

NOTA TÉCNICA Nº 1374/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5005113-52.2023.4.03.6100
1.3. Data da Solicitação: 05/03/2025
1.4. Data da Resposta: 21/03/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/10/1975 – 49 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: Doença de Fabry - CID E75.2 e Epilepsia- CID G40

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

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa; não anexado**
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; ver item 5**
- (c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise; ver item 5**
- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado; ver item 5**

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
GALAFOLD	CLORIDRATO DE MIGALASTATE	1390000030015	Não	Estratégias sintomáticas, paliativas e/ou específicas para a doença. O tratamento sintomático consiste em modificações de estilo de vida e medicamentos profiláticos direcionados, por exemplo, à dor e aos sintomas gastrointestinais. As ações paliativas podem incluir diálise e transplante renal nos casos mais avançados. As terapias específicas para a Doença de Fabry incluem a terapia de reposição enzimática (TRE) e chaperonas, que não estão disponíveis no SUS	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
GALAFOLD	GALAFOLD	PINT PHARMA PRODUTOS MEDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA	123 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 14	R\$ 45.406,56	1 comp em dias alternados	R\$ 590.285,28
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 590.285,28		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência março de 2025

4.3. Recomendações da CONITEC: A 98ª reunião da Conitec, realizada nos dias 9 e 10 de junho de 2021, recomendou a não incorporação de migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos no SUS. Os membros da Conitec consideraram que os estudos sobre o migalastate mostram incertezas e limitações quanto aos benefícios clínicos. Além disso, foram considerados bastante elevados as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença de Fabry (também chamada Doença de Anderson-Fabry) é uma doença lisossomal, com herança ligada ao cromossomo X. Há um defeito no caminho metabólico de glicosfingolípides, resultando na acumulação desses glicosfingolípides, especialmente globotriaosilceramida (Gb3).

A hidrolase lisossomal alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) catalisa a quebra hidrolítica da galactose terminal das porções de alfa D-galactosil de glicolípides como globotriaosilceramida (Gb3) e glicoproteínas. Gb3 é um intermediário no metabolismo de globosida, um glicoesfingolípide presente em membranas de hemácias e nos rins. É uma ceramida ligada a três resíduos de açúcares e um resíduo N-acetilgalactosaina (ceramida-Glc-Gal-Gal-GalNAc). Gb3 é metabolizado em lisossomos, particularmente em baço, fígado e medula óssea, e pode acumular nos tecidos quando a ação da alfa-Gal A está insuficiente. Os derivados hidrofílicos de acetilados de Gb3 (globotriaosilesfingosina – lysoGb3 e seus análogos) têm ação citotóxica, pró-inflamatória e pró-fibrótica. O endotélio vascular e músculo liso vascular são locais proeminentes de acúmulo, levando a morte de células musculares lisas, oclusão de vasos, isquemia e infartos. O acúmulo de Gb3 em gânglios autonômicos, células glomerulares, intersticiais e tubulares renais, músculo cardíaco, fibras de condução, células endoteliais na córnea levam às múltiplas manifestações da doença. O gene da alfa-galactosidase A (GLA) fica no cromossomo X, levando a maior seriedade da doença em homens, Mulheres heterozigotas podem apresentar desde quadro assintomáticos até fenótipos graves, como vistos em homens. As manifestações clínicas são diversas, e se iniciam na infância e adolescência. Dores neuropáticas, telangectasias, sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, constipação), opacidades corneais (achado muito característico), manifestações renais (proteinúria, poliúria, isostenúria), intolerância a frio, calor e exercícios, boca seca, perda auditiva. Acometimento cardíaco costuma aparecer em adultos, e responde pela maioria das mortes associadas à doença, aparecendo sobrecarga ventricular esquerda, fibrose miocárdica, doença coronariana, insuficiência cardíaca, alterações de valva mitral e aórtica, dilatação da raiz da aorta. Acidentes isquêmicos transitórios e derrames, além de sintomas de doença de Parkinson e depressão podem ser manifestações do sistema nervoso central. O diagnóstico é feito com a dosagem da atividade de alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) leucocitária, e atividade <3 por cento faz o diagnóstico de Doença de Fabry clássica, e testes genéticos confirmam a doença e permitem aconselhamento genético para a família.

A doença de Fabry não tem cura. As opções de tratamento, além de terapia de suporte para as complicações (renais, cardíacas, neurológicas, gastrointestinais e outras), são a reposição da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), e migalastat, um medicamento que corrige a produção de alfa-Gal A mutante. A terapia de reposição enzimática atualmente pode ser feita com três formulações, a agalsidase alfa, agalsidase beta e pegunigalsidase alfa iwxj. Agalsidase alfa não está aprovada para uso nos Estados Unidos. Uma nova medicação migalastate foi aprovada para uso em pacientes com mutações específicas (que demonstraram maior benefício com a medicação) para doença. Foi aprovado em 2017 pelo FDA e pela Anvisa em 2019. O Migalastate é uma molécula chaperone que se liga à enzima

