



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

NOTA TÉCNICA 01/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: **MMJD Dr. Djalma Moreira Gomes**
- 1.2. Origem: 25a. Vara Cível Federal de São Paulo – TRF-3
- 1.3. Processo nº: 5025865-50.2020.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **07/01/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **11/01/2021**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: 28/06/2017 – 3 anos
- 2.3. Sexo: masculino
- 2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.5. Histórico da doença: O paciente foi encaminhado para avaliação por apresentar déficit ponderoestatural e dismorfismos, com sequenciamento completo do exoma e detectado variante patogênica (p.Ala1035Val) em homozigose no gene NPC1, confirmando o diagnóstico **Doença de Niemann-Pick tipo C** (CID 10 - E 75.2). Atualmente, o paciente possui acometimento no fígado, baço e sistema nervoso central, causando involução do desenvolvimento (dificuldades motoras, como sentar, rolar, engatinhar, andar, dificuldades de linguagem e cognitivas) e hipotonia, com chances de crises convulsivas. Mesmo com três anos de idade, ainda não fala e não anda. Por outro lado, apresenta



um bom quadro neurológico, reconhece os pais, interage com brincadeiras e tem um bom padrão respiratório.

Solicita **Miglustate** (Zavesca)

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

1. Os medicamentos requeridos são os fármacos normalmente utilizados no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença do autor e com que resultados?

O tratamento é baseado no acompanhamento de equipe multidisciplinar e envolve a ação de equipe médica, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, nutricionista e enfermeiros, com o objetivo de reduzir os efeitos negativos decorrentes das limitações, além de melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (tratamento padrão). Atualmente, o miglustate é o único tratamento modificador da doença aprovado por diferentes agências de regulação e aprovado na Europa desde 2009.

2. Os medicamentos requeridos são substituíveis por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não. O tratamento fornecido pelo SUS envolve cuidados para reduzir efeitos das limitações, mas não modificador da doença.

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Não existem medicamentos semelhantes.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4 Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Se afirmativa a resposta, para tratamento de que doença?; Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA?

O miglustate é disponibilizado pelo SUS para pacientes portadores de doença de Gaucher. Possui registro na Anvisa com indicação aprovada para tratamento oral da Doença de Gaucher tipo I leve a moderada em que a terapia de reposição enzimática foi inadequada; tratamento de manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com Niemann-Pick C.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

4.2. Princípio Ativo: Miglustate (Zavesca)

4.3. Registro na ANVISA: 1287600020146

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: sim, para doença de Gaucher

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há.

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Miglustate

4.7.2. Laboratório: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

4.7.3. Marca comercial: ZAVESCA®

4.7.3. Apresentação: 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC X 90

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 18.757,50

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 33.045,93



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 1 comp 1xdia

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA. Referência janeiro/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 78ª reunião do plenário do 6 de junho de 2019 deliberaram por unanimidade recomendar a **não incorporação** do miglustate para o tratamento de manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 451/2019.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia/Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A doença de Niemann-Pick tipo C é (NPC) uma condição genética rara, altamente incapacitante e sem cura. Pode ter acometimento neurológico ou sistêmico, sendo o último caracterizado por visceromegalia e, em casos mais graves, comprometimento pulmonar. Na doença neurológica, ocorre podem ocorrer alterações na deambulação/ marcha, manipulação (comprometimento da força e controle motor), linguagem e deglutição, crises convulsivas, prejuízo cognitivo ou alterações psiquiátricas . A doença apresenta grande variabilidade clínica, podendo ser inata ou desenvolvida no período infanto-juvenil ou adulto. De modo geral, considera-se que quanto mais precoce o surgimento de sintomas neurológicos, maior a agressividade da doença. A progressão da doença tem correlação com seu surgimento: quanto mais precoce o surgimento, mais rápida tende a ser a progressão. A NPC está associada à morte prematura, com a maioria dos óbitos entre 5 a 25 anos após o surgimento da doença.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

O tratamento é baseado no acompanhamento de equipe multidisciplinar e envolve a ação de equipe médica, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, nutricionista e enfermeiros, com o objetivo de reduzir os efeitos negativos decorrentes das limitações, além de melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (tratamento padrão)

Atualmente, o miglustate é o único tratamento modificador da doença aprovado por diferentes agências de regulação. O miglustate é uma molécula de imino-açúcar pequena, solúvel em água e derivado do inibidor de glucosidase *deoxynojirimycin* natural. Ele inibe reversivelmente a enzima glucosilceramida sintase, que catalisa o primeiro passo na síntese de glicosfingolipídios. Este processo resulta na redução do acúmulo destas moléculas nos lisossomos de diferentes tecidos. Acredita-se que as manifestações neurológicas da doença decorram do acúmulo anormal de glicosfingolipídios em neurônios e células da glia, o que embasa o uso de miglustate no tratamento.

O miglustate é disponibilizado pelo SUS para pacientes portadores de doença de Gaucher. Possui registro na Anvisa com indicação aprovada para tratamento oral da Doença de Gaucher tipo I leve a moderada em que a terapia de reposição enzimática foi inadequada; tratamento de manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com Niemann-Pick C.

Por ser uma doença rara e com espectro de apresentação variável, as evidências atuais são representadas por estudos clínicos com número pequeno de pacientes, heterogeneidade de apresentação clínica e assim com baixa qualidade de evidência. No geral alguns estudos sugerem que a medicação possa apresentar estabilização e melhora do quadro neurológico e cognitivo em uma porcentagem dos pacientes, sem dados conclusivos sobre mortalidade, não apresentando estudos com seguimento de longo prazo. Considerando a escassez de estudos com boa qualidade metodológica e baixa qualidade da evidência a recomendação preliminar da CONITEC foi pela não incorporação ao SUS do miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick. A diretriz Brasileira não recomenda no momento o uso do Miglustate. A



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

diretriz internacional *The International Niemann-Pick Disease Registry* (INPDR) recomenda uso do Miglustate para todos pacientes que apresentam doença neurológica e não recomenda o uso para quadros avançados de danos neurológicos. Em pacientes pediátricos um estudo de coorte francês mostrou melhora/estabilização do déficit neurológico na maioria dos pacientes.

Quanto à segurança do medicamento, os eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais (diarreia, flatulência e desconforto abdominal), perda de peso (sem prejuízo no crescimento na amostra pediátrica) e tremores. Outros eventos menos frequentemente relatados, foram trombocitopenia, fadiga, cefaleia, alterações comportamentais, surtos psiquiátricos e novas convulsões.

5.3. Conclusão Justificada:

Neste paciente pediátrico solicitado o tratamento, o relatório médico demonstra quadro clínico de alterações neurológicas recentes, sem apresentar quadro grave no momento. O diagnóstico na infância tem também chance de progressão rápida e, nessa consideração, o paciente pode apresentar benefício no tratamento com Miglustate. Está justificado o fornecimento da medicação, e sugiro reavaliação em um ano sobre benefício apresentado.

5.4. Referências bibliográficas:

1. MIGLUSTATE PARA MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C (NPC) CONITEC (2019).
2. Geberhiwot, T., Moro, A., Dardis, A., Ramaswami, U., Sirrs, S., Marfa, M. P. Patterson, M. (2018). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>
3. Héron, B., Valayannopoulos, V., Baruteau, J., Chabrol, B., Ogier, H., Latour, P. Vanier, M. T. (2012). Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-36>

4. Lad, M., Thomas, R. H., Anderson, K., & Griffiths, T. D. (2019). Niemann-Pick type C: Contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Practical Neurology*, 19(5), 420–423. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002236>

5. Lorenzoni, P. J., Cardoso, E., Crippa, A. C. S., Lourenço, C. M., Souza, F. T. S., Giugliani, R., Teive, H. A. G. (2014). Doença de Niemann-Pick tipo C: Série de casos de pacientes brasileiros. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(3), 214–218. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130249>

6. Patterson, M. C., Garver, W. S., Giugliani, R., Imrie, J., Jahnova, H., Meaney, F. J., Héron, B. (2020). Long-term survival outcomes of patients with Niemann-Pick disease type C receiving miglustat treatment: A large retrospective observational study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43(5), 1060–1069. <https://doi.org/10.1002/jimd.12245>

7. Patterson, M. C., Mengel, E., Vanier, M. T., Moneuse, P., Rosenberg, D., & Pineda, M. (2020). Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease Type C: A final report of the NPC Registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01363-2>

8. Pineda, M., Walterfang, M., & Patterson, M. C. (2018). Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>

9. SAÚDE, M. DA, & Secretaria de Ciência, T. e I. E. (2019). *Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C*.

10. la Concepción Fournier Del Castillo M, Barrio SC, Orduña BE, Jiménez IB, Marín LL, Extremera VC, Gutiérrez-Solana LG. Long-term normalization of



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

cognitive and psychopathological alterations in a juvenile Niemann-Pick type C case. Neurodegener Dis Manag. 2020 Apr;10(2):73-80. doi: 10.2217/nmt-2019-0022. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32351165.

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

Equipe NAT-Jus/SP