

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Abril de 2021

**Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos**

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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 análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de 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.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem 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<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na 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.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.**

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## **TABELA**

Tabela 1. Resultados do proponente para o modelo de custo-efetividade comparando migalastate ao cuidado padrão para Doença de Fabry e resultados adicionais com modificação de parâmetros-chave. ....	53
Tabela 2. Resultados do proponente para o modelo de custo-efetividade comparando migalastate ao cuidado padrão para Doença de Fabry e resultados adicionais com modificação de parâmetros-chave (considerando PMVG 18%). ....	53
Tabela 3. Resultados da análise de custo-minimização comparando migalastate com terapia de reposição enzimática em pacientes com Doença de Fabry. ....	59
Tabela 4. Resultados da análise de custo-minimização comparando migalastate com terapia de reposição enzimática em pacientes com Doença de Fabry (PMVG 18%). ....	60
Tabela 5. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG sem impostos. ....	62
Tabela 6. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG 18%. ....	63
Tabela 7. Cenário alternativo de impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG sem impostos. ....	63
Tabela 8. Cenário alternativo de impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG 18%. ....	64
Tabela 9. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry em análise alternativa que considera a disponibilidade de terapia de reposição enzimática no SUS. ....	65
Tabela 10. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry em análise alternativa que considera a disponibilidade de terapia de reposição enzimática no SUS e que 50% dos pacientes apresentam mutação suscetível. ....	66

## **QUADRO**

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. ....	4
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	15
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	16
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ....	17
Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante no processo de revisão sistemática. ....	19
Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. ....	20
Quadro 7. Acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho] e "study design" [tipo de estudo]) elaborado para análise crítica. ....	21

Quadro 8. Estudos incluídos pela revisão sistemática em busca refeita em janeiro de 2020. ....	22
Quadro 9. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta RoB 2.....	36
Quadro 10. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com doença de Fabry com 16 anos ou mais e mutações suscetíveis com migalastate, comparado a placebo. ....	37
Quadro 11. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com doença de Fabry com 16 anos ou mais e mutações suscetíveis com migalastate, comparado à terapia de reposição enzimática.....	39
Quadro 12. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	43
Quadro 13. Resumo das principais limitações do estudo de custo-efetividade comparando migalastate com cuidado padrão para tratamento da Doença de Fabry. ....	56
Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com Doença de Fabry. ....	70

## FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.....	19
Figura 2. Risco de viés avaliado pelo demandante. ....	20
Figura 3. Esquema do modelo econômico utilizado pelo demandante para comparação de migalastate versus cuidado padrão.....	45
Figura 4. Características da população incluída no modelo econômico de acordo com dados do Excel enviado pelo demandante.....	45
Figura 5. Valores de <i>hazard ratio</i> utilizados para corrigir as probabilidades de transição entre os estados sintomas e complicações. ....	46
Figura 6. Valores de <i>hazard ratio</i> usados para transição entre estados com uma complicação e duas complicações, de acordo com texto do dossiê.....	47
Figura 7. Valores de <i>hazard ratio</i> usados para transição entre estados com uma complicação e duas complicações, de acordo com modelo em Excel. ....	48
Figura 8. Probabilidades de transição estatísticas entre os estados pré-complicações. ....	49
Figura 9. Distribuição dos pacientes simulados com Doença de Fabry em relação aos estados de saúde nos quais iniciam o modelo de custo-efetividade, considerando a idade de 16 anos ou a idade média do estudo ATTRACT (48 anos). ....	50
Figura 10. Valores de utilidade (qualidade de vida) de acordo com o texto do dossiê. ....	51
Figura 11. Valores de utilidade (qualidade de vida) de acordo com o modelo em Excel. ....	51
Figura 12. Custos para os grupos migalastate e cuidado padrão de acordo com modelo Excel do proponente. ....	55
Figura 13. Análise de sensibilidade univariada apresentada pelo proponente. ....	55
Figura 14. Esquema apresentado pelo demandante exemplificando o modelo utilizado na análise de impacto orçamentário. ....	61

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	10
4.	INTRODUÇÃO .....	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	13
	4.2 Tratamento recomendado .....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	15
	5.1 Preço proposto para incorporação .....	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	17
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	17
	6.2 Análise crítica da evidência clínica.....	21
	Características dos estudos.....	22
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	25
	Sobrevida .....	25
	Qualidade de vida .....	26
	Dor .....	26
	Sintomas relacionados à doença de Fabry .....	27
	GB-3 renal .....	28
	Função renal .....	28
	Função cardíaca .....	30
	Eventos cardíacos .....	31
	Eventos cerebrovasculares .....	31
	<i>Estudo FACETS</i> .....	31
	Eventos renais.....	32
	<i>Estudo FACETS</i> .....	32
	Lyso-GB3 plasmático.....	32
	Morte.....	35
	6.2.3 Risco de viés dos estudos.....	36
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE) .....	37
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	41
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	43
	7.1 Análise de custo-efetividade .....	43
	7.1.1 Resultados da análise de custo-efetividade .....	52
	7.1.2 Avaliação econômica adicional: Análise de custo-minimização comparando migalastate com terapia de reposição enzimática.....	58
	7.2 Impacto orçamentário.....	61
	7.2.1 Análise de impacto orçamentário alternativa: migalastate comparado com terapia de reposição enzimática .....	64

8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	68
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	70
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	73
12.	REFERÊNCIAS.....	74
13.	ANEXOS .....	77

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em pela Multicare Pharmaceuticals Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de migalastate (Galafold®) para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** migalastate (Galafold®).

**Indicação:** Tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos.

**Demandante:** Multicare Pharmaceuticals Ltda.

**Introdução:** A Doença de Fabry é uma doença rara na qual a enzima  $\alpha$ -galactosidase A apresenta atividade reduzida ou ausente. A atividade comprometida dessa enzima resulta no acúmulo intracelular de globotriaosilceramida e de outras substâncias, o que leva a diversas complicações progressivas e potencialmente irreversíveis em diferentes órgãos, como rim, coração e sistema nervoso. O tratamento da Doença de Fabry pode ser classificado em sintomático, paliativo e específico para a doença, sendo que atualmente estão disponíveis no SUS as duas primeiras modalidades. Os tratamentos específicos com registro na Anvisa são as terapias de reposição enzimática (alfa-agalsidase e beta-agalsidase) e migalastate. As terapias de reposição enzimática foram avaliadas pela Conitec em 2020, que recomendou a não incorporação destas tecnologias. O migalastate é uma terapia oral para tratamento da Doença de Fabry em pacientes com mutação suscetível e idade igual ou superior a 16 anos, atuando como uma chaperona farmacológica que proporciona o funcionamento adequado da enzima  $\alpha$ -galactosidase A. O migalastate é a tecnologia alvo de avaliação do presente documento.

**Perguntas:** O migalastate é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Fabry com idade igual ou superior a 16 anos e que apresentam mutações suscetíveis? Qual a relação de custo-efetividade do migalastate em comparação com os cuidados em saúde atualmente disponíveis e qual o impacto orçamentário de sua potencial incorporação ao SUS?

**Evidências clínicas:** As evidências clínicas 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 ( $p=0,36$ ), 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.

**Avaliação econômica:** O modelo utilizado na análise de custo-efetividade foi baseado em um estudo internacional previamente publicado que representou a Doença de Fabry em 11 estados de saúde. A análise do proponente resultou em 6,03 anos de vida salvos e 0,78 ano de vida ajustado pela qualidade comparado com cuidado padrão (melhores cuidados de saúde), a um custo incremental de R\$ 7.606.587, o que equivale a R\$ 1.261.274 por ano de vida salvo e R\$ 9.700.721 por ano de vida ajustado pela qualidade. O custo é composto quase em sua totalidade pela aquisição do migalastate. Devido a limitações no modelo, cenários alternativos foram explorados. Um dos cenários considerou a idade inicial de tratamento como 48 anos e equivalência clínica entre migalastate e terapia de reposição enzimática (*hazard ratio* de 1,00), resultando em 2,22 anos de vida salvos e 0,90 ano de vida ajustado pela qualidade com uso de migalastate, a um custo adicional de R\$ 5.587.476, o que equivale a R\$ 2.519.168 por ano de vida salvo e R\$ 6.223.166 por ano de vida ajustado pela qualidade. Quando considerado PMVG 18% em vez de sem impostos, foi obtido o resultado de R\$ 1.740.356 por ano de vida e R\$ 13.385.441 por ano de vida ajustado pela qualidade para o cenário base do proponente e R\$ 3.478.103 por ano de vida e R\$ 8.592.047 por ano de vida ajustado pela qualidade para o cenário alternativo mencionado. Quando considerados idade inicial de 16 anos e *hazard ratio* de 1,00 entre migalastate e terapia de reposição enzimática, a relação de custo-efetividade incremental por ano de vida ajustado pela qualidade atingiu R\$ 23.170.998. Em análise alternativa de custo-minimização comparando migalastate com um cenário hipotético onde alfa-agalsidase e beta-agalsidase estariam disponíveis no SUS, foi observada economia de acordo com os resultados do proponente, que considerou PMVG sem impostos (economia de R\$ 1.162 para migalastate versus alfa-agalsidase e de R\$ 34.335 versus beta-agalsidase). Contudo, em análise adicional com PMVG 18%, foi observado impacto financeiro com migalastate (incremento de R\$ 73.037 para migalastate versus alfa-agalsidase e de R\$ 33.311 versus beta-agalsidase).

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário incluiu pacientes com Doença de Fabry com no mínimo 16 anos de idade, mutação suscetível e taxa de filtração glomerular acima de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o que resultou em aproximadamente 240 pacientes ao ano quando a taxa de mutação suscetível foi considerada como 35%, e 345 pacientes ao ano quando a taxa de mutação suscetível foi considerada como 50%. Com uma taxa de difusão do migalastate começando com 20% e atingindo 100% no quinto ano, o impacto orçamentário acumulado foi estimado em cerca de R\$ 270 milhões para o primeiro caso e R\$ 386 milhões para o segundo ao longo de 5 anos, para PMVG sem impostos. Quando considerado PMVG 18%, os valores foram de R\$ 373 milhões e R\$ 532 milhões. Em análise alternativa avaliando migalastate em um cenário hipotético onde haveria terapias de reposição enzimática disponíveis no SUS, houve economia quando considerado PMVG sem impostos (R\$ 7,4 milhões a R\$10,8 milhões ao longo de 5 anos) e incremento no orçamento quando considerado PMVG ICMS 18% (R\$ 21,2 milhões a R\$ 29,9 milhões ao longo de 5 anos).

**Experiências internacionais:** NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), INFARMED (Portugal), CADTH (Canadá) e PBS (Austrália) recomendaram migalastate para pacientes com Doença de Fabry com idade igual ou superior a 16 anos e mutações suscetíveis, desde que alguns critérios sejam respeitados, como cumprimento do esquema de acesso ao paciente e oferecimento do migalastate somente a pacientes para os quais a terapia de reposição enzimática também pudesse ser

oferecida. NICE afirma que novos estudos, especialmente sobre benefícios em longo prazo, são incentivados tanto para migalastate quanto para as terapias de reposição enzimática.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Três medicamentos estão sendo avaliados para tratamento da Doença de Fabry. São estes: lucerastat (oral), pegunigalsidase alfa (intravenoso) e venglustat (oral). Os medicamentos orais são inibidores de glicosilceramida sintase e o intravenoso é estimulador de alfa-galactosidase. Estudos de fase 3 estão em condução para lucerastat e pegunigalsidase alfa, enquanto venglustat está sendo avaliado em estudo de fase 2. Estes medicamentos não possuem aprovação para tratamento da Doença de Fabry pela Anvisa, EMA e FDA.

**Considerações finais:** 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. A análise econômica sugere que a relação de custo-efetividade incremental do migalastate em comparação com cuidado padrão seja superior a R\$ 1 milhão por ano de vida salvo e superior a R\$ 3 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade considerando todos os cenários avaliados. O impacto orçamentário é estimado ser entre R\$ 270 milhões e R\$ 532 milhões ao final de 5 anos.

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 96ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de migalastate para tratamento de Doença de Fabry em pacientes com mutação suscetível a partir de 16 anos de idade. Considerou-se que a evidência clínica sobre o migalastate mostra benefícios clínicos limitados e que as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário são bastante elevados.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara, genética, metabólica lisossomal ligada ao cromossomo X (gene GLA), na qual a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ Gal-A) apresenta atividade reduzida ou ausente. A atividade comprometida dessa enzima resulta no acúmulo intracelular de globotriaosilceramida (GL-3 ou GB-3) e de outras substâncias, o que leva a diversas complicações progressivas e potencialmente irreversíveis em diferentes órgãos, como rim, coração e sistema nervoso. Uma vez que o gene da  $\alpha$ Gal-A se localiza no cromossomo X, todos os homens que herdaram alguma mutação patogênica no gene GLA apresentam a DF, que pode ser classificada, didaticamente, em clássica ou atípica/de início tardio, dependendo da atividade residual de  $\alpha$ Gal-A (1–3).

Na doença clássica, forma mais grave, os primeiros sintomas aparecem já na infância e incluem angioqueratomas, dores neuropática, nas extremidades e abdominal, bem como redução do suor, tolerância reduzida ao frio e calor e sintomas gastrointestinais. Com o passar dos anos, complicações mais severas se desenvolvem, englobando danos no sistema nervoso, cerebrovasculares, cardíacos, renais, cutâneos, gastrointestinais, entre outros, que impactam na expectativa e qualidade de vida dos pacientes. Na doença de início tardio, as complicações podem ser mais limitadas, afetando, por exemplo, apenas um sistema de órgãos, sendo que complicações mais extensas podem surgir mais tardiamente em comparação com pacientes com a doença clássica (1–4).

As mulheres com DF geralmente apresentam doença mais branda, similar à masculina de início tardio, mas também é possível casos de doença grave em idade precoce. Devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X (lyonização), as mulheres podem apresentar desde doença assintomática até grave. Tanto em homens quanto em mulheres, o espectro e gravidade da DF é bastante variado (5).

A DF, apesar de rara, é a doença lisossômica mais comum. Estudos internacionais estimam sua prevalência em cerca de 2,5 casos por 100.000 pessoas; contudo, triagens neonatais sugerem que o número possa ser ainda maior, chegando a 1:3.100 (Itália) e 1:1.250 (Taiwan) (3). Não há estudos de prevalência e incidência brasileiros sobre DF. Em resumo publicado em congresso da *International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) em 2020, foram apresentados dados sobre os pacientes brasileiros incluídos no Registro sobre Doença de Fabry (NCT00196742), patrocinado pela Sanofi Genzyme. De acordo com este estudo, em novembro de 2019 havia 294 pacientes brasileiros no registro, dos quais 38% eram homens e 62% mulheres. A idade média dos pacientes brasileiros no momento do diagnóstico da DF foi de  $33,5 \pm 17,23$  anos. Destes pacientes, 46% apresentavam doença clássica, 11% doença de início tardio e 43% outros fenótipos (6).

### 4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da Doença de Fabry pode ser classificado em sintomático, paliativo e específico para a doença. Atualmente, o SUS disponibiliza aos pacientes com DF tratamentos para amenizar os sintomas e complicações

decorrentes da doença, como medicamentos para dor, para sintomas gastrointestinais e suporte para alteração do estilo de vida, além de tratamento paliativo em casos mais avançados da doença, como hemodiálise e transplante hepático em pacientes com insuficiência renal.

Os tratamentos específicos para a DF com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) são as terapias de reposição enzimática (TRE), alfa-agalsidase (Replagal®) e beta-agalsidase (Fabrazyme®), e a chaperona migalastate (Galafold®).

A alfa-agalsidase é produzida por meio de ativação gênica de linhagem de fibroblastos humanos e é indicada na dose de 0,2 mg/kg, com infusões a cada 15 dias. A beta-agalsidase é produzida utilizando células de ovário de hamster chinês e é administrada na dose de 1 mg/kg, também com intervalo de 15 dias entre as infusões (7). A Conitec avaliou em 2020 a proposta de incorporação de ambas as TRE para tratamento da DF, sob demanda da Shire Farmacêutica Brasil Ltda (alfa-agalsidase) e da Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (beta-agalsidase). A recomendação final da Conitec foi pela não incorporação das TRE devido a: 1) não comprovação de interrupção da progressão da doença, 2) evidências limitadas quanto ao número de pacientes incluídos nos estudos clínicos comparativos, 3) evidências limitadas quanto ao tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos comparativos, 4) elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS (8). Esta decisão foi publicada na Portaria nº 56, publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 65, em 24 de novembro de 2020.

O migalastate é uma terapia oral administrada na forma de cápsula dura com 150 mg de cloridrato de migalastate, o que equivale a 123 mg de migalastate. A dose é fixa (independente do peso), e as cápsulas devem ser tomadas em dias alternados. O mecanismo de ação do migalastate é baseado na ligação seletiva e reversível a determinadas formas mutantes da  $\alpha$ Gal-A, proporcionando estabilização no retículo endoplasmático e transporte adequado para os lisossomos. Uma vez nos lisossomos, o migalastate se dissocia do receptor, restaurando a atividade correta da enzima, o que conduz ao catabolismo de GB-3 e evita seu acúmulo intracelular. O migalastate se liga a apenas parte das formas mutantes de  $\alpha$ Gal-A. Dessa forma, migalastate é indicado somente a pacientes com DF e com mutações suscetíveis (9). O migalastate é a tecnologia alvo de avaliação do presente documento.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O migalastate (Galafold®) é uma chaperona farmacológica de uso oral indicada para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry a partir dos 16 anos de idade e com mutações suscetíveis. Trata-se de um iminoaçúcar de baixo peso molecular análogo ao resíduo terminal de galactose presente em GL-3. Como nem todas as mutações são suscetíveis a migalastate, os pacientes com DF devem ser testados com um teste farmacogenético *in vitro* em células HEK 293 antes de iniciarem o tratamento (10).

### Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	migalastate
<b>Nome comercial</b>	Galafold®
<b>Apresentação</b>	Cápsulas duras com 150 mg de cloridrato de migalastate, o que equivale a 123 mg de migalastate (embalagem com 14 cápsulas)
<b>Detentor do registro</b>	Multicare Pharmaceuticals Ltda, transferido para Pint Pharma Brasil em janeiro de 2021
<b>Fabricante</b>	Almac Pharma Services Limited – Reino Unido
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir de 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de $\alpha$ -galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir de 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de $\alpha$ -galactosidase A), com mutação suscetível e taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada em adultos e adolescentes a partir de 16 anos é de 123 mg de migalastate (1 cápsula) em dias alternados, no mesmo horário do dia

Fonte: Bula Galafold® - Multicare Pharmaceuticals Ltda, 2020.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (amido pré-gelatinizado (milho), estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, indigotina, Shellac, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio). Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos (9).

**Cuidados e Precauções:** É aconselhado monitorizar periodicamente a função renal, os parâmetros ecocardiográficos e os marcadores bioquímicos (a cada seis meses) em pacientes que tenham iniciado ou que tenham mudado para a terapia com Galafold. No caso de uma deterioração clínica significativa, deverá ser considerada uma avaliação clínica mais aprofundada ou a interrupção do tratamento com Galafold. O Galafold não é recomendado para utilização em pacientes com insuficiência renal grave, definida por um valor estimado de taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. O Galafold não se destina à utilização concomitante com terapia de reposição enzimática (9).

**Eventos adversos:** O único evento adverso classificado como muito frequente ( $\geq 1/10$ ) é cefaleia. Os eventos adversos classificados como frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) são depressão, parestesia, tonturas, hipoestesia, vertigens, palpitações,

dispneia, epistaxe, diarreia, náuseas, dor abdominal, obstipação, boca seca, necessidade urgente de defecar, dispepsia, exantema, prurido, espasmos musculares, mialgia, torcicolo, dor nas extremidades, proteinúria, fadiga, dor, aumento dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue e aumento de peso (9).

## 5.1 Preço proposto para incorporação

### Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
Migalastate (Galafold) 123 mg - Embalagem com 14 cápsulas duras	R\$ 31.593,29 (R\$ 2.256,66 por cápsula)	R\$ 43.541,66 (R\$ 3.110,12 por cápsula)	R\$ 2.184,13 por cápsula, em 23/02/2021

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, citado como Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos retirado da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) do dia 18 de junho de 2020.

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - PMVG ICMS 18%, CMED (01 de fevereiro de 2021).

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Esse valor também equivale ao menor valor praticado em compras públicas.

Destaca-se que o preço proposto pelo demandante, citado no dossiê como sendo o preço máximo de venda ao governo (PMVG) sem impostos da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), é superior ao preço praticado em compras públicas (R\$ 2.256,66 por cápsula versus R\$ 2.184,13 por cápsula).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Multicare Pharmaceuticals Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do migalastate, para o tratamento da Doença de Fabry em pacientes com mutações suscetíveis e pelo menos 16 anos de idade, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 4.

**Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

<b>População</b>	Pacientes com mais de 16 anos com doença de Fabry
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Migalastate
<b>Comparador</b>	Aberta/sem comparador específico
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Desfechos relacionados à eficácia e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Não reportado

**Pergunta:** O migalastate é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade  $\geq 16$  anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis?

Contudo, os critérios de elegibilidade descritos pelo demandante (critério de inclusão e exclusão de estudos) são incompatíveis com o PICO apresentado. Os critérios de inclusão foram:

- Estudos com pacientes adultos com doença de Fabry tratados com migalastate;
- Estudos comparativos com placebo ou comparador ativo;
- Estudos que avaliaram a segurança e eficácia de migalastate;
- Estudos clínicos randomizados, estudos clínicos de fase III e suas extensões.

Os critérios de exclusão foram definidos como:

- Estudos observacionais;
- Estudos não comparativos;
- Estudos em pacientes saudáveis;
- Resumos de conferências;
- Revisões sistemáticas e narrativas;
- Estudos clínicos em outro idioma que não o português, inglês, italiano, espanhol e francês.

Dessa forma, é possível visualizar que os critérios de elegibilidade aplicados para a seleção de estudos não refletem o PICO, uma vez que o acrônimo apresentado pelo demandante não define tipo de estudo e inclui adolescentes

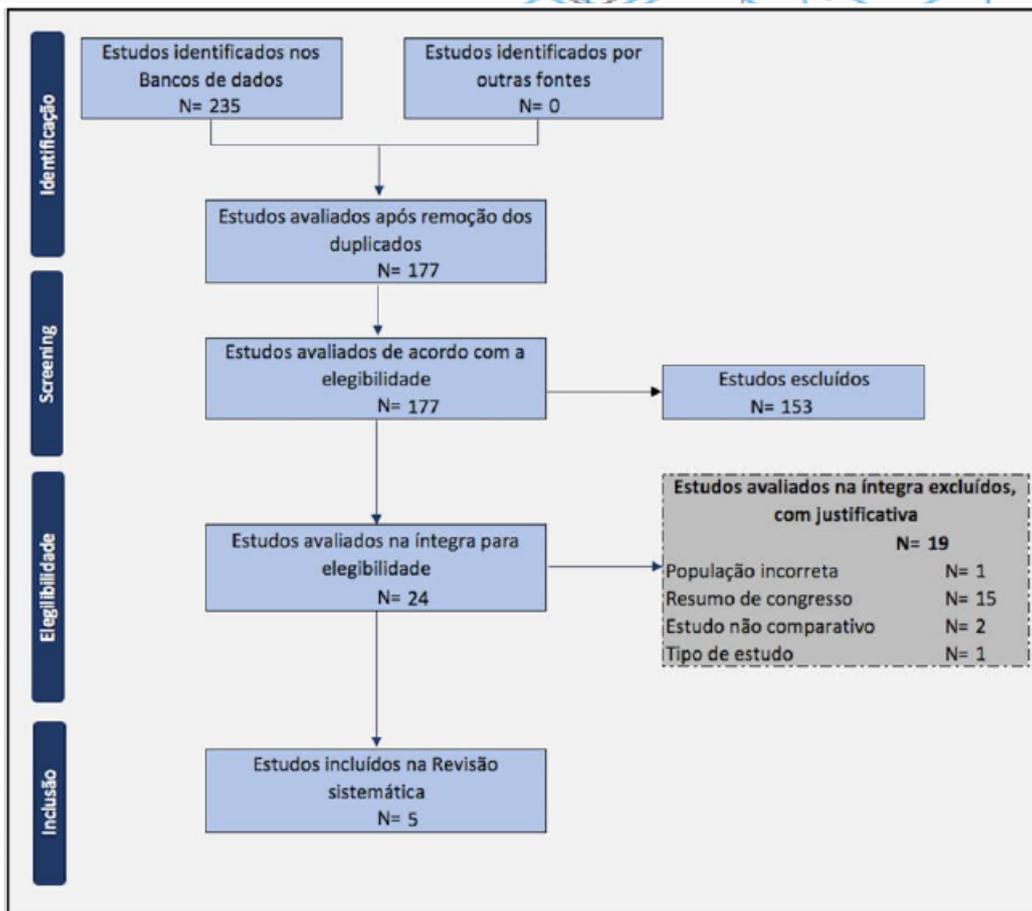
com 16 anos ou mais. Além disso, os desfechos da pesquisa não foram definidos pelo acrônimo PICO, mas são apresentados posteriormente (item 3.1.6 do dossiê do proponente) e são restritos a:

- a) Nível de globotriaosilesfingosina no plasma (Lyso-GB3);
- b) Taxa anual de mudança da TFGe basal calculada usando a Equação de Colaboração Epidemiológica para a Doença Renal Crônica (eGFR CKD-EPI);
- c) Taxa de filtração glomerular medida determinada pela depuração do iohexol (TFG<sub>m<sub>iohexol</sub></sub>);
- d) Alterações no índice de massa do ventrículo esquerdo basal;
- e) Atividade da enzima alfa-galactosidase ácida (alfa-GAL) nos leucócitos;
- f) Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais para avaliar a alteração evolutiva dos sintomas, com caracterização de melhora definida como redução  $\geq 0,33$ ;
- g) Morte;
- h) Eventos adversos.

Os desfechos escolhidos são em sua maioria substitutos, não tendo sido elencados alguns desfechos clinicamente relevantes e importantes para os pacientes como qualidade de vida, dor, eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares.

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases de dados Medline (via Pubmed), EMBASE, LILACS, CRD York e Cochrane Library em 20 de outubro de 2020. As estratégias de busca são mostradas no Anexo 1. Todas as etapas (triagem dos estudos, avaliação da elegibilidade e extração dos dados) foram conduzidas por dois revisores independentes, sendo que diferenças foram resolvidas por revisão conjunta e consenso. A avaliação do risco de viés dos estudos foi conduzida com a ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (Risk of Bias – RoB), conforme recomendado pelo Handbook da Cochrane de 2011 (versão 5.1.0) (11). Contudo, é importante ressaltar que a versão mais recente do Handbook é a 6.1, publicada em 2020, a qual recomenda a utilização da ferramenta RoB 2 para avaliação do risco de viés de estudos randomizados (12).

O demandante incluiu cinco estudos para análise da evidência clínica, sendo duas publicações referentes ao ensaio clínico randomizado (ECR) ATTRACT (migalastate comparado com terapias de reposição enzimática) e três ao ECR FACETS (migalastate comparado com placebo) (13–17). O fluxograma com o processo de seleção de artigos realizado pelo demandante é mostrado na Figura 1. O fluxograma mostra que nenhum artigo foi identificado por outras fontes, porém o demandante não especifica na metodologia como esta busca adicional por estudos foi conduzida.



**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.**

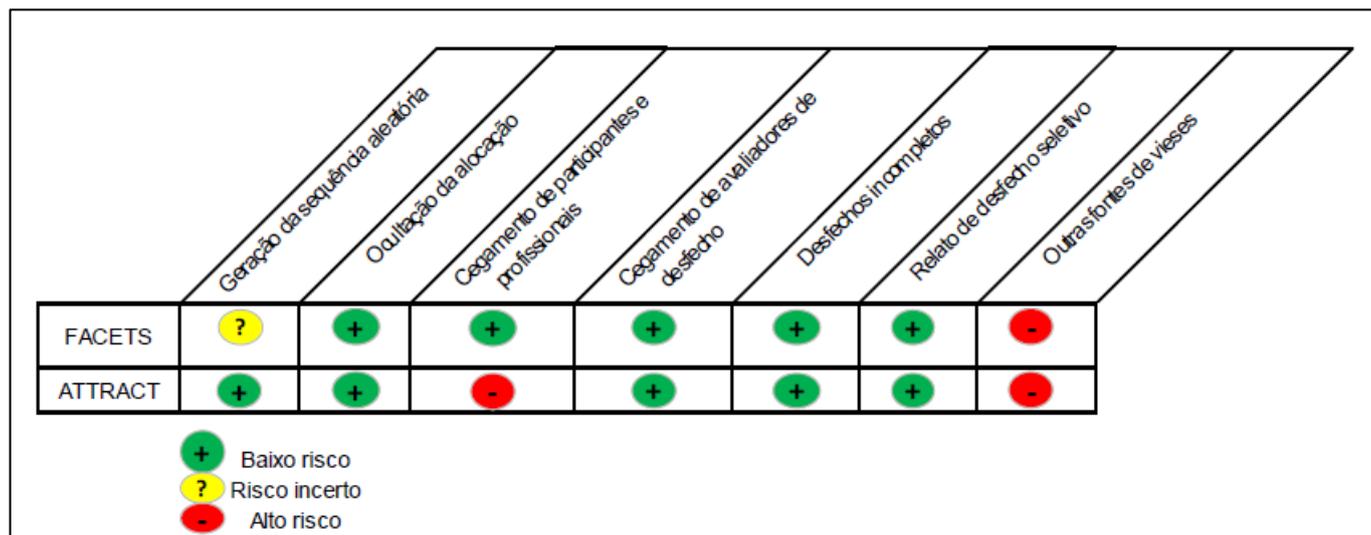
Fonte: material do demandante (dossiê página 63).

Os estudos incluídos pelo demandante são mostrados no Quadro 5.

**Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante no processo de revisão sistemática.**

1º autor, ano	Nome do estudo	Desenho	Intervenção	Comparador
Germain, 2016 (13)	FACETS	ECR duplo-cego (6 meses), <i>open label</i> (+6 meses), extensão (+12 meses)	Migalastate 150 mg	Placebo
Schiffmann, 2018 (14)	FACETS	Análises adicionais FACETS	Migalastate 150 mg	Placebo
Germain, 2019 (15)	FACETS	Análise de subgrupo FACETS	Migalastate 150 mg	Placebo
Hughes, 2017 (16)	ATTRACT	ECR aberto (18 meses)	Migalastate 150 mg	Alfa-agalsidade 0,2 mg/kg ou beta-agalsidade 1,0 mg/kg
Narita, 2019 (17)	ATTRACT	Análise de subgrupo ATTRACT	Migalastate 150 mg	Alfa-agalsidade 0,2 mg/kg ou beta-agalsidade 1,0 mg/kg

O risco de viés, avaliado pelo demandante com a ferramenta da Cochrane RoB, é apresentado abaixo.



**Figura 2. Risco de viés avaliado pelo demandante.**

Fonte: material do demandante (dossiê página 65).

O demandante afirmou que um risco de viés baixo foi identificado nos estudos incluídos. Entretanto, como é possível observar na figura acima retirada do dossiê do demandante, há alto risco de viés para o domínio “Outras fontes de vieses” para ambos os estudos FACETS e ATTRACT e alto risco de viés para o estudo ATTRACT devido à ausência de cegamento. Não são apresentados mais detalhes sobre a avaliação do risco de viés, como o motivo pelos quais os estudos foram classificados como contendo outras fontes de vieses.

Todos os estudos incluídos pelo demandante foram considerados apropriados para a proposta de incorporação em discussão (Quadro 6).

**Quadro 6. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.**

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Germain, 2016 (13)	X	
Schiffmann, 2018 (14)	X	
Germain, 2019 (15)	X	
Hughes, 2017 (16)	X	
Narita, 2020 (17)	X	

## 6.2 Análise crítica da evidência clínica

Com o objetivo de garantir o alinhamento entre acrônimo PICO e critérios de elegibilidade e verificar se algum estudo foi publicado entre a busca do demandante e o momento atual, nova busca por artigos científicos foi realizada (25/01/2021) nas mesmas bases de dados selecionadas pelo demandante.

**Quadro 7. Acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho] e "study design" [tipo de estudo]) elaborado para análise crítica.**

<b>População</b>	Pacientes diagnosticados com doença de Fabry, com idade igual ou superior a 16 anos e mutações suscetíveis a migalastate
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Migalastate
<b>Comparador</b>	Placebo (representando melhores cuidados de suporte) ou outro medicamento utilizado para tratamento da doença de Fabry
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Desfechos de eficácia: sobrevida, qualidade de vida, dor, sintomas relacionados à doença, eventos clínicos (renais, cardíacos e cerebrovasculares), função renal (taxa de filtração glomerular), função cardíaca (índice de massa ventricular esquerda), GB3 renal, lyso-GB3 plasmático. Desfechos de segurança: mortes, eventos adversos, eventos adversos sérios.
<b>Tipo de estudo (<i>study design</i>)</b>	Ensaio clínico comparativo (randomizados ou não) e análises <i>post hoc</i> , estudos de extensão e revisão sistemática com ou sem meta-análise de ensaios clínicos comparativos

**Pergunta:** O migalastate é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Fabry com idade igual ou superior a 16 anos e que apresentam mutações suscetíveis?

As estratégias de busca foram aperfeiçoadas para garantir maior sensibilidade, e podem ser visualizadas no Anexo 2. Não houve restrição por data e foram considerados artigos nos idiomas inglês, português, espanhol, francês e italiano. Os critérios de inclusão e exclusão são descritos abaixo.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de doença de Fabry;
- Idade igual ou superior a 16 anos;
- Pacientes com mutações suscetíveis a migalastate;
- Utilização de migalastate em um grupo de pacientes e de outro medicamento para doença de Fabry ou placebo em outro grupo;
- Estudo intervencional comparativo e análise *post hoc*, extensão, ou revisão sistemática com ou sem meta-análise de estudos intervencionais comparativos;
- Abordar pelo menos um dos seguintes desfechos: sobrevida, qualidade de vida, dor, sintomas relacionados à doença, eventos clínicos (renais, cardíacos e cerebrovasculares), função renal (taxa de filtração glomerular), função cardíaca (índice de massa ventricular esquerda), GB3 renal, lyso-GB3 plasmático, mortes, eventos adversos, eventos adversos sérios.

Critérios de exclusão:

- a) Pacientes sem diagnóstico definitivo de doença de Fabry (e.g. suspeita clínica) ou outras doenças;
- b) Idade inferior a 16 anos;
- c) Pacientes com mutações não suscetíveis a migalastate;
- d) Estudos sem grupo comparador;
- e) Outros desenhos de estudos não mencionados no PICOS;
- f) Estudos em idiomas que não inglês, português, espanhol, francês e italiano;
- g) Resumos de congresso/conferências;
- h) Publicações sem revisão por pares.

Com a realização da nova busca por artigos, foram identificados 6 estudos relevantes. Cinco destes foram incluídos pelo demandante em sua revisão sistemática. Um artigo adicional selecionado (Feldt-Rasmussen, 2020 (18)) não foi incluído na revisão sistemática do demandante, mas seus resultados foram apresentados na seção intitulada “Estudos adicionais de GALAFOLD® (migalastate)” do dossiê. Os artigos incluídos são mostrados no quadro abaixo.

**Quadro 8. Estudos incluídos pela revisão sistemática em busca refeita em janeiro de 2020.**

1º autor, ano	Nome do estudo	Desenho	Intervenção	Comparador
<b>Germain, 2016</b> (13)	FACETS	ECR duplo-cego (6 meses), <i>open label</i> (+6 meses), extensão (+12 meses)	Migalastate 150 mg	Placebo
<b>Schiffmann, 2018</b> (14)	FACETS	Análises adicionais FACETS	Migalastate 150 mg	Placebo
<b>Germain, 2019</b> (15)	FACETS	Análise de subgrupo FACETS	Migalastate 150 mg	Placebo
<b>Hughes, 2017</b> (16)	ATTRACT	ECR aberto (18 meses)	Migalastate 150 mg	Alfa-agalsidade 0,2 mg/kg ou beta-agalsidade 1,0 mg/kg
<b>Narita, 2020</b> (17)	ATTRACT	Análise de subgrupo ATTRACT	Migalastate 150 mg	Alfa-agalsidade 0,2 mg/kg ou beta-agalsidade 1,0 mg/kg
<b>Feldt-Rasmussen, 2020</b> (18)	ATTRACT	Estudo de extensão (+12 meses)	Migalastate 150 mg	Todos os pacientes passaram a receber migalastate

ECR: ensaio clínico randomizado.

## Características dos estudos

### **FACETS**

O estudo FACETS foi separado em três partes, descritas no artigo de Germain (2016)(13):

- Estágio 1: ensaio clínico randomizado de fase III duplo-cego controlado com placebo com duração de seis meses. Os pacientes foram randomizados 1:1 a receber cloridrato de migalastate 150 mg ou placebo em dias alternados.

- Estágio 2: os pacientes que completassem o estágio 1 poderiam participar de estudo *open label* com seis meses de duração (mês 7 a 12). Todos os pacientes receberam migalastate nesse estágio.
- Extensão: os pacientes que completassem o estágio 2 poderiam continuar em um estudo de extensão por mais 12 meses (mês 13 a 24). Todos os pacientes receberam migalastate no estudo de extensão.

