutir nos resultados encontrados de forma relevante. Uma alternativa que contemplasse as consequências clínicas mais relevantes, como por exemplo: ‘perda da função renal’, ‘alteração nos parâmetros ecocardiográficos’, cada um como indicador, respectivamente da progressão a uma doença renal em estágio dialítico e uma disfunção cardíaca relevante; assim como o ‘uso de desfechos clínicos combinados (cardíaco+renal+cerebrovascular)’ já forneceria informações importantes.

Como não existe comparação direta na literatura entre ocorrência de desfechos clínicos entre migalastate e placebo (ou seja, sem tratamento primário), a realização de uma metanálise em rede com comparações diretas e indiretas entre placebo, uso de TRE e migalastate seria uma opção elegante e apropriada para tentar obter dados ‘faltantes’ que populassem um modelo de custo-efetividade.

No quadro 9, a seguir, são apresentadas as utilidades e os custos utilizados pelo demandante para a construção do modelo (dossiê do demandante pag 79 a 82), os custos foram estimados com base em microcusteio e os cálculos para obtenção destes estão apresentados de forma completa no dossiê do demandante (pag de 107 a 112). Em relação aos custos dos medicamentos, no dossiê o demandante especifica o valor proposto para o migalastate como sendo o utilizado nos cálculos da avaliação econômica, mas não referência de forma clara de onde advieram os valores atribuídos às duas enzimas recombinantes. Em determinado trecho (pag 79 do dossiê do demandante), menciona-se que a adoção do custo das enzimas da TRE foi baseada nos valores propostos para incorporação destas em 2023 e não em dados de compras públicas do BPS; porém ao consultar a planilha de cálculo que integra o material enviado pelo demandante, está descrito que a fonte dos valores da alfavalsidase e betagalsidase seria o BPS-SIASG (28/08/2022 - 28/02/2024). Porém o NATS em pesquisa no BPS, para datas entre julho de 2022 e julho de 2024, encontrou valores diversos, a saber: alfavalsidase, ampola de 3,5mg R\$ 6.060,44 e betagalsidase, ampola 35mg R\$ 13.102,89.

Quadro 9. Utilidade e Custos adotados no modelo de avaliação econômica do demandante

Tratamento	Utilidade	Referência	
TRE ou Migalastate	0,94	Dossiê do demandante	
Melhor cuidado de saúde (BSC)	0,60	Dossiê do demandante	
Tratamento	Custo unitário (R\$)	Referência	
migalastate cp 123mg	R\$ 1.500,00	Dossiê do demandante	
betagalsidase amp 35mg	R\$ 5.250,00	BPS SIASG (28/08/2022 - 28/02/2024)	
alfagalsidase amp 3,5mg	R\$ 2.987,00	BPS SIASG (28/08/2022 - 28/02/2024)	
Sintomas e Complicações			
Descrição	Custo por evento (R\$)	Porcentagem de distribuição	Referência
Dor			
Dor Neuropática	288,75	50,9%	Microcusteio
Sintomas			
Lesão de substância branca	288,75	50.9%	Microcusteio
Hipotrofia ventricular esquerda	495,13	48.7%	Microcusteio
DRC estágio 3: TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m²	338,34	13%	Microcusteio
DRC estágio 4: TFG ≥ 15 mL/min/1,73 m²	449,08	1%	Microcusteio
Custos pós complicações cardiovasculares e cerebrovasculares (anual).			
Complicação	Média anual (R\$)	Referência	
Arritmia	R\$ 493,50	Microcusteio	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.42

SCA	R\$ 493,50	Microcusteio	
IC	R\$ 493,50	Microcusteio	
Procedimentos cardíacos	R\$ 493,50	Microcusteio	
AIT	R\$ 89,30	Microcusteio	
AVC leve	R\$ 189,30	Microcusteio	
AVC moderado	R\$ 248,93	Microcusteio	
AVC grave	R\$ 428,23	Microcusteio	
Custo anual associado a complicações renais			
Descrição	Custo anual	Referência	
Primeiro ano de diálise	R\$ 29.954,06	Microcusteio	
Anos subsequentes	R\$ 29.954,06	Microcusteio	
Primeiro ano após transplante	R\$ 3.137,73	Microcusteio	
Frequência e custos dos procedimentos de acompanhamento para o manejo da DF			
Exame	Frequência anual	Custo anual (R\$)	Referência
Hemograma completo (hematologia)	2,00	R\$ 4,11	SIGTAP
Teste de urina (albumina/creatinina)	2,00	R\$ 8,12	SIGTAP
ECG	3,00	R\$ 5,15	SIGTAP
Teste de função hepática	2,00	R\$ 17,96	SIGTAP
Perfil lipídico em jejum	2,00	R\$ 12,55	SIGTAP
Ecocardiografia 2D com Doppler	1,00	R\$ 39,94	SIGTAP
Taxa de filtração glomerular	1,00	R\$ 63,22	SIGTAP
Proteína/creatinina na urina de 24 horas	1,00	R\$ 2,04	SIGTAP
Teste de exercício	1,00	R\$ 30,00	SIGTAP
Ultrassonografia renal	1,00	R\$ 24,20	SIGTAP
ressonância magnética	0,50	R\$ 268,75	SIGTAP
Audiograma	1,00	R\$ 20,13	SIGTAP
TSH plasmática	2,00	R\$ 4,11	SIGTAP
Ensaio para anticorpos alfa-galactosidase A	2,00	R\$ 8,12	SIGTAP
Custos unitários de eventos adversos.			
Reação	Custos	Referência	
Dor de cabeça	R\$ 58,78	Microcusteio	
Gripe	R\$ 1.339,28	Microcusteio	
Dispneia	R\$ 88,08	Microcusteio	
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 353,19	Microcusteio	
Infecção do trato urinário	R\$ 423,30	Microcusteio	

Por sua vez, o Quadro 10 apresenta os cálculos feitos pelo demandante e pelo NATS seguindo os princípios e pressupostos adotados pelo demandante. Dentro dos princípios e circunstâncias definidas pelo demandante, o cálculo do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.⁴³

NATS obteve valores similares àqueles do demandante. Considerando todos os pacientes com DF avaliados de forma conjunta (cálculo ponderado, com base na frequência de cada apresentação da DF: forma clássica e forma tardia), a análise de custo-efetividade levaria a um RCEI de R\$ 11.268.868,99/ano de vida ganho, enquanto a análise de custo-utilidade se associaria a um RCEI de R\$ 707.922,37 por QALY/ ano vida. Porém o NATS ressalta que as avaliações empreendidas em separado para aqueles grupos com forma clássica e forma tardia obtiveram resultados diversos: se compararmos nos casos de forma clássica, uso de migalastate e TRE, como o pressuposto adotado pelo demandante de eficácia igual entre estes medicamentos, não há, obviamente incremento em efetividade ou utilidade, mas o custo é reduzido em -R\$ 507.593,60. Por sua vez, na comparação entre migalastate e tratamento de suporte (sem tratamento primário), a RCEI para os anos de vida ganhos (efetividade) ficou em R\$ 12.194.403,02, um valor bastante elevado, enquanto a RCEI para QALY/ano de vida foi de R\$ 775.148,10.

Quadro 10. Resultados do cálculo de custo efetividade (demandante e NATS), utilizando os valores das enzimas recombinantes referenciadas pelo demandante, as probabilidades de transição e os valores de complicações da DF calculadas e adotadas pelo demandante

	DF Forma clássica*		DF Início tardio*		População completa	
Tratamento	Migalastate	TRE	Migalastate	Melhor Tratamento de suporte	Migalastate	Comparadores (ponderados)
Custos #	R\$ 5.043.444,52	R\$ 5.551.038,12	R\$ 5.048.461,29	R\$ 48.756,05	R\$ 5.046.157,67	R\$ 2.575.314,14
Anos de Vida (AVs)	18,26	18,26	18,27	17,86	18,26	18,04
QALYs	17,16	17,16	17,17	10,72	17,17	13,68
Custo incremental	-R\$ 507.593,60		R\$ 4.999.705,24		R\$ 2.470.843,53	
AV incremental (custo-efetividade)	0		0,41		0,22	
QALY incremental (custo-utilidade)	0		6,45		3,49	
RCEI AV (efetividade)	Não há incremento em efetividade, mas o custo é reduzido em -R\$ 507.593,60.		R\$ 12.194.403,02		R\$ 707.922,37	
RCEI QALY/ano vida (utilidade)	Não há incremento em utilidade, mas o custo é -R\$ 507.593,60		R\$ 775.148,10		R\$ 11.268.868,99	

Fonte: dossiê do demandante e elaboração própria. QALYs: Anos de vida ajustados pela qualidade. RCEI: Razão de custo-efetividade.

* a comparação com TRE naqueles com forma clássica se deu devido ao fato da incorporação da TRE ser para aqueles com esta apresentação, como a TRE não foi incorporada para outras formas de DF o comparador não envolve tratamento primário, mas sim suporte.

o cálculo completo do microcusteio e do custo-efetividade feitos pelo demandante, encontram-se no dossiê do demandante nas páginas de 79 a 82 e 107 a 112.

As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram feitas de forma adequada (pág 84 e 85 do dossiê do demandante), sem que tenham indicado uma mudança de cenário digna de nota. A figura 6, a seguir, representa a análise de sensibilidade probabilística realizada pelo demandante.

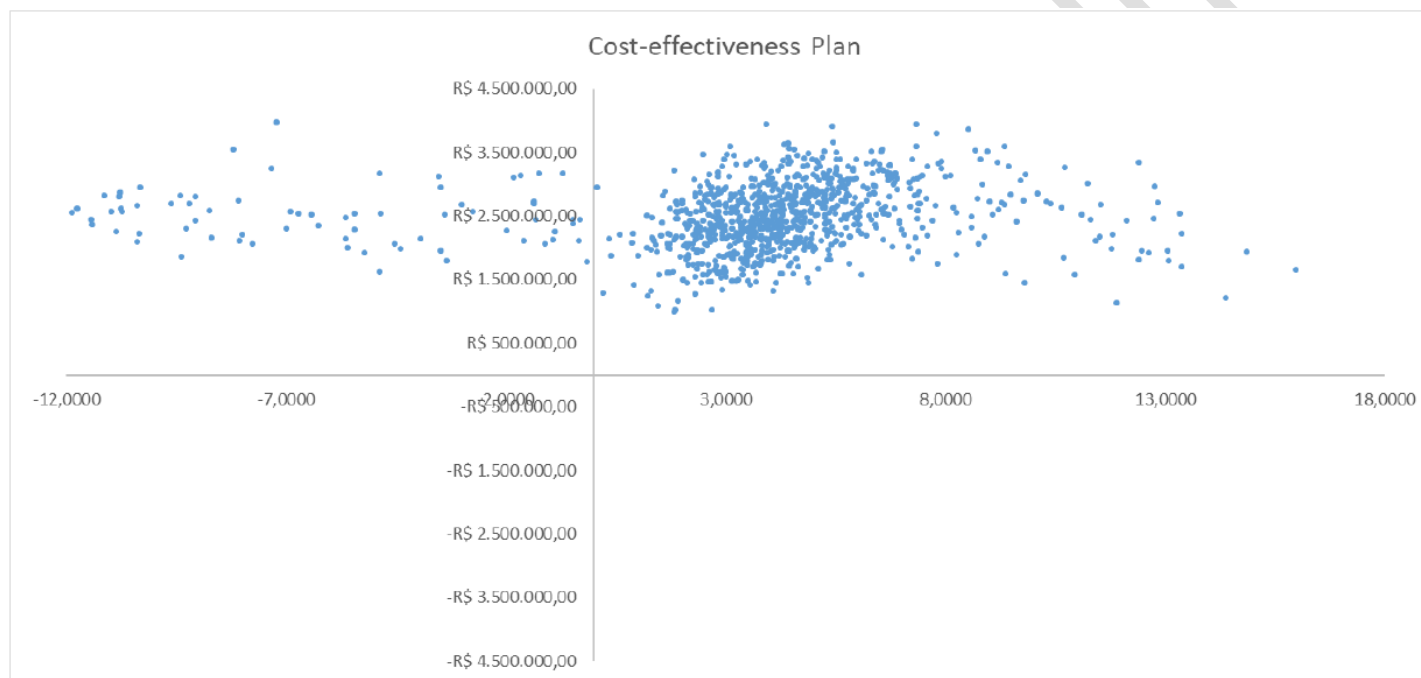


Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística - Cenário base.

Fazer comparações dos resultados da avaliação econômica do presente relatório, com aquele de 2021, não é muito adequado. Posto que no documento da submissão prévia descrevem-se os custos e RCEI, comparando-se o melhor cuidado disponível (que era a opção existente naquele momento no SUS para os pacientes com DF) com o migalastate. Enquanto no momento atual existe a opção de TRE para aqueles com DF e apresentação clássica, ainda assim os valores apresentados pelo demandante, nestes dois momentos, encontram-se no Quadro 12, abaixo.

Quadro 11. Comparação dos resultados da Avaliação Econômica apresentada pelo demandante em 2021 e em 2024.

	2021- População completa DF		2024 População completa DF	
Tratamento	Migalastate	Suporte	Migalastate	Suporte e TRE (ponderados)
Custos [#]	R\$ 7.669.282	R\$ 62.695	R\$ 5.046.157,67	R\$ 2.575.314,14
Anos de Vida (AVs)	59,54	53,51	18,26	18,04
QALYs	15,64	14,86	17,17	13,68
Custo incremental	R\$ 7.606.587		R\$ 2.470.843	
AV incremental	6,03		0,22	
QALY incremental	0,78		3,49	
RCEI AV (efetividade)	R\$ 1.261.274		R\$ 707.922	
RCEI QALY/ano vida (utilidade)	R\$ 9.700.72		R\$ 11.268.868	

7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)

Características gerais da AIO realizada pelo demandante e a análise destas, com base nas diretrizes nacionais de AIO ⁴³, se encontram no Quadro 13, abaixo.

Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais diagnosticados com doença de Fabry com mutações suscetíveis: Doença de Fabry clássica e Doença de Fabry de início tardio	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Migalastate	Adequado
Opções de tratamento	TRE com alifagalsidase ou betagalsidase; ou sem tratamento primário	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado

Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias	Parcialmente adequado Os valores dos medicamentos de TRE em DF utilizados pelo demandante para cálculo se basearam nos preços propostos para incorporação destes em 2023 [20,21] e não o que é recomendado na diretriz de AIO [51]. Não ficou claro se os custos de infusão foram considerados. Não foi considerada a possibilidade de pacientes do sexo masculino sem diagnóstico molecular que necessitariam de testagem.
Moeda	Real (R\$)	Adequado
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de cenários	Adequado

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria

7.2.1 População alvo (população elegível)

O demandante utilizou como população elegível basal o número de pacientes obtidos nos dados do Instituto Vidas Raras (prevalência de 853 pacientes com Doença de Fabry em 2017, dado utilizado também na análise de TRE realizada pela Conitec em 2018)⁵². A partir dos casos prevalentes em 2017, a incidência da doença de 1 a cada 117.000 nascidos vivos foi aplicada. Em seguida, foi necessário estimar a população com DF clássica e com início tardio, para isso, foi considerado que 45,92% dos pacientes apresentariam a doença de Fabry clássica e que 54,08% dos pacientes apresentariam a DF de início tardio⁴⁹. Em seguida, para definir quantos pacientes possuiriam variantes patogênicas suscetíveis, o demandante reuniu dados de diferentes referências^{28,49,53} e fez uma média aritmética, obtendo uma taxa de 42,5% (variação da frequência nos artigos foi entre 35% e 50%). Detalhes da população elegível estimada estão no quadro 14, a seguir.

Quadro 13. População elegível para uso do migalastate.

Parâmetros	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Pessoas com DF	1.032	1.050	1.068	1.085	1.102	5.337
DF Forma Clássica						
DF Forma Clássica	474	482	490	498	506	2.450
DF Clássica-Suscetíveis	202	205	209	212	216	1.044
DF Forma Tardia						
DF Forma Tardia	558	568	568	587	596	2.887
DF Tardia-Suscetíveis	238	242	242	250	254	1.230

Total	440	447	447	462	470	2.274

Fonte: Dossiê do demandante

7.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada foi o uso de migalastate. Os comparadores foram, por sua vez, as enzimas usadas em TRE na DF (alfagalsidase e betagalsidase).

7.2.4 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos.

7.3.5 Custos

Foram considerados somente os custos de tratamento dos medicamentos presentes na análise (o demandante utilizou os mesmos custos anteriormente adotados no modelo de avaliação econômica de custo- efetividade para os medicamentos alfagalsidase e betagalsidase). Não foram considerados custos de tratamento para BSC pelo demandante nos cálculos de AIO.

7.3.6 Análise de Sensibilidade

O demandante não apresentou uma análise de sensibilidade relativa à análise de impacto orçamentário (AIO).

7.3.7 Cenários adotados e Resultados

O cenário atual desenhado pelo demandante considerou que 100% dos pacientes com doença de Fabry clássica estariam em uso de TRE (metade com alfagalsidase e os outros 50% com betagalsidase) e 100% dos pacientes com doença de Fabry de início tardio estariam em uso do 'melhor cuidado possível' (BSC).

Para o cenário alternativo proposto pelo demandante, foi considerado que o migalastate iniciaria o primeiro ano com 10% de participação do mercado para os pacientes com variantes patogênicas suscetíveis, com um aumento de 10%

ao ano, chegando ao quinto ano da análise com 50% de participação para ambas. A despeito de não ter sido explicitado pelo demandante, considerando a população elegível indicada por este (quadro 14), esta fração de indivíduos que passaria a utilizar o migalastate incluiria tanto aqueles com a forma clássica (que até então utilizariam TRE), como aqueles com forma tardia (que estariam em tratamento com BSC). Os custos incluídos na AIO, segundo o demandante, foram apenas aqueles referentes aos medicamentos de tratamento primário da DF (alfagalsidase, betagalsidase e migalastate). O demandante informou ter adotado as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário⁴³. Adicionalmente, os cálculos feitos foram fornecidos para análise num arquivo de Excel. O demandante concluiu com os resultados da análise de impacto orçamentário realizada, que a incorporação de migalastate resultaria em incremento de custos para o SUS de cerca de R\$95,86 milhões ao longo de em 5 anos (uma média de cerca de R\$ 19 milhões/ano). O valor obtido pelo demandante na AIO do atual relatório e daquele de 2021, se encontram no Quadro 15, a seguir. Porém os cenários propostos são bem diversos, o que dificulta a comparação.

Quadro 14. Comparação da AIO entre a submissão anterior e a atual.

Submissão	Anos avaliados				
1ª (2021)	2022	2023	2024	2025	2026
População elegível (n)	239	241	243	244	246
Taxa de difusão (%)	20	25	50	75	100
Custo incremental (R\$)	27.170.016,00	33.962.520,00	69.057.124,00	103.585.686,00	139.246.332,00
2ª (2024)	2025	2026	2027	2028	2029
População elegível (n)	440	447	455	462	470
Taxa de difusão (%)	10	20	30	40	50
Custo incremental (R\$)	6.117.155,00	12.441.416,00	18.967.135,00	25.703.725,00	32.638.008,00

Em relação à AIO produzida pelo demandante, um aspecto relevante e em desacordo com as diretrizes metodológicas de AIO⁴³ foi o fato do preço das enzimas para TRE, utilizados pelo demandante para seus cálculos, se basearam nos preços propostos para incorporação destes em relatórios para a Conitec de 2023^{21,22}. Exceto por este aspecto não se poderia afirmar que houve uso de pressupostos metodológicos errados, porém a AIO poderia ser aprimorada em alguns pontos: a) não ficou claro se os custos de infusão foram considerados; b) não foi considerada a possibilidade de que houvesse pacientes do sexo masculino, sem diagnóstico molecular, que necessitariam desta testagem.

O NATS refez a AIO seguindo o preconizado nas diretrizes específicas⁴³ e projetou dois cenários alternativos: o primeiro reproduziu o aquele adotado pelo demandante (10% no 1º ano chegando a 50% no 5º ano) e o segundo considerou iniciar com 30% chegando a 70% no quinto e último ano. O NATS em sua análise também considerou que os pacientes que não teriam a forma clássica da DF não estariam fazendo uso de tratamento primário, apenas de suporte,

posto que a incorporação da TRE se deu apenas para aqueles com a forma clássica da DF. Assim as projeções relativas à AIO foram feitas considerando em separado os pacientes suscetíveis com forma clássica e tardia, para tanto o NATS partiu do princípio de que todos que poderiam fazer uso da TRE por ter uma forma clássica o estariam fazendo. Assim, quando se calculou, por exemplo, uso da migalastate em 10% dos pacientes com DF e variante patogênica suscetível, utilizou-se 10% daqueles com forma clássica e 10% dos com forma tardia, e assim sucessivamente à medida que as percentagens de uso foram se alterando. Por sua vez, no exemplo dado, os 10% que antes estariam utilizando TRE o deixariam de fazer, por estarem substituindo o tratamento pelo migalastate (e assim sucessivamente). Os achados do demandante e de cálculos adicionais feitos pelo NATS estão no quadro 16 a seguir.

O NATS encontrou, ao final de cinco anos, para o cenário 1, um aumento de custo da ordem de R\$ 264.488.125,40 em 5 anos, já para o cenário 2 este incremento foi de R\$ 438.914.695,00 em cinco anos. Houve marcada diferença entre os valores encontrados pelo demandante e pelo NATS, tendo os cálculos do NATS apontado para custos incrementais bem superiores àqueles elencados pelo demandante devido ao fato deste não ter utilizado os menores preços encontrados no BPS (como fez o NATS e como preconizado na diretriz de AIO). É relevante ressaltar que o NATS não considerou os valores a serem economizados por cada infusão que deixa de ser feita, porém, segundo o SIGTAP⁵⁴ o valor pago para este procedimento é de R\$ 0,63 (código 03.01.10.001-2 = administração de medicamentos na atenção especializada) sendo improvável que ocorra uma redução substancial nos custos adicionais gerados pelo migalastate.

Quadro 15. Avaliação de Impacto Orçamentário (Demandante e NATS) - custos medicamentos.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Total em 5 anos
DF forma clássica (uso de TRE)	474	482	490	498	506	5.337
DF forma clássica suscetível	202	205	209	212	216	1.044
DF forma tardia suscetível (NÃO faziam uso TRE)	238	242	242	250	254	1.230
População elegível com mutação suscetível	440	447	455	462	470	2.274
DEMANDANTE						
Custo atual projetado (com TRE, em R\$)	58.948.448,00	59.823.920,00	60.991.216,00	61.866.688,00	63.033.984,00	304.664.256,00
Cenário alternativo, utilizado pelo demandante (10% no 1º ano, chegando a 50% no 5º ano)	65.065.603,00	72.265.336,00	79.958.351,00	87.570.413,00	95.671.992,00	400.531.695,00
Custo (R\$) incremental	6.117.155,00	12.441.416,00	18.967.135,00	25.703.725,00	32.638.008,00	95.867.439,00
NATS						
Custo projetado com TRE para todos com forma clássica (em R\$)	R\$ 58.948.448,00	R\$ 59.823.920,00	R\$ 60.991.216,00	R\$ 61.866.688,00	R\$ 63.033.984,00	R\$ 304.664.256,00
*Custo (R\$) Cenário alternativo 1, NATS	R\$ 65.065.603,20	R\$ 78.138.528,00	R\$ 89.563.094,40	R\$ 106.185.019,20	R\$ 120.885.585,60	R\$ 459.837.830,40
*Custo (R\$) Cenário alternativo 2, NATS	R\$ 78.331.448,00	R\$ 86.304.920,00	R\$ 94.570.216,00	R\$ 102.816.688,00	R\$ 111.627.984,00	R\$ 473.651.256,00
Custo (R\$) incremental cenário 1	R\$ 6.117.155,20	R\$ 18.314.608,00	R\$ 28.571.878,40	R\$ 44.318.331,20	R\$ 57.851.601,60	R\$ 155.173.574,40
Custo (R\$) incremental cenário 2	R\$ 19.383.000,00	R\$ 26.481.000,00	R\$ 33.579.000,00	R\$ 40.950.000,00	R\$ 48.594.000,00	R\$ 168.987.000,00

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria.

*10 % dos de forma clássica suscetível passam para migalastate, somando-se a 10% forma tardia suscetível que iniciam migalastate, adicionados dos 90% dos que já usavam TRE e mantém. As percentagens de migalastate aumentam em 10% nos dois grupos mencionados anualmente, enquanto aqueles que usavam TRE vão reduzindo 10% ao ano.

#30 % dos de forma clássica suscetível passam para migalastate, somando-se a 30% forma tardia suscetível que iniciam migalastate, adicionados dos 70% dos que já usavam TRE e mantém. As percentagens de migalastate aumentam em 10% nos dois grupos mencionados anualmente, enquanto aqueles que usavam TRE vão reduzindo 10% ao ano.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o ‘tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível’. A busca foi realizada em setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: E75.2 (outras esfingolipidoses), fases de estudo 2, 3, 4⁵⁵;
- ClinicalTrials: *Fabry Disease | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies*;⁵⁶
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Fabry disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) (3)*.⁵⁷

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁵⁸⁻⁶⁰.

As terapias específicas que foram incorporadas recentemente pela Conitec foram excluídas da presente análise (alfagalsidase: data da decisão em 22/05/2023 e betagalsidase: data da decisão em 29/12/2023). Cabe informar que as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry (Portaria Conjunta nº 20, de 06 de dezembro de 2021) está em processo de revisão, sendo que o documento vigente não preconiza tratamentos específicos para a doença⁶¹.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de DF (Quadro 17). Cabe informar que as tecnologias selecionadas não tiveram critério da mutação suscetível explicitada nos estudos ou na aprovação da indicação. Ainda, só foram localizadas tecnologias com estudos ou aprovação para adultos.

