



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT - FEDERAL Nº 0859/2018

Rio de Janeiro, 05 de outubro de 2018.

Processo nº 5028188-16.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **15ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Migalastat 123mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico (Evento 1_LAUDO11, pág.1) e (Evento 1_LAUDO13, pág.1), não datado e prescrição médica (Evento 1_RECEIT12, pág.1), emitida em 30 de agosto de 2018, pela nefrologista [REDACTED] em receituário próprio, a Autora apresenta diagnóstico de **Doença de Fabry** e apresenta familiares com a mesma patologia, necessitando de terapia dialítica. Após investigação genética, apresentou mutação genética positiva para doença e sinais clínicos de acometimento pela doença. Foi informado que a Autora apresentou proteinúria de 1g nas 24 horas e após biópsia renal com microscopia eletrônica, demonstrou quadro de Doença de Fabry, já com acometimento renal. Os exames clínicos e laboratoriais cardíacos e oftalmológicos não demonstraram ainda acometimento da doença. Apresenta mutação p.Gly373set. Pelos motivos expostos, e por ser uma doença rara, crônica e incurável, a Autora necessita fazer uso deste medicamento o quanto antes, evitando assim, lesões terminais de órgãos alvo. Foi informada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **E75.2 - Outras esfingolipidoses** e prescrito, em contínuo por tempo indeterminado, o medicamento:

- **Migalastat 123mg** – 01 cápsula em dias alternados, duas horas após a última refeição da noite.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, atualizada pela Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A doença de Anderson-Fabry, também chamada de **Doença de Fabry (DF)** ou angiokeratoma corporis diffusum universale (OMIM #301500) é considerada doença de depósito lisossômico. Trata-se de erro inato do metabolismo dos glicoesfingolípídeos, produzido por mutações do gene que codifica a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL). A redução ou ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolípídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sobretudo sob a forma de globotriasilceramida ou GL-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de variados órgãos, principalmente pele, rins, coração, olhos e cérebro, com o resultante aparecimento da doença. A maioria dos doentes com as formas clássicas desenvolve proteinúria na adolescência tardia, e é nesse momento que o dano renal é reconhecido. Ele é progressivo e evolui habitualmente para insuficiência renal crônica (IRC), que se apresenta entre a terceira e a quinta década de vida e é tratada com diálise crônica ou então com transplante renal¹.

DO PLEITO

1. O **Migalastat** se liga reversivelmente ao local ativo da proteína alfa-galactosidase A (codificada pelo gene alfa da galactosidase, GLA), que é deficiente na **doença de Fabry**. Esta ligação estabiliza alfa-Gal A permitindo o seu tráfico do retículo endoplasmático ao lisossoma onde exerce sua ação. Está indicado para o tratamento de adultos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry².

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente destaca-se que o medicamento pleiteado **Migalastat 123mg não possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, conforme análise no seu banco de dados referentes a registro de produtos³. Assim, por se tratar de **medicamento**

¹ BOGGIO, P., et al. Doença de Fabry. Anais Brasileiros de Dermatologia, v.84, n.4, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n4/v84n04a08.pdf>>. Acesso em: 05 out. 2018.

²Bula do Medicamento Migalastat (Galafold™) por Amicus Therapeutics U.S., Inc. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208623lbl.pdf>. Acesso em: 05 out. 2018.

³ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos – Medicamentos. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp>. Acesso em: 05 out. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

importado, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.

2. De acordo com bula registrada na agência reguladora de medicamentos Food and Drug Administration (FDA), o medicamento **Migalastat 123mg possui indicação clínica que consta em bula**² para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora, conforme relato médico – **Doença de Fabry** (Evento 1_LAUDO11, pág.1) e (Evento 1_LAUDO13, pág.1).

3. Elucida-se que o **Migalastat** atua através da estabilização de formas mutantes da enzima, o que aumenta o seu trânsito lisossomal, permitindo a quebra dos substratos acumulados. A facilidade de administração, a baixa imunogenicidade e a penetração na barreira hematoencefálica são apontados como seus principais benefícios em relação aos medicamentos atualmente disponíveis. Cabe ressaltar que nem todos os pacientes podem se beneficiar dessa nova terapia. Apenas aqueles com mutações ditas suscetíveis, conforme determinado por avaliação genética, podem utilizar o **Migalastat – a Autora apresenta mutação patogênica em heterozigose no gene da alfa-galactosidase (GLA) (EVENTO1 EXMMED10 Pág.2)**⁴.

4. Esclarece-se que a **doença de Fabry** é uma **doença rara**. Estima-se a incidência da doença em um caso a cada 40.000 homens ou um a cada 117.000 nascidos vivos. É possível que a incidência esteja subestimada devido à existência das variantes intermediárias da doença, como também aos casos diagnosticados *post mortem* e aqueles diagnosticados no contexto de um familiar afetado¹.

5. Nesse sentido o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014, que instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. A referida política tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos⁵. Contudo, a Doença de Fabry não é mencionada

6. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras. Na Proposta de Priorização para a elaboração de PCDT, a Doença de Fabry **não foi contemplada**⁶.

7. Destaca-se que o medicamento pleiteado medicamento **Migalastat 123mg não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento de **Doença de Fabry** quadro clínico apresentado pela Autora⁷.

⁴SILVA, C.A.B. Doença de Fabry. Revista Médica da UFPR, v. 4, n. 1, p. 23-30, Jan-mar/2017. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/52249/pdf>>. Acesso em: 05 out. 2018.

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 05 out. 2018.

⁶ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoencasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 05 out. 2018.

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao/#M>> Acesso em: 05 out. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

8. Elucida-se que o Ministério da Saúde ainda não publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁸, que verse sobre a **Doença de Fabry** – patologia que acomete a Autora e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** disponibilizados pelo SUS que possam ser implementados nestas circunstâncias.

9. Embora ainda não exista Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas emitido pelo Ministério da Saúde para **Doença de Fabry**, é importante mencionar que a Alfa-agalsidase e beta-agalsidase encontram-se em análise após consulta pública pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – para Terapia de reposição enzimática na doença de Fabry⁹. A terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase ainda é descrito como o único tratamento específico para esta doença disponível no Brasil, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente. Ambas as proteínas administradas por via intravenosa a cada 15 dias. A TRE resulta na diminuição dos sintomas, da massa cardíaca, dos eventos cardiovasculares e da progressão da doença renal. Contudo, a melhor resposta ao tratamento em longo prazo foi observada nos pacientes mais jovens, quando iniciado com menores danos nos órgãos alvo, por exemplo, com níveis menores de proteinúria e função renal normal ou pouco deteriorada – destaca-se que a Autora apresenta proteinúria elevada (acima de 1g) (Evento 1_LAUDO11, pág.1 e Evento 1_LAUDO13, pág.1).

É o parecer.

À 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ-14680

VIRGINIA S. PEDREIRA
Enfermeira
COREN-RJ: 321.417

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF- RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCELA MACHADO DUARTE
Assistente de Coordenação
CRF-RJ/11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁸Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em:
<<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>> Acesso em: 05 out. 2018.

⁹CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias demandadas. Disponível em:
<<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#A>>. Acesso em: 05 out. 2018.