Inicialmente, 180 voluntários foram avaliados em relação aos critérios de elegibilidade. Destes, 67 atenderam aos critérios e foram randomizados em dois grupos: 34 foram alocados no grupo migalastate e 33 no grupo placebo. Ao longo do estágio 1 (6 meses), houve 2 descontinuações no grupo placebo (1 retirada de consentimento e 1 gravidez) e nenhuma descontinuação no grupo migalastate. Após finalização do estágio 1, 64 pacientes ingressaram no estágio 2 (mês 7 a 12): 34 no grupo migalastate e 30 no grupo placebo. Houve 3 descontinuações no grupo migalastate (2 retiradas de consentimento e 1 evento adverso sério) e 1 descontinuação no grupo placebo-migalastate (1 evento adverso sério). Sessenta pacientes prosseguiram para o estudo de extensão (mês 13 a 24): 31 no grupo migalastate e 29 no grupo placebo-migalastate. Durante a extensão, houve 4 descontinuações no grupo migalastate (3 retiradas de consentimento e 1 gravidez) e 2 descontinuações no grupo placebo-migalastate (2 retiradas de consentimento). Ao final, 27 pacientes em cada grupo completaram o estudo (13).

O objetivo primário do estudo FACETS foi comparar o efeito do migalastate com aquele do placebo em relação a GB-3 renal, avaliado histologicamente, após 6 meses de tratamento. Os desfechos secundários incluíram a comparação entre migalastate e placebo em relação a níveis de GB-3 urinário, função renal, excreção urinária de proteínas em 24 horas e eventos adversos. Os desfechos terciários incluíram avaliação da função cardíaca, desfechos reportados por pacientes, análises renais exploratórias e atividade de  $\alpha$ Gal-A em leucócitos. Foi realizada uma emenda ao protocolo para adição do desfecho de mensuração de lyso-GB3 plasmático. Nesse caso, foi necessário novo consentimento dos participantes e as análises foram realizadas em amostras armazenadas. As análises de tecido renal foram avaliadas por três patologistas, sendo a média reportada no estudo. Os patologistas foram mantidos sob cegamento durante todo o estudo. Os avaliadores de outros exames (e.g. ecocardiograma, lyso-GB3 plasmático etc.) também foram mantidos sem conhecimento da alocação durante o estudo. A partir do estágio 2, os pacientes e investigadores tinham conhecimento de que todos estavam recebendo migalastate, porém a alocação do estágio anterior foi mantida confidencial (13).

Os pacientes elegíveis deveriam ter entre 16 e 74 anos de idade e confirmação genética da Doença de Fabry por identificação de mutação no gene GLA. Os pacientes não poderiam ter recebido TRE anteriormente ou, se tivessem recebido, nenhum uso por pelo menos 6 meses antes da triagem. A taxa de filtração glomerular estimada deveria ser superior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal e o GB-3 urinário pelo menos 4 vezes o limite superior normal. Dos 67 indivíduos randomizados, 64% eram do sexo feminino (13).

É importante mencionar que dos 67 pacientes randomizados, 50 tiveram mutação suscetível a migalastate confirmada após ensaio validado. Os resultados deste exame se tornaram disponíveis após início do estudo, porém antes da quebra do sigilo sobre a alocação. Grande parte dos desfechos, especialmente do estágio 2 e extensão, é apresentada considerando esta população, referida neste documento como ITTs (*intention to treat*) suscetível (13).

Na publicação de Schiffmann (2018), foram apresentadas subanálises sobre diarreia utilizando o questionário *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*, sendo que uma redução de 0,33 em relação ao valor basal foi considerada como diferença mínima clinicamente importante (DMCI) (14). No estudo de Germain (2019) foram realizadas análises focando no subgrupo de pacientes com a forma clássica da doença (n=14, ITTs). Este subgrupo foi definido como homens com fenótipo clássico da Doença de Fabry com mutação suscetível a migalastate, atividade residual de alfa-Gal A <3% e envolvimento multiórgão sistêmico, definido como 2 ou mais dos seguintes sistemas: renal, cardíaco, sistema nervoso central, dor neuropática e sintomas gastrointestinais. Todas essas análises foram *post hoc* (15).

### **ATTRACT**

O estudo pivotal ATTRACT, descrito no artigo de Hughes (2017) (16), foi um ECR *open label* (alocação aberta) de fase III com 18 meses de duração que incluiu pacientes previamente tratados com TRE (alfa-agalsidase ou beta-agalsidase) por mais de 12 meses. Os voluntários foram randomizados 1,5:1 a receber cloridrato de migalastate 150 mg em dias alternados ou continuar com TRE quinzenalmente. A dose de alfa-agalsidase foi mantida em 0,2 mg/kg e de beta-agalsidase em 1,0 mg/kg. Após o estudo pivotal, os voluntários poderiam participar do estudo de extensão, no qual todos receberiam migalastate, com duração de 12 meses (totalizando 30 meses de estudo).

Inicialmente, 68 voluntários foram avaliados em relação aos critérios de elegibilidade. Destes, 60 atenderam aos critérios e foram randomizados em dois grupos: 36 foram alocados no grupo migalastate e 24 continuaram a receber TRE. Três pacientes que foram randomizados para o grupo TRE retiraram o consentimento antes da primeira dose do tratamento e foram excluídos das análises. Cinco pacientes randomizados e tratados, todos com mutação suscetível confirmada, descontinuaram do estudo (2/36 do grupo migalastate e 3/21 do grupo TRE). Todas as descontinuações foram por retirada de consentimento entre as semanas 16 e 51. Dessa forma, 34 pacientes do grupo migalastate e 18 do grupo TRE completaram o estudo comparativo com duração de 18 meses (16).

O objetivo primário do estudo ATTRACT foi determinar a comparabilidade entre migalastate e TRE em relação à eficácia na função renal. O desfecho primário foi a variação anualizada nas taxas  $TFGe_{CKD-EPI}$  e  $TFGm_{iohexol}$  (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano) entre o início do estudo e o mês 18. O desfecho secundário foi a  $TFGe_{MDRM}$ . Além disso, o estudo também avaliou o número de pessoas que experienciaram eventos renais, cardíacos, cerebrovasculares e morte. Também foram avaliados função cardíaca, desfechos reportados por pacientes, lyso-GB3 plasmático e eventos adversos. É mencionado no estudo que as análises de função cardíaca foram realizadas de maneira cega, em local centralizado (16).

Os pacientes elegíveis deveriam ter entre 16 e 74 anos de idade e confirmação genética da doença de Fabry. Os voluntários deveriam estar em uso de TRE a no mínimo 12 meses em relação ao momento da visita basal. A taxa de filtração glomerular estimada deveria ser superior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal. Dos 60 pacientes randomizados, 56% eram do sexo feminino (16).

É importante mencionar que não foi possível realizar uma análise de não-inferioridade tradicional devido ao número amostral. Dessa forma, outro critério pré-definido foi utilizado para demonstrar a comparabilidade entre os

grupos: diferença na média anualizada entre os grupos para TFG dentro de 2,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano e sobreposição >50% dos IC 95%. Além disso, assim como no estudo FACETS, o resultado definitivo sobre mutações suscetíveis ao migalastate se tornou disponível após o início do estudo: 34 pacientes do grupo migalastate e 19 do grupo TRE apresentaram mutação suscetível. Os 4 pacientes sem mutação suscetível foram excluídos das análises de eficácia e mantidos nas de segurança (16).

Na publicação de Feldt-Rasmussen (2020) é descrito o estudo de extensão do ATTRACT. Nessa fase, os pacientes que concluíram os 18 meses iniciais poderiam continuar no estudo por mais 12 meses, totalizando 30 meses. A partir deste momento, todos os voluntários receberam migalastate. Trinta e três pacientes originalmente randomizados a receber migalastate iniciaram o estudo de extensão (31 com mutação suscetível confirmada). Houve 3 descontinuações ao longo do período de extensão (razões: gravidez, falta de eficácia e retirada de consentimento), resultando em 30 pacientes, todos com mutação suscetível confirmada, no mês 30. Quinze pacientes inicialmente randomizados a receber TRE aceitaram participar do estudo de extensão, sendo que todos tinham mutação suscetível confirmada. Ao fim dos 30 meses, 3 pacientes haviam descontinuado (razões: decisão médica, perda de seguimento, reinício do tratamento com TRE) (18).

Em uma terceira publicação (Narita 2020), foram apresentadas análises de subgrupo em pacientes japoneses (n=7). Cinco pacientes haviam sido randomizados para o grupo migalastate e 2 para o grupo TRE. Um dos pacientes do grupo TRE não apresentou mutação suscetível confirmada. Todos os 5 pacientes do grupo migalastate entraram no estudo de extensão, enquanto os 2 voluntários do grupo TRE não prosseguiram no estudo (17).

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

As populações avaliadas nos estudos variaram conforme o desfecho. No caso do estudo FACETS, foram analisadas as populações que serão referidas neste documento como ITT (todos os pacientes randomizados), ITTm (ITT modificada, composta por pacientes com biópsias basal e em seis meses pareadas), ITTs (ITT suscetível, composta por pacientes que tiveram mutação suscetível confirmada após início do estudo) e ITTms (pacientes ITT com pareamento de biópsia e mutação suscetível confirmada). No caso do estudo ATTRACT, as populações foram definidas de forma diferente. Todas as análises foram conduzidas com uma população ITT modifica e suscetível (ITTms), definida como pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose do tratamento e que tiveram mutação suscetível confirmada após início do estudo.

#### Sobrevida

##### *Estudo FACETS*

Não foi realizada análise de sobrevida (não houve mortes durante o estudo) (13).

### *Estudo ATTRACT*

Não foi realizada análise de sobrevida (não houve mortes durante o estudo) (16).

### Qualidade de vida

#### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Qualidade de vida foi avaliada com o questionário SF-36 v2. Não houve diferença entre migalastate e placebo após 6 meses de tratamento, porém valores numéricos não foram reportados (13).