α -galactosidase A, estabilizando as formas mutantes e facilitando a sua ação e assim reduzindo o acúmulo de metabolitos como GB3. É uma medicação via oral. Estudos demonstram maior eficácia em indivíduos com mutações específicas que são suscetíveis ao migalastate. A eficácia do tratamento com migalastate foi avaliada em dois estudos clínicos, um comparado com placebo e um comparado com pacientes recebendo reposição enzimática. Nestes estudos, em pacientes com mutações receptivas à medicação, o uso do migalastate mostrou redução na deposição de GB3 nas biópsias renais, manutenção de função renal, redução massa cardíaca e melhora sintomas gastrointestinais. Os estudos são recentes, ainda não apresentam indicações em guidelines publicados. Por ser uma medicação de uso oral, com maior facilidade posológica alguns experts como CADTH (Canadian Drug Expert Committee) já indicam seu uso em pacientes com mutações suscetíveis à medicação.

Segundo o PCDT da CONITEC de 2021: “O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF baseia-se na terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α GAL-A. Atualmente, duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente com registro na Anvisa: alfa-agalsidase e beta-agalsidase. Apesar de estudos indicarem que as enzimas recombinantes atuam nos órgãos e sistemas mais afetados pela DF, seus efeitos sobre desfechos clinicamente relevantes, como redução da dor, melhora da disfunção cardíaca e renal, melhora da qualidade de vida e redução ou interrupção da progressão da doença são limitados, não tendo sido recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec). A não recomendação considerou a paucidade de evidências científicas que indiquem que esta intervenção interrompa a progressão da doença ou resulte em melhora de desfechos clínicos relevantes, como a melhora da qualidade de vida, melhora das disfunções renal e cardíaca e redução da dor, entre outras; a ausência de dados de longo prazo (superior a seis meses); e o elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria para o SUS.”

Em 2021, a CONITEC não recomendou a incorporação de migalastate para tratamento de doença de Fabry no SUS.

Em 2023 a CONITEC emitiu novo Relatório, onde recomenda a incorporação da alfa-galsidase para a Doença de Fabry, bem como beta-agalsidase:

“Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 125ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica. Para essa recomendação os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que não foi verificada diferença na eficácia da beta-agalsidase quando comparada com a terapia atualmente disponível no SUS, a escolha na prescrição da beta-agalsidase em pacientes com perfil clássico da doença devido o benefício do uso da molécula da beta-agalsidase, a possibilidade de desabastecimento de uma das enzimas e a redução de preço em cerca de 10% da empresa fabricante da tecnologia, 85 considerando a economia gerada. Além disso, considerando-se que as idades mínimas aprovadas em bula para uso de beta-agalsidase e

alfagalsidase são distintas apesar de muito próximas, o Comitê deliberou que a recomendação não seja condicionada à idade e que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas considere que ambos os medicamentos podem ser utilizados pela mesma população, no que tange à idade, e respeitando-se os demais critérios de uso. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 862/2023.”

“RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC PORTARIA SECTICS/MS Nº 26, DE 18 DE MAIO DE 2023 Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a alfa-galsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ref.: 25000.092442/2022-19, 0033641858. O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve: Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a alfa-galsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS. Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br> . Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.”

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: vide acima

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Em conformidade com a decisão da CONITEC, sugiro indeferir a solicitação

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Developments in the treatment of Fabry disease, J Inherit Metab Dis. 2020 Sep;43(5):908-921. doi: 10.1002/jimd.12228.

Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). (2018). Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry: relatório de recomendação. 60.

Biegstraaten, M., Arngrímsson, R., Barbey, F., Boks, L., Cecchi, F., Deegan, P. B., ... Hollak, C. E. (2015). Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6>

https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-20_diretrizes_doenca-de-fabry.pdf

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230522_relatorio_803_alfagalsidase_doenca_de_fabry-1.pdf)

[br/midias/relatorios/2023/20230522_relatorio_803_alfagalsidase_doenca_de_fabry-1.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230522_relatorio_803_alfagalsidase_doenca_de_fabry-1.pdf)

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf)

[br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.pdf)

[http://antigo-](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastat_e_Fabry_CP_30.pdf)

[conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastat_e_Fabry_CP_30.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastat_e_Fabry_CP_30.pdf)

Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:30.

Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002; 81:122.

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1447.

Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007; 30:184.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med 2009; 11:790.

El Dib R, Goma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7:CD006663.

Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019; 19:100454.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015; 52:353.

Wanner, C., Arad, M., Baron, R., Burlina, A., Elliott, P. M., Feldt-Rasmussen, U., ... Hilz, M. J. (2018). European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(3), 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>

Germain, D. P., Elliott, P. M., Falissard, B., Fomin, V. V., Hilz, M. J., Jovanovic, A., ... Spada, M. (2019). The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 19(January), 100454. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100454>

Schiffmann, R., Hughes, D. A., Linthorst, G. E., Ortiz, A., Svarstad, E., Warnock, D. G., ... Wanner, C. (2017). Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 91(2), 284–293. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde

prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem

abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP