

NOTA TÉCNICA Nº 8474/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000011-15.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 21/10/2025
- 1.4. Data da Resposta: 17/12/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 18/08/1962 – 63 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Fabry – CID E75.2

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



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
GALAFOLD 123mg	Cloridrato de migalastate	1390000030015	Não	Alfagalsidase	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	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\$ 46.587,12	1cp em dias alternados.	R\$ 652.213,68
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 652.219,68		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE SUPLEMENTAR		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.1.1. Medicamento do Componente Básico: Não.

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

4.3. Recomendações da CONITEC: () RECOMENDADO (x) NÃO RECOMENDADO () NÃO AVALIADO

A CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 632, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 42, de 06 de julho de 2021, com a decisão final de **não incorporar o migalastate para o tratamento de pacientes com doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos**, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Considerou-se que evidência clínica sobre o migalastate mostra benefícios clínicos limitados e incertezas, e que as relações de custoefetividade e o impacto orçamentário são bastante elevados.

5. Discussão

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-galasctosil de glicolípides como globotriaosilceramida (Gb3) e glicoproteínas. Gb3 é um intermediário no metabolismo de globosida, um glicosfingolípide 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 tem opções de tratamento, além de terapia de suporte para as complicações (renais, cardíacas, neurológicas, gastrointestinais e outras), a reposição da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A), e migalastate, 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. Migalastat é um “acompanhante” (chaperone) de uso oral que se liga e estabiliza formas mutantes da alfa-galactosidase, facilitando o tráfego para os lisossomos, aumentando sua atividade.

Cloridrato de migalastate

Nomes comerciais

Galafold®

Indicações

O medicamento cloridrato de migalastate 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.

Informações sobre o medicamento

O medicamento cloridrato de migalastate não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS. Também não se encontra na lista de medicamentos padronizados do Ministério da Saúde, não existindo nenhum protocolo específico para sua liberação pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS

O seguinte medicamento (clique no nome do medicamento para consultar como ter acesso ao mesmo) está disponível no âmbito do SUS pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF): Alfagalsidase

Recomendação desfavorável da CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 970, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 23, de 01 de maio de 2025, com a decisão final **de não incorporar o migalastate** para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com diagnóstico de doença de Fabry e que possuam uma variante patogênica suscetível, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Considerou-se que a relação custo-efetividade extrapola de forma significativa aquelas encontradas para os demais tratamentos primários

para a doença de Fabry, além de existirem incertezas sobre as vantagens do medicamento sobre as referidas opções.

A CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 632, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 42, de 06 de julho de 2021, com a decisão final de **não incorporar o migalastate para o tratamento de pacientes com doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos**, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Considerou-se que evidência clínica sobre o migalastate mostra benefícios clínicos limitados e incertezas, e que as relações de custoefetividade e o impacto orçamentário são bastante elevados.

As evidências clínicas do uso do migalastate são oriundas dos ensaios clínicos randomizados FACETS (duplo-cego, comparado com placebo, duração de 6 meses) e ATTRACT (aberto, comparado com terapias de reposição enzimática, duração de 18 meses). Em comparação com placebo, migalastate se mostrou superior para os desfechos a) diarreia, em análise considerando diferença clínica minimamente significativa (qualidade moderada); b) GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada (qualidade alta) e c) Lyso-GB3 plasmático (qualidade alta). Ausência de diferença estatística foi observada para a) qualidade de vida (qualidade baixa); b) dor (qualidade baixa); c) GB-3 renal (qualidade moderada); d) função renal (qualidade baixa) e f) função cardíaca (qualidade moderada). Eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais são críticos para a doença de Fabry, porém suas avaliações não foram planejadas pelo estudo. O estudo comparado com as terapias de reposição enzimática foi de comparabilidade, usando uma abordagem alternativa uma vez que não foi possível conduzir análise de não-inferioridade. A análise de comparabilidade foi atingida para o desfecho primário taxa de filtração glomerular (qualidade alta). Os outros parâmetros não foram alvo de análise de comparabilidade e devem ser interpretados com cautela. Em relação a eventos cardíacos, cerebrovasculares e renais, foram observados casos em 10/34 (29%) pacientes do grupo migalastate e em 8/18 (44%) do grupo TRE (terapia de reposição enzimática) ($p=0,36$), porém, a qualidade deste desfecho foi considerada baixa devido ao alto risco de viés e à imprecisão. Não foram observadas mortes nos estudos e a segurança do migalastate se apresentou adequada.

O ensaio clínico comparado com placebo mostrou superioridade do migalastate para dois desfechos de menor importância (GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada e Lyso-GB3 plasmático) e um desfecho sintomático classificado como importante (diarreia). Outras diferenças estatísticas não foram observadas. Complicações clínicas decorrentes da doença não foram alvo do estudo e nenhuma morte foi observada. O estudo comparado com terapias de reposição enzimática mostrou comparabilidade para o desfecho primário (taxa de filtração glomerular). Os desfechos secundários não foram alvo de análise de comparabilidade. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a complicações clínicas e não foram observadas mortes.

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.

Novo relatório da CONITEC de 2025 também não recomenda a incorporação de migalastate.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Reduzir o acúmulo de gorduras nas células e retardando danos renais, cardíacos e neurológicos

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

As evidências científicas para o uso de migalastate são fracas, e em conformidade com parecer da CONITEC, O NATJUS/SP é desfavorável.

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

7. Referências bibliográficas

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 970: Migalastate para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com diagnóstico de doença de Fabry e que possuam uma variante patogênica suscetível. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-970-migalastate-para-o-tratamento-de-pacientes-adultos-e-adolescentes-de-12-anos-ou-mais-com-diagnostico-de-doenca-de-fabry-e-que-possuam-uma-variante-patogenica-suscetivel>

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para consulta pública: Migalastate para doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_Migalastate_Fabry_CP_30.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório nº 674: Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20211230_Relatorio_674_Doenca-de-Fabry_FINAL.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório nº 865: Beta-agalsidase. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231229_relatorio_865_beta_agalsidase.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 Inher 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, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.

Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat, *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):545-55. doi: 10.1056/NEJMoa1510198.

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

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. *Genet Med*. 2019;21(9):1987–97.

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54(4):288–96.

8. 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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.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 agravo 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.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.