#### *Estudo FACETS – extensão (não comparativo)*

Em 24 meses, foi reportado aumento significativo nos domínios vitalidade (4,0; IC 95% 0,1 a 0,8) e saúde geral (4,5; IC 95% 0,2 a 8,9) em comparação com o valor basal (mês 0 no caso dos pacientes randomizados inicialmente para migalastate e mês 6 no caso dos pacientes randomizados inicialmente para placebo). Foram considerados somente pacientes com sintomas (n de pacientes não relatado) (13).

#### *Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

Qualidade de vida foi avaliada com o questionário SF-36 v2 (ITTms). Os escores permaneceram estáveis ao longo dos 18 meses em ambos os grupos. Os resultados de variação nos escores em comparação com os valores basais foram de 0,93 (IC 95% -1,0 a 2,9; n=31) no componente físico para o grupo migalastate, 0,08 (IC 95% -3,3 a 3,4; n=31) no componente mental para o grupo migalastate, -1,92 (IC 95% -6,7 a 2,8; n=16) no componente físico no grupo TRE e -0,41 (IC 95% -4,3 a 3,5; n=17) no grupo TRE. Não foi realizada comparação entre os grupos (16).

### Dor

#### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Dor foi avaliada através da ferramenta *Brief Pain Inventory Short Form-Pain Severity Component*. Não houve diferença entre migalastate e placebo após 6 meses de tratamento (16).

#### *Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

Dor foi avaliada através da ferramenta *Brief Pain Inventory Short Form-Pain Severity Component* (ITTms). Os escores permaneceram estáveis ao longo dos 18 meses em ambos os grupos. A variação em comparação com o valor basal foi de 0,15 (IC 95% -0,56 a 0,88; n=34) para o grupo migalastate e -0,19 (IC 95% -0,98 a 0,59; n=17) para o grupo TRE. Não foi realizada comparação entre os grupos (16).

## Sintomas relacionados à doença de Fabry

### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Sintomas gastrointestinais foram avaliados através da ferramenta *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*, composta por 5 domínios (diarreia, refluxo, indigestão, constipação e dor abdominal). Não foram apresentadas análises comparativas entre migalastate e placebo (13).

Em 6 meses, houve redução com significância estatística no escore do domínio diarreia no grupo que recebeu migalastate em relação ao valor basal (-0,3;  $p=0,03$ ;  $n=28$ , ITTs). Quando avaliado apenas o subgrupo de pacientes com sintomas no início do estudo ( $n=17$ ), não houve variação estatisticamente significativa para este desfecho. Já para o domínio refluxo, em 6 meses, houve redução estatisticamente significativa em relação ao início do estudo apenas no caso de pacientes com sintomas no *baseline* (-0,6;  $p=0,047$ ;  $n=10$ , ITTs). Não houve significância estatística para outros domínios ou para o grupo placebo (13).

Análises também foram realizadas para o domínio diarreia considerando a diferença mínima clinicamente importante (DMCI), com valor de corte de 0,33. Em 6 meses, a DMCI foi alcançada por 12/28 (43%, ITTs) dos pacientes do grupo migalastate e por 2/19 (11%, ITTs) dos pacientes do grupo placebo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0,02$ ). No subgrupo de pacientes com sintomas de diarreia no *baseline*, 12/17 (71%, ITTs) dos pacientes do grupo migalastate atingiram o DMCI, comparado com 2/10 (20%, ITTs) pacientes do grupo placebo ( $p=0,02$ ). Essa diferença entre os grupos foi mantida quando o DMCI foi alterado para 0,66, como análise de sensibilidade (14).

Quando considerado o subgrupo de pacientes com doença clássica (ITTs), os que receberam migalastate tiveram redução no escore do domínio diarreia de  $-0,3 \pm 0,77$  (IC 95%  $-1,0$  a  $0,4$ ;  $n=7$ ) em relação ao valor basal, enquanto os pacientes que receberam placebo tiveram um aumento de  $0,2 \pm 0,46$  (IC 95%  $-0,2$  a  $0,7$ ;  $n=7$ ). Estes resultados não apresentam significância estatística (15).

### *Estudo FACETS – extensão (não comparativo)*

Em relação ao período de extensão, em 24 meses (ITTs) foi observada redução nos escores com significância estatística para o domínio diarreia incluindo todos os pacientes em uso de migalastate (-0,5; IC 95%  $-0,9$  a  $-0,1$ ) e no subgrupo que apresentou sintomas no *baseline* (-1,0; IC 95%  $-1,5$  a  $-0,4$ ) e para o domínio indigestão incluindo todos os pacientes (-0,4; IC 95%  $-0,7$  a  $-0,04$ ) e no subgrupo que apresentou sintomas no *baseline* (-0,5; IC 95%  $-0,8$  a  $-0,06$ ). Não houve significância estatística para outros domínios (13).

Considerando o subgrupo de pacientes apenas com doença clássica (ITTs), a variação em relação ao valor basal para o domínio diarreia foi de  $-0,9 \pm 1,66$  ( $n=10$ ), enquanto para os outros pacientes foi observada redução de  $-0,5 \pm 1,01$  ( $n=31$ ) (15).

## GB-3 renal

### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Em seis meses, foi observada redução de 50% ou mais no número médio de inclusões GB-3 em 13/32 (41%) dos pacientes do grupo migalastate e em 9/32 (28%) dos pacientes do grupo placebo. Não houve diferença estatística entre os grupos (12,5%, IC 95% -13,4 a 37,3;  $p=0,30$ ; ITT) (13).

Em 6 meses, não houve diferença entre os grupos para o desfecho variação mediana de GB-3 capilar intersticial ( $n=60$ , ITTm). A variação para o grupo migalastate foi de -40,8% e para o grupo placebo foi de -5,6% ( $p=0,10$ ) (13).

Foi realizada análise *post hoc* com a população ITTms ( $n=45$ ) para avaliar a variação no número médio de inclusões GB-3 por capilar intersticial em 6 meses. O resultado para o grupo migalastate foi  $-0,25 \pm 0,10$  e para o grupo placebo foi  $0,07 \pm 0,13$  (média e erro padrão) em comparação com o valor basal. Houve diferença estatística entre os grupos ( $-0,3$ , IC 95% -0,6 a -0,1;  $p=0,008$ ) (13).

Quando considerado o subgrupo de pacientes com doença clássica (ITTs), houve redução no número médio de inclusões por capilar intersticial em 6 meses no grupo que recebeu migalastate ( $-0,8 \pm 0,78$ ; IC 95% -1,8 a 0,1;  $n=5$ ) e aumento no grupo placebo ( $0,3 \pm 0,94$ ; IC 95% -0,6 a 1,2;  $n=7$ ), sem significância estatística. Não foi realizada comparação entre os grupos (15).

### *Estudo FACETS – estágio 2 (aberto não comparativo)*

Ao final dos 6 meses adicionais do estágio 2, a redução no número médio de inclusões GB-3 por capilar intersticial continuou estável (variação de  $0,01 \pm 0,04$  em comparação com o final do estágio 1; população ITTs). Já no grupo que passou a receber migalastate em vez de placebo, houve redução estatisticamente significativa em comparação com o final do estágio 1 ( $-0,33 \pm 0,15$ ,  $p=0,01$ ; ITTs) (13).

Quando considerado o subgrupo de pacientes com doença clássica (ITTs), os que passaram a receber migalastate no estágio 2 tiveram redução no número médio de inclusões entre os meses 6 e 12 de  $-0,7 \pm 0,91$  (IC 95% -1,7 a 0,2;  $n=6$ ), sem significância estatística (15).

## Função renal

### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre migalastate e placebo em 6 meses para as taxas de filtração glomerular (população ITTs). A variação de  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 \pm \text{EP}$ ) em comparação com o valor basal para o grupo migalastate foi de  $+1,80 \pm 1,5$  e para o grupo placebo foi de  $-0,3 \pm 1,4$ . A variação de  $\text{TFG}_{\text{m}_{\text{iohexol}}}$  ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 \pm \text{EP}$ ) em comparação com o valor basal para o grupo migalastate foi de  $-1,19 \pm 3,4$  e para o grupo placebo foi de  $+0,41 \pm 2,0$  (13).

#### *Estudo FACETS – extensão (não comparativo)*

Em 24 meses de estudo (população ITTs), a variação de  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 \pm \text{EP}$ ) desde o início da terapia com migalastate foi de  $-0,30 \pm 0,66$  (IC 95% -1,65 a 1,04) e de  $-1,51 \pm 1,33$  (IC 95% -4,20 a 1,18) para  $\text{TFGm}_{\text{iohexol}}$  (13).

Considerando apenas o subgrupo de pacientes com doença clássica (ITTs), a variação da taxa anualizada de  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 \pm \text{DP}$ ) entre 0 e 24 meses foi de  $-0,3 \pm 3,76$  (IC 95% -2,80 a 2,25;  $n=11$ ). No restante dos pacientes ( $n=30$ ), a taxa foi de  $-0,34 \pm 4,47$  (IC 95% -2,0 a 1,4). Para  $\text{TFGm}_{\text{iohexol}}$ , a variação foi de  $-3,0 \pm 6,04$  (IC 95% -7,65 a 1,64;  $n=9$ ) para o subgrupo clássico e  $-1,0 \pm 8,66$  (IC 95% -4,39 a 2,33;  $n=28$ ) para os outros pacientes. Em nenhum dos casos houve significância estatística (15).

#### *Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

De acordo com o critério de comparabilidade adotado pelo estudo (diferença entre médias de TFG dentro de  $2,2 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2/\text{ano}$  e sobreposição  $>50\%$  dos IC 95%), os resultados de taxas anualizadas  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  e  $\text{TFGm}_{\text{iohexol}}$  foram comparáveis entre os grupos em 18 meses (ITTms) (16).