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Pegunigalsidase alfa	Estimulador de alfa-galactosidase	Intravenoso	Fase 3 ^a	Anvisa: sem registro EMA e FDA: maio/2023
Venglustate	Inibidor da glicosilceramida sintase	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
AL-01211	Inibidor da glucosilceramida sintase	Oral	Fase 2 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Completo

^b Recrutando

A **pegunigalsidase alfa** é uma formulação peguilada para TRE, que utiliza a alfa galactosidase humana recombinante quimicamente modificada, que foi desenvolvida para o potencial tratamento da DF. No **FDA** e **EMA** está indicada para o tratamento de **adultos** com DF confirmada. A dose recomendada é de 1 mg/kg administrada por infusão intravenosa **a cada 2 semanas**^{56,58–60}. No **National Institute For Health And Care Excellence (NICE)** a tecnologia está recomendada como uma opção de tratamento para DF em adultos⁶².

O **venglustate** é uma terapia de redução de substrato, que está sendo desenvolvido para o potencial tratamento oral de doenças raras, incluindo a doença de Fabry. Estudos de **fase 3** foram iniciados em 2022 em pacientes **adultos**, têm previsões de conclusão em 2025 e 2027. O Brasil possui um estudo de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira, com o objetivo de avaliar o efeito da tecnologia na dor neuropática e abdominal na DF em participantes com idade ≥ 16 anos^{56,57,60}.

O **AL-01211** é uma molécula pequena, inibidor da glicosilceramida sintase, não penetrante na barreira sanguínea cerebral, que está em desenvolvimento para o tratamento oral da DF, entre outras. Em outubro de 2023, um estudo de **fase 2** foi iniciado em homens adultos com DF, com previsão de conclusão em junho de 2026. Ainda não há resultados preliminares disponíveis^{56,57}.

Cabe ainda informar que foi identificada a **betagalsidase biossimilar**, lançada por uma empresa farmacêutica em 2014, na Coreia do Sul e, por outra empresa em 2018, no Japão. Ainda há uma terceira empresa farmacêutica que está desenvolvendo a tecnologia, com estudo de **fase 3** em andamento, com previsão de término em dezembro de 2023, porém ainda sem resultados divulgados. Não há registro deste biossimilar na Anvisa, FDA e EMA^{55–59}.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

Foram feitas pesquisas nos sites das principais agências de ATS do mundo. Os resultados foram semelhantes àqueles encontrados e apresentados pelo demandante.

Em 2016, o *Scottish Medicines Consortium/SMC* aprovou a incorporação do migalastate, porém sob um esquema específico de financiamento denominado ‘Esquema de Acesso de Pacientes’ (PAS), para adultos e adolescentes com 16 anos ou mais, com DF em presença de variante patogênica suscetível⁶³.

O NICE, do Reino Unido, por sua vez, em 2017, aprovou medicamento este para pessoas com ≥ 16 anos com variantes patogênicas suscetíveis. O Comitê observou que havia limitações e incertezas importantes nas evidências apresentadas para o migalastate.⁶⁴

Em relação à *Canada's Drug Agency*, antiga CADTH (CDA-AMC), em 2018 a agência recomendou que o migalastate fosse reembolsado pelo tratamento a longo prazo de adultos com diagnóstico confirmado de DF, com variante patogênica suscetível determinada por ensaio *in vitro*, caso os seguintes critérios e condições fossem atendidos: a) para uso em pacientes com uma variante patogênica passível e que são elegíveis para a TRE para o tratamento da DF; e, b) migalastate não deve ser usado concomitantemente com TRE. Condições: o migalastate deve ser reembolsado de acordo com os mesmos critérios utilizados para reembolsar a TRE⁶⁵

Em relação à recomendação da agência canadense, o demandante escreveu de forma equivocada no seu dossiê (página 30) que o migalastate seria “(...) *também passível de tratamento com terapia de reposição enzimática*”, que não corresponde à recomendação desta, que diz claramente que as duas modalidades de tratamento não devem ser usadas em concomitância.

A Austrália incorporou o medicamento em 2022 para pessoas com DF que tivessem uma variante patogênica suscetível e ao menos 16 anos de idade, através da agência reguladora Therapeutic Goods Administration/TGA⁶⁶. O medicamento foi incorporado dentro do programa especial denominado ‘*Life Saving Drugs Program*’ (LSDP).

Não foram encontradas recomendações advindas de outras agências de ATS.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do migalastate em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de DF e que possuam uma mutação suscetível, em comparação com as opções de tratamento primário (uso de TRE) e de suporte, realizada pelo demandante, obedeceu de forma geral ao que se recomenda. Porém algumas limitações foram observadas: não houve buscas em bases de literatura cinzenta e nem de registros de estudos em andamento. Foram incluídos pelo demandante sete artigos que reportaram dados de dois ECRs (estudos FACETS e ATTRACT) e dos períodos de extensão dos mesmos. As buscas empreendidas pelo NATS incluíram os mesmos sete artigos e dois títulos adicionais com dados dos ECRs FACETS, ATTRACT e de estudos de extensão associados aos dois.

Em relação aos achados da literatura avaliada, resumidamente durante o acompanhamento, houve certa heterogeneidade. Em relação ao placebo, as evidências indicam que, a médio-longo prazo (18-24 meses), migalastate reduziria a hipertrofia de ventrículo esquerdo. Em relação à TFG_e, também se associaria a uma preservação desta ao final de 24 meses. Em relação aos sintomas gastrointestinais, houve melhora de diarreia e refluxo naqueles que usaram a chaperona. Já nos desfechos representativos da qualidade de vida associada à saúde (SF-36 e dor), não foram observadas diferenças significativas entre o grupo migalastate e placebo após 6 meses. Nas comparações com TRE, os estudos indicam que migalastate e TRE apresentaram efeitos comparáveis sobre a função renal, ao longo dos 18 meses. Em relação aos achados ecocardiográficos, houve redução significativa na massa do ventrículo esquerdo entre o *baseline* e o mês 18 no

grupo migalastate (-6,60 g/m²; IC 95%: -11,00 a -2,20) e uma redução não significativa no grupo TRE (-2,00 g/m²; IC 95%: -11,00 a 7,0). Os scores de SF-36 e BPI não se alteraram em nenhum dos dois grupos ao longo dos 18 meses de seguimento. Por fim, no que diz respeito a desfechos clínicos (renais, cardíacos e cerebrovasculares), no período de tratamento de 18 meses, a taxa encontrada foi de 29% para o grupo tratado com migalastate *versus* 44% para o grupo TRE. Em todas as avaliações os efeitos adversos do migalastate foram principalmente leves ou moderados, sendo os mais comuns: cefaleia e nasofaringite.

A avaliação de risco de viés da literatura incluída foi feita utilizando a ferramenta RoB 2.0 (pelo demandante e pelo NATS). O demandante aplicou esta ferramenta em dois dos sete artigos incluídos (as publicações originais dos estudos FACET e ATTRACT), por desfecho, tendo encontrado um risco de viés moderado ou alto para todas as avaliações feitas. Já o NATS, aplicou o instrumento em todos os nove títulos incluídos, tendo classificados todos como risco de viés moderado. Em relação ao GRADE, o demandante considerou os seguintes desfechos de eficácia para as comparações com placebo: função renal, variáveis ecocardiográficas - ambas com certeza da evidência moderada - e, também, sintomas gastrointestinais, qualidade de vida associada à saúde e segurança, estes com certeza da evidência alta.

Para as comparações com TRE, o demandante avaliou função renal, qualidade de vida associada à saúde, avaliação composta de resultados clínicos e segurança, todos estes desfechos obtiveram um grau moderado de certeza da evidência; já em relação ao desfecho 'variáveis ecocardiográficas', a certeza da evidência foi baixa. Os resultados da aplicação da ferramenta GRADE pelo NATS apresentaram certa discordância em relação àqueles do demandante; na avaliação do NATS, independente do comparador, apenas a qualidade de vida associada à saúde apresentou certeza de evidência baixa, todos os demais desfechos de eficácia e segurança obtiveram certeza de evidência moderada, porém nenhum deles foi avaliado como tendo alta certeza de evidência.

Em relação à avaliação econômica o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (e custo utilidade), na forma de um modelo de Markov com 11 estados diferentes possíveis. Os custos utilizados pelo demandante foram todos aferidos através de microcusteio. Foram feitas comparações com o uso de TRE e o não uso de tratamento primário para a doença. No entanto, em relação ao custo das enzimas de TRE o demandante não usou valores de compras públicas do BPS e sim valores propostos pelos fabricantes da alfa¹galactosidase e beta¹galactosidase, quando da inclusão estes no SUS, em 2023. Algo que vai de encontro às diretrizes de avaliação econômica. O demandante encontrou um RCEI associada a efetividade (por anos de vida) e outro a utilidade (por qualidade de vida/ano), os valores (para uma população combinada daqueles com formas de DF clássica e tardia), foram respectivamente: R\$ 707.922,37e R\$ 11.268.868,99.

Houve ainda limitações relevantes na avaliação econômica realizada do demandante: uma expectativa de vida superior à brasileira, a construção do modelo não utilizou praticamente nenhum dado advindo da fase de revisão da evidência e não se usou dados de comparação direta do migalastate com outros tratamentos. O demandante adotou o pressuposto de que o migalastate e a TRE seriam iguais em termos de efeitos, quer em eficácia ou segurança; tendo assim, construído um modelo cujos dados principais foram obtidos em estudo observacional, de pacientes com DF, em uso de

TRE, cujos controles eram históricos. Além de valores de utilidade atribuídos àqueles tratados com TRE ou migalastate muito altos.

Já em relação à AIO desenvolvida pelo demandante considerou o uso do migalastate, a partir de 2025, em pacientes com DF que tivessem variante patogênica suscetível, tendo considerado um cenário alternativo no qual o migalastate iniciava com uma participação de 10% dos casos tratados, com aumento anual também de 10%, chegando ao 5º ano com uma taxa de utilização de 50%. Novamente, o demandante utilizou os custos das enzimas de TRE advindas dos relatórios de incorporação das mesmas, de 2023 e não dados de compras públicas.

Analizando criticamente aquilo que foi enviado pelo demandante, a conclusão geral é que houve limitações importantes, especialmente na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. Em relação a estas ainda que do ponto de vista formal, em termos de adoção de metodologia se tenha seguido certos preceitos recomendados, houve falhas importantes, como por exemplo, a não adoção dos custos dos medicamentos da TRE advindos de compras públicas, a construção de um modelo econômico com base em dados de intervenção diversa daquela de interesse, quando havia disponibilidade (ainda que parcial) de dados diretos do migalastate; heterogeneidade em relação a pressupostos adotados. Estes aspectos comprometem de maneira relevante os achados associados.

O NATS realizou ajustes para reduzir as limitações da avaliação. Cabe destacar que, em relação à submissão anterior da tecnologia, o demandante mudou a pergunta PICO, já que hoje as TRE estão incorporadas no SUS. Além disso, o preço proposto para incorporação está mais baixo, sendo R\$ 2.256,66 por cápsula na primeira submissão e R\$ 1.500,00 por cápsula na submissão atual. Acrescenta-se que o migalastate é uma opção que dispensa a infusão endovenosa, por ser de uso oral, porém tem efeito apenas num subgrupo de pacientes: os portadores das denominadas mutações suscetíveis (35% a 50% dos casos).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Públicas nº 55/2024 esteve aberta durante o período de 19/7/2024 a 29/7/2024 e recebeu 91 inscrições. A representante relatou a sua experiência como paciente com doença de Fabry. Ela informou que reside em Santos (SP) e, em 2007, teve um mal súbito durante a participação em uma festa. A partir desse evento, teve comprometimento dos movimentos das pernas, não consegue mais andar e faz uso de cadeira de rodas desde então.

Segundo a participante, a primeira suspeita diagnóstica foi de esclerose múltipla e ela inicialmente recebeu tratamento para esta condição de saúde. Após sete anos da ocorrência do mal súbito e de outras intercorrências, foi submetida a exames para detecção da doença de Fabry e o diagnóstico foi confirmado. Ela ressaltou que não apresenta manifestações clássicas da doença, a exemplo dos sintomas gastrointestinais e das dores crônicas. No seu caso, os principais sinais são o comprometimento motor dos membros inferiores e a perda auditiva. Ela pontuou ainda que, após o seu diagnóstico, a sua irmã também foi detectada com a doença de Fabry, com apresentação de manifestações clássicas,

a exemplo de sintomas gastrointestinais como diarreia. Ademais, também mencionou que seu pai, falecido aos 34 anos por infarto, também foi acometido pela condição de saúde.

A representante informou que, após a confirmação diagnóstica, começou a buscar informações sobre a condição de saúde e a fazer uso da terapia de reposição enzimática com alfa-galactosidase, que é um medicamento utilizado para tratamento primário da doença de Fabry. Sobre este tratamento, ela mencionou desconfortos decorrentes dos deslocamentos periódicos à unidade de saúde para a administração das infusões, sobretudo, durante a pandemia de Covid-19.