Para  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$ , o resultado obtido para o grupo migalastate foi  $-0,40 \pm 0,93$  (IC 95% -2,27 a 1,48) e para o grupo TRE foi  $-1,03 \pm 1,29$  (IC 95% -3,64 a 1,58). Para  $\text{TFGm}_{\text{iohexol}}$  o resultado para o grupo migalastate foi  $-4,35 \pm 1,64$  (IC 95% -7,65 a -1,06) e para o grupo TRE foi  $-3,24 \pm 2,27$  (IC 95% -7,81 a 1,33). O resultado para  $\text{TFGe}_{\text{MDRD}}$  foi de  $-1,51 \pm 0,95$  (IC 95% -3,43 a 0,40) para o grupo migalastate e de  $-1,53 \pm 1,32$  (IC 95% -4,20 a 1,13) para o grupo TRE. Nesse último caso, análise de comparabilidade não foi realizada (16).

No subgrupo de pacientes japoneses, a taxa anualizada de  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  variou do basal ao mês 18  $-1,8 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  (intervalo: -6,97 a 2,25;  $n=5$ ; ITTms) no grupo migalastate, enquanto para o grupo TRE, a variação foi de  $1,6 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  ( $n=1$ , ITTms). A variação da taxa anualizada de  $\text{TFGm}_{\text{iohexol}}$  foi de  $-7,6 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  (intervalo: -16,3 a -1,1;  $n=5$ ; ITTms) para o grupo migalastate e de  $-6,4 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  para o paciente que recebeu TRE (17).

#### *Estudo ATTRACT – extensão (aberto não comparativo)*

A variação na  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  anualizada (ITTms) entre o *baseline* e o mês 30 foi de  $-1,7$  (IC 95% -2,7 a -0,8;  $n=31$ ) para o grupo que recebeu migalastate desde o início do ensaio clínico. Para o grupo que passou a receber migalastate apenas na extensão, a variação entre o mês 18 e 30 foi de  $-2,1$  (IC 95% -9,0 a 4,8;  $n=15$ ) (18).

No subgrupo de pacientes japoneses, a taxa anualizada de  $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$  variou do mês 0 ao 30  $-2,94 \pm 2,93 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  ( $n=5$ ; ITTms). A variação na taxa anualizada de  $\text{TFGm}_{\text{iohexol}}$  foi de  $-3,39 \pm 2,52 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  ( $n=5$ ; ITTms) (17).

## Função cardíaca

### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre migalastate e placebo em 6 meses em relação ao índice de massa ventricular esquerda (população ITTs) (13).

### *Estudo FACETS – extensão (não comparativo)*

Em 24 meses de estudo (população ITTs), houve redução estatisticamente significativa no índice de massa ventricular esquerda em comparação com o início da terapia com migalastate  $-7,7 \pm 3,7$  g/m<sup>2</sup> (IC 95% -15,4 a -0,01) (13).

Quando considerados os subgrupos com e sem doença clássica, os resultados de redução no índice de massa ventricular esquerda foram  $-16,7 \pm 18,64$  g/m<sup>2</sup> (IC 95% -31,1 a -2,4; n=9) e  $-3,2 \pm 18,66$  g/m<sup>2</sup> (IC 95% -12,5 a 6,1; n=18), respectivamente. Houve significância estatística apenas para o subgrupo com doença clássica (15).

### *Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

O índice de massa ventricular esquerda reduziu significativamente entre o início do estudo e 18 meses nos pacientes do grupo migalastate ( $-6,6$  g/m<sup>2</sup>; IC 95% -11,0 a -2,2; n=33). No grupo TRE, a redução não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $-2,0$  g/m<sup>2</sup>; IC 95% -11,0 a 7,0; n=16). Não foi realizada comparação entre os grupos (16).

No subgrupo de pacientes japoneses, a variação no índice de massa ventricular esquerda foi de  $-13,8$  g/m<sup>2</sup> (n=5; ITTs) no grupo migalastate entre o *baseline* e o mês 18 (17).

### *Estudo ATTRACT – extensão (aberto não comparativo)*

No grupo que recebeu migalastate desde o início do estudo, o índice de massa ventricular esquerda do mês 0 ao 30 se manteve estável: variação de  $-3,8$  g/m<sup>2</sup> (IC 95% -8,9 a 1,3; n=28). Para os pacientes que trocaram o tratamento para migalastate apenas no mês 18, o índice entre os meses 18 e 30 também se manteve estável:  $-0,3$  g/m<sup>2</sup> (IC 95% -8,6 a 9,7; n=12) (18).

No subgrupo de pacientes japoneses, a variação no índice de massa ventricular esquerda foi de  $-13,3 \pm 10,2$  g/m<sup>2</sup> (n=5; ITTs) em 30 meses (17).

## Eventos cardíacos

### *Estudo FACETS*

Foi relatado um caso de taquicardia ventricular no grupo que recebeu migalastate desde o início do estudo. Não está claro em que momento do estudo este evento ocorreu. Este desfecho não foi pré-definido pelo estudo (13).

### *Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

O estudo apresentou o número de pacientes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares em 18 meses. O resultado foi de 29% (10/34) para o grupo migalastate e 44% (8/18) para o grupo TRE ( $p=0,36$ ). Dois pacientes do grupo TRE apresentaram eventos cardíaco e renal (16).

Dois pacientes (6%) no grupo migalastate apresentaram evento cardíaco: um apresentou dor no peito e outro dor no peito/taquicardia ventricular. No grupo TRE, 3 (17%) participantes apresentaram evento cardíaco, listados como insuficiência cardíaca, dispneia e arritmia (16).

No subgrupo de pacientes japoneses, 1/5 pacientes do grupo migalastate apresentou evento cardíaco (insuficiência cardíaca congestiva) (17).

### *Estudo ATTRACT – extensão (aberto comparativo)*

No grupo que recebeu migalastate desde o início do estudo, 1/31 pacientes apresentou evento cardíaco em 30 meses. No grupo que passou a receber migalastate no início da extensão, 1/15 pacientes apresentou evento cardíaco entre os meses 18 e 30 (18).

## Eventos cerebrovasculares

### *Estudo FACETS*

Os autores relataram que foi constatado 1 caso de ataque isquêmico transiente no grupo que recebeu migalastate desde o início do estudo. Não está claro em que momento do estudo este evento ocorreu. Nenhum caso de acidente vascular cerebral foi observado. Este desfecho não foi pré-definido pelo estudo (13).

### *Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

O estudo apresentou o número de pacientes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares em 18 meses. O resultado foi de 29% (10/34) para o grupo migalastate e 44% (8/18) para o grupo TRE ( $p=0,36$ ) (16).

Nenhum paciente do grupo migalastate apresentou evento cerebrovascular e um paciente do grupo TRE apresentou ataque isquêmico transitório (16).

*Estudo ATTRACT – extensão (aberto comparativo)*

Não foram observados eventos cerebrovasculares durante o período em que todos os pacientes receberam migalastate (18).

### Eventos renais

*Estudo FACETS*

Nenhum paciente progrediu para doença renal em estágio terminal. Entre 12 e 24 meses, 9 de 57 pacientes desenvolveram proteinúria. Este desfecho não foi pré-definido pelo estudo (13).

*Estudo ATTRACT – aberto (comparativo)*

O estudo apresentou o número de pacientes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares em 18 meses. O resultado foi de 29% para o grupo migalastate e 44% para o grupo TRE ( $p=0,36$ ). Dois pacientes do grupo TRE apresentaram eventos cardíaco e renal (16).

Oito pacientes (24%) do grupo migalastate apresentaram evento renal: 6 apresentaram aumento da proteinúria (definida como aumento  $>33\%$  na proteína urinária de 24h e valor  $>300$  mg) e 2 apresentaram redução na taxa de filtração glomerular (definida como declínio  $>15$  mL/min na  $TFGe_{CKD-EPI}$  e valor  $<90$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>/ano. No grupo TRE, 6 (33%) participantes apresentaram evento renal: 4 casos de aumento da proteinúria e 3 casos de queda da taxa de filtração glomerular (16).

No subgrupo de pacientes japoneses, 1/5 pacientes do grupo migalastate apresentou evento renal (17).

*Estudo ATTRACT – extensão (aberto comparativo)*

No grupo que recebeu migalastate desde o início do estudo, 9/31 pacientes apresentaram eventos renais em 30 meses. No grupo que passou a receber migalastate no início de extensão, 2/15 pacientes apresentaram eventos renais entre os meses 18 e 30 (18).

### Lyso-GB3 plasmático

*Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Esta análise foi conduzida na população suscetível que concedeu novo consentimento para participar do estudo ( $n=31$ ). Foi observada diferença estatística entre os grupos, com valor superior para o grupo migalastate em comparação com placebo ( $-11,2 \pm 4,8$  nmol/L vs  $+0,6 \pm 2,4$  nmol/L;  $p=0,003$ ;  $-11,4$  [IC 95%  $-18,7$  a  $-4,1$ ]) (13).

### *Estudo FACETS – estágio 2 (aberto não comparativo)*

Ao final dos 6 meses adicionais do estágio 2, a redução dos níveis plasmáticos de lyso-GB-3 continuou estável nos pacientes que já recebiam migalastate (variação de  $1,2 \pm 1,4$  nmol/L em comparação com o final do estágio 1). Já no grupo que passou a receber migalastate aos 6 meses de estudo, houve redução estatisticamente significativa em comparação com o final do estágio 1 ( $-15,5 \pm 6,2$ ;  $p < 0,001$ ) (13).