De acordo com a participante, em 2014, foi identificada a mutação compatível com o tratamento com o migalastate e, desde então, ela passou a utilizar o medicamento, que tem apresentação na forma de comprimido e é administrado por via oral. Assim, ela destacou o controle da doença e a comodidade posológica da tecnologia como benefícios associados à tecnologia avaliada, mormente, em virtude da não necessidade de frequência constante ao hospital para a terapia medicamentosa.

Ao ser questionada sobre as formas de acesso aos medicamentos, ela respondeu que faz o tratamento pelo SUS. Especificamente em relação ao migalastate, afirmou que obteve acesso por via judicial, destacando a ocorrência de atraso de cerca de dois a três meses no fornecimento da tecnologia, período no qual não faz uso de outra tecnologia.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC, na 135ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 06 de novembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento Migalastate para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com diagnóstico de doença de Fabry (DF) e que possuam uma variante patogênica suscetível. O Comitê considerou que a relação custo-efetividade extrapola de forma significativa aquelas encontradas para os demais tratamentos primários para a DF, incorporados recentemente no SUS, além de existirem incertezas sobre as vantagens do medicamento sobre as referidas opções.

13. REFERÊNCIAS

1. Garman SC, Garboczi DN. The Molecular Defect Leading to Fabry Disease: Structure of Human α -Galactosidase. *J Mol Biol.* março de 2004;337(2):319–35.
2. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/301500?search=fabry&highlight=fabry>
3. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Seminars in Neonatology.* fevereiro de 2002;7(1):75–83.
4. Meikle PJ. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA.* 20 de janeiro de 1999;281(3):249.
5. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 14 de agosto de 1999;105(1–2):151–6.
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening*. *The American Journal of Human Genetics.* julho de 2006;79(1):31–40.
7. Gibas AL, Klatt R, Johnson J, Clarke JTR, Katz J. Disease Rarity, Carrier Status, and Gender: A Triple Disadvantage for Women with Fabry Disease. *J Genet Couns.* 16 de dezembro de 2008;17(6):528–37.
8. Whybra C, Kampmann Chr, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsman J, et al. Anderson–Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis.* novembro de 2001;24(7):58–72.
9. Mehta A, Winchester B. Lysosomal Storage Disorders. Mehta A, Winchester B, organizadores. Wiley; 2013. 58–62 p.
10. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 22 de janeiro de 2016;89(1):44–54.
11. Tøndel C, Thurberg BL, DasMahapatra P, Lyn N, Maski M, Batista JL, et al. Clinical relevance of globotriaosylceramide accumulation in Fabry disease and the effect of agalsidase beta in affected tissues. *Mol Genet Metab.* dezembro de 2022;137(4):328–41.
12. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* abril de 1995;1270(2–3):103–36.
13. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 15 de março de 2004;34(3):236–42.
14. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* junho de 2002;13 Suppl 2:S139–43.
15. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis.* 8 de abril de 2007;30(2):184–92.
16. MacDermot KD. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 1º de novembro de 2001;38(11):750–60.
17. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genetics in Medicine.* novembro de 2009;11(11):790–6.
18. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* abril de 2018;123(4):416–27.
19. Silva CAB, Andrade LGM de, Vaisbich MH, Barreto F de C. Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with fabry disease: Committee for Rare Diseases - Brazilian Society of Nephrology/2021. *Brazilian Journal of Nephrology.* junho de 2022;44(2):249–67.
20. CONITEC/SECTICS. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Doença de Fabry. Consulta pública 8 de Maio de 2024 (Encerrada). DOU 2024; (114 seção 1).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 60

21. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria SECTICS/MS no 18 de maio de 2023. Alfacalsidade para Doença de Fabry. DOU. 2023;161(96 seção 1):254.
22. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria SECTICS/MS no 73, de 28 de dezembro. Betagalsidase para Doença de Fabry. 2023. DOU. 2023;161(247 seção 1):1030.
23. Bulário ANVISA. Alfacalsidase (Replagal®) [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Replagal>
24. Bulário ANVISA. Betagalsidase (Fabrizyme®). [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FABRAZYME>
25. Slavotinek AM, Biesecker LG. Unfolding the role of chaperones and chaperonins in human disease. Trends in Genetics. setembro de 2001;17(9):528–35.
26. Suzuki Y. Chaperone therapy for molecular pathology in lysosomal diseases. Brain Dev. janeiro de 2021;43(1):45–54.
27. Yoo HW. Fabry disease: current treatment and future perspective. Journal of Genetic Medicine. 30 de junho de 2023;20(1):6–14.
28. Bulário ANVISA. Migalastate (Galafold®) [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GALAFOLD>
29. CONITEC. Parecer Técnico Científico. Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos. [Internet]. 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210708_Relatorio_632_Final_Migalastate_Fabry_P42.pdf
30. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Disponível em: <https://gov.com.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
31. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Disponível em: <https://gov.com.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
32. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. New England Journal of Medicine. 11 de agosto de 2016;375(6):545–55.
33. 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. abril de 2017;54(4):288–96.
34. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. Orphanet J Rare Dis. 27 de dezembro de 2018;13(1):68.
35. 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. Genetics in Medicine. setembro de 2019;21(9):1987–97.
36. Hughes DA, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, Feldt-Rasmussen U, Schiffmann R, et al. Safety of switching to Migalastat from enzyme replacement therapy in Fabry disease: Experience from the Phase 3 ATTRACT study. Am J Med Genet A. 28 de junho de 2019;179(6):1069–73.
37. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivetto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. Mol Genet Metab. setembro de 2020;131(1–2):219–28.
38. Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. Clin Exp Nephrol. 30 de fevereiro de 2020;24(2):157–66.

39. Bichet DG, Torra R, Wallace E, Hughes D, Giugliani R, Skuban N, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep*. setembro de 2021;28:100786.
40. Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, Hopkin RJ, Krusinska E, Nicholls K, et al. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *J Med Genet*. julho de 2023;60(7):722–31.
41. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.
42. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
44. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, et al. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Rep*. março de 2018;14:31–5.
45. Banikazemi M. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. *Ann Intern Med*. 16 de janeiro de 2007;146(2):77.
46. Currie CJ, Berni ER, Berni TR, Jenkins-Jones S, Sinsakul M, Jermutus L, et al. Major adverse cardiovascular events in people with chronic kidney disease in relation to disease severity and diabetes status. *PLoS One*. 28 de agosto de 2019;14(8):e0221044.
47. Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, Fellgiebel A, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: A 5-year randomized controlled trial. *Mol Genet Metab*. maio de 2019;127(1):86–94.
48. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One*. 1º de agosto de 2017;12(8):e0182379.
49. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. PRO44 CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. *Value in Health*. maio de 2020;23:S336.
50. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 19 de dezembro de 2013;8(1):29.
51. Sistema Nacional de Transplantes (SNT) [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>
52. CONITEC. Relatório de Recomendação: Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Nº 384 Dezembro/2018 [Internet]. 2018. Disponível em: https://antigo-conitec.saude.gov.br/imagens/relatorios/2018/relatorio_agalsidase_doencadefabry.pdf
53. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyżorek B, Kłopotowski MM, Komar M, Kusztal MA, et al. A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 18 de janeiro de 2024;19(1):16.
54. SIGTAP [Internet]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
55. Anvisa. Página inicial da Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
56. ClinicalTrials.gov. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
57. Clarivate Analytics C. “Drug Report” [Internet]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 62

58. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Disponível em: www.fda.gov
59. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
60. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
61. Página Inicial da Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
62. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
63. Scottish Medicines Consortium. Migalastat, 123mg hard capsules (GalaFold®) SMC No. (1196/16) [Internet]. 2016. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=migalastat>
64. NICE. Migalastat for treating Fabry disease. Highly specialized technologies guidance [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/chapter/1-Recommendations>
65. Canadian Drug Agency/CADTH. Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Migalastat 2018 [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0522_GalaFold_complete_Jan-26-18.pdf
66. Australian Government. Department of Health. GalaFold® (migalastat) for the treatment of Fabry Disease [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/08/migalastat-terms-of-reference-and-protocol-questions.pdf>

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Patente do medicamento migalastate

Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 21 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["migalastat OR galafold"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Patentes

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112019025083	Métodos de tratamento de pacientes portadores de fabry com insuficiência renal	Amicus Therapeutics, Inc. (US)	30/05/2038

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

REFERÊNCIAS

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 21 de ago. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP 21 de ago. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 21 de ago. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 21 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de ago. de 2024.

APÊNDICE 2 – Busca do NATS.

Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas (Demandante)	Número de publicações encontradas (NATS)
Cochrane Library	((MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees #2 "Anderson-Fabry Disease") OR ("alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Fabry's Disease" OR "Deficiency, GLA" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "GLA Deficiency" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency")) AND ("migalastat" OR "AT1001 deoxyjirimycin" OR "GR181413A" OR "GALAFOLD" OR "N-butyldeoxygalacto-nojirimycin" OR "NB-DGJ" OR "N-butyldeoxygalactonojirimycin" OR "1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol" OR "lucerastat" OR "1-deoxy-galactonojirimycin" OR "1-deoxygalactonojirimycin" OR "1-deoxygalacto-nojirimycin" OR "migalastat hydrochloride" OR "migalastat HCl")	Zero (revisões Cochrane)	80 (TOTAL), sendo Zero (revisões Cochrane)
MEDLINE (via Pubmed)	("Fabry Disease"[Mesh] OR "Fabry Disease" OR "Fabry's Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency") AND ("migalastat" [Supplementary Concept] OR "migalastat" OR "AT1001 deoxyjirimycin" OR "GR181413A" OR "GALAFOLD" OR "N-butyldeoxygalacto-nojirimycin" OR "NB-DGJ" OR "N-butyldeoxygalactonojirimycin" OR "1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol" OR "lucerastat" OR "1-deoxy-galactonojirimycin" OR "1-deoxygalactonojirimycin" OR "1-deoxygalacto-nojirimycin" OR "migalastat hydrochloride" OR "migalastat HCl")	181	190
LILACS (via BVS)	("Doença de Fabry" OR "Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Angioceratoma Difuso" OR "Deficiência de alfa-Galactosidase A" OR "Doença de Anderson-Fabry") AND ("migalastat" OR "migalastate" OR "GALAFOLD")	2	2 (Lilacs, de um total de 171 BVS)
EMBASE	('fabry disease'/exp OR 'anderson-fabry disease' OR 'anderson-fabry's disease' OR 'fabry anderson disease' OR 'fabry disease' OR 'fabry dyslipidosis' OR 'fabry nephropathy' OR 'fabry syndrome' OR 'fabry's disease' OR 'gla deficiency' OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome' OR 'alpha-GAL-a deficiency' OR 'angiokeratoma corporis diffusum' OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale' OR 'angiokeratoma diffusum' OR	472	494

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 66

'angiokeratoma diffusum corporis' OR 'ceramide trihexosidosis' OR 'deficiency of alpha-GAL' OR 'diffuse angiokeratoma' OR 'glycosphingolipid lipidosis' OR 'glycosphingolipidosis' OR 'glycosphingolipoidosis' OR 'hereditary dystopic lipidosis' OR 'mckusick 30150' OR 'thesaurismosis lipoidica') AND ('migalastat'/exp OR '1 deoxygalactonojirimycin' OR '1 deoxygalactonojirimycin hydrochloride' OR '1, 5 dideoxy 1, 5 iminogalactitol' OR 'amigal' OR 'at 1001 (iminosugar)' OR 'at1001 (iminosugar)' OR 'galafold' OR 'gr 181413 a' OR 'gr 181413a' OR 'gr181413a' OR 'hgt 3310' OR 'hgt3310' OR 'migalastat' OR 'migalastat hydrochloride')		
---	--	--

Fonte: autoria própria.

Estudos excluídos pelo NATS na fase final do processo de elegibilidade da RS realizada

Estudo	Desenho	Características	Razão da Exclusão
Orsborne C, Black N, Naish JH, Woolfso, Reid AB, Schmitt M, et al. Disease-specific therapy for the treatment of the cardiovascular manifestations of Fabry disease: a systematic review. Heart. 2024; 110:19-26.	Revisão Sistemática	RS, autores indicaram seguir os guidelines do PRISMA e terem registrado está no PRÓSPERO. Não foram informadas bases de dados utilizadas, termos de busca ou eventuais limites aplicados. Também não foram explicitados os desenhos de estudos de interesse.	Delineamento (revisão sistemática incluindo ECRs e coortes. Dentre os 7 ECRs, dois eram com migalastate. E estes 2 já estão incluídos como artigos originais).
Radulescu D, Crisan D, Militaru V, Buzdugan E, Stoicescu L, Grosu A, et al Gastrointestinal Manifestations and Treatment Options in Fabry Disease Patients. A Systematic Review. J Gastrointestin Liver Dis. 2022 Mar 19;31(1):98-106. doi: 10.15403/jgld-3855.	Revisão Sistemática	RS, realizada nas bases PubMed e Embase sobre manifestações de TGI da DF. Os delineamentos de interesse não foram explicitados no seu todo, informado que seriam incluídos 'artigos originais' ainda que relatos de caso	Intervenção (a revisão sistemática não abordou estudos com uso do migalastate, a despeito de mencioná-la no resumo).



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136