### *Estudo FACETS – extensão (não comparativo)*

Considerando apenas o subgrupo de paciente com doença clássica (ITTs), a redução entre o valor basal e 24 meses de lyso-GB3 plasmático foi de  $-36,8 \pm 35,78$  nmol/L (IC 95%  $-69,9$  a  $-3,7$ ;  $n=7$ ). Para os outros pacientes, a redução foi de  $-7,66 \pm 20,27$  (IC 95%  $-16,6$  a  $1,3$ ;  $n=22$ ). Houve significância estatística apenas para o subgrupo com doença clássica (15).

### *Estudo ATTRACT – aberto comparativo*

De acordo com os autores, em pacientes com mutação suscetível confirmada, os níveis plasmáticos de lyso-GB3 permaneceram baixos e estáveis durante a modificação de TRE para migalastate (16).

Na subpopulação de pacientes japoneses, os níveis de lyso-GB3 também permaneceram estáveis. A mudança média no grupo migalastate ( $n=5$ ; ITTms) entre os meses 0 e 18 foi de  $0,06$  nmol/L (17).

### *Estudo ATTRACT – extensão (aberto não comparativo)*

De acordo com os autores, os níveis de lyso-GB3 permaneceram baixos durante os 30 meses. Nos pacientes que receberam migalastate desde o início do estudo, a variação entre o mês 0 e 30 foi de  $3,6$  nmol/L (IC 95%  $-1,5$  a  $8,7$ ). Nos pacientes que passaram a receber migalastate no estudo de extensão, a variação entre os meses 0 e 18 foi de  $4,9$  nmol/L (IC 95%  $-4,1$  a  $13,9$ ) (18).

Nos 5 pacientes japoneses que receberam migalastate durante 30 meses, os níveis de lyso-GB3 permaneceram estáveis: variação de  $-0,04$  nmol/L (IC 95%  $-1,80$  a  $1,70$ ) (17).

## **6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia**

### **Eventos adversos**

#### *Estudo FACETS – estágio 1 (duplo-cego comparativo)*

Os eventos foram similares nos grupos migalastate e placebo. Os eventos com maior frequência no grupo migalastate em comparação com o grupo placebo foram dor de cabeça ( $12/34$  [35%] vs  $7/33$  [21%]) e nasofaringite ( $6/34$  [18%] vs  $2/34$  [6%]). A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada. Sete pacientes apresentaram

eventos adversos sérios, sendo cinco do grupo migalastate e dois do grupo placebo. Não houve descontinuações por eventos adversos (13).

#### *Estudo FACETS – estágio 2 (aberto não comparativo)*

No estágio 2, durante o qual todos os pacientes receberam migalastate por 6 meses, os eventos mais frequentes foram dor de cabeça (9/36 [14%] pacientes) e dor durante procedimento de biópsia renal (7/63 [11%] pacientes). Durante este estágio, foram relatados eventos adversos sérios em cinco pacientes, sendo que dois eventos levaram à descontinuação do tratamento (não especificados), porém ambos os casos não foram considerados relacionados ao migalastate (13).

#### *Estudo FACETS – extensão (não comparativo)*

Os eventos mais frequentes no período de extensão, durante o qual todos os pacientes receberam migalastate por até 24 meses, foram proteinúria (9/57 [16%]), dor de cabeça (6/57 [11%]) e bronquite (6/57 [11%]). Um evento de proteinúria foi julgado relacionado ao migalastate. Foram relatados eventos adversos sérios em 11 pacientes, sendo que dois eventos ocorreram no mesmo paciente e foram julgados como possivelmente relacionados ao migalastate (fadiga e parestesia). Ambos os eventos foram resolvidos (13).

Ao longo dos 24 meses de estudo, os eventos adversos sérios descritos para o grupo que recebeu migalastate durante todo o estudo foram indisposição, hematoma pós-procedimento, bulimia nervosa, esclerose lateral amiotrófica, hemorragia cerebral, embolia pulmonar, pneumotórax, hidronefrose, palpitações, taquicardia ventricular, constipação e ataque isquêmico transitório. Para o grupo que recebeu placebo por 6 meses e depois migalastate até o mês 24, os eventos adversos sérios descritos foram fadiga, parestesia, cisto ósseo, linfoma anaplásico de grandes células, síncope, dor abdominal inferior, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, hemorragia pós-procedimento, dor torácica não cardíaca, meningite viral, fraturas múltiplas, gastrite por *Helicobacter* e infecção bacteriana. De todos os eventos adversos sérios, apenas fadiga e parestesia foram julgados como possivelmente relacionados ao tratamento.

#### *Estudo ATTRACT – aberto comparativo*

A frequência de eventos adversos foi similar nos dois grupos (94% para o grupo migalastate e 95% para o grupo TRE; ITTm). Os eventos adversos mais frequentes no grupo migalastate foram nasofaringite (33%) e dor de cabeça (25%), sendo que as frequências foram semelhantes no grupo TRE (33% e 24%, respectivamente). A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderada. Nenhum paciente descontinuou o estudo devido a evento adverso (16). Foram observados eventos adversos sérios em 19% dos pacientes do grupo migalastate e 33% do grupo TRE. Nenhum evento sério foi julgado relacionado ao tratamento (16). De acordo com dados publicados no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01218659) (NCT01218659) os eventos adversos sérios observados no grupo migalastate foram taquicardia ventricular (n=1), dor torácica (n=3), pedra no ducto biliar (n=1), pneumonia (n=1), fratura de membro superior (n=1), obesidade (n=1) e feocromocitoma (n=1). No

grupo TRE, os eventos sérios foram insuficiência cardíaca crônica (n=1), vertigem (n=1), visão turva (n=1), hérnia incisional (n=1), dor abdominal (n=1), mal funcionamento de dispositivo (n=1), obesidade (n=1), ataque isquêmico transitório (n=1) e dispneia (n=1).

#### *Estudo ATTRACT – extensão (aberto não comparativo)*

No grupo que recebeu migalastate desde o início do estudo, 32/33 (97%) pacientes apresentaram eventos adversos ao longo de 30 meses. Destes, 14/33 (42,4%) tiveram eventos julgados potencialmente relacionados ao migalastate. Eventos adversos sérios foram observados em 11/33 (33,3%) dos pacientes. Não houve descontinuações por eventos adversos. Os eventos mais comuns foram nasofaringite (42%), dor de cabeça (36%) e influenza (27%) (18).

No grupo que recebeu migalastate a partir do estudo de extensão, 15/15 (100%) pacientes apresentaram eventos adversos entre os meses 18 e 30. Destes, 4/15 (42,4%) tiveram eventos julgados potencialmente relacionados ao migalastate. Eventos adversos sérios foram observados em 3/15 (33,3%) dos pacientes. Não houve descontinuações por eventos adversos. Os eventos mais comuns foram nasofaringite (33%), vômito (27%) e diarreia (27%) (18).

Todos os pacientes japoneses que receberam migalastate por 30 meses tiveram eventos adversos 5/5 (100%), sendo que o principal foi nasofaringite, reportado em 4 pacientes (17).

## **Morte**

### *Estudo FACETS*

Nenhum paciente foi a óbito ao longo do estudo (13).

### *Estudo ATTRACT*

Nenhum paciente foi a óbito ao longo do estudo (16,18).

### 6.2.3 Risco de viés dos estudos

Foi conduzida nova avaliação do risco de viés dos estudos, utilizando-se a ferramenta RoB 2, que avalia o risco de viés por desfecho. Os desfechos foram avaliados para o período comparativo dos estudos.

**Quadro 9. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta RoB 2.**

Estudo	Desfecho	Randomização	Desvio da intervenção pretendida	Dados de resultados faltantes	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado	Viés global
FACETS (13,14)	Qualidade de vida	1		2			
	Dor	1		2			
	Sintomas: Diarreia – diferença mínima clinicamente importante	1				3	
	Redução de 50% ou mais no número médio de inclusões GB-3	1					
	Variação mediana de GB-3 capilar intersticial	1					
	Variação no número médio de inclusões GB-3 por capilar intersticial	1				4	
	Variação de TFG <sub>eCKD-EPI</sub>	1		2			
	Variação de de TFG <sub>Miohexol</sub>	1		2			
	Variação no índice de massa ventricular esquerda	1					
	Eventos cardíacos	1		2		5	
	Eventos cerebrovasculares	1		2		5	
	Eventos renais	1		2		5	
	Variação nos níveis de lyso-GB3 plasmático	1					
	Eventos adversos	1					
	Eventos adversos graves	1					
Morte	1						
ATTRACT (16)	Qualidade de vida		6		7		
	Dor		6		7		
	Variação de TFG <sub>eCKD-EPI</sub>		6				
	Variação de de TFG <sub>Miohexol</sub>		6				
	Variação de TFG <sub>MDRD</sub>		6				
	Variação no índice de massa ventricular esquerda		6				
	Eventos cardíacos		6		7		
	Eventos cerebrovasculares		6		7		
	Eventos renais		6		7		
	Variação nos níveis de lyso-GB3 plasmático		6				
	Eventos adversos		6		7		
	Eventos adversos graves		6		7		
	Morte		6				

**Legenda:**

Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

**Explicação:**

1 = Detalhes sobre o processo de randomização não são fornecidos.  
 2 = Número de pacientes analisados para o desfecho não está claro.  
 3 = Resultado publicado apenas em artigo adicional, não especificado em protocolo. Apesar de a ferramenta apresentar 5 domínios, análises adicionais foram feitas apenas para um.  
 4 = Análise *post hoc*.  
 5 = Não especificado em protocolo.

6 = Análise do tipo *naïve per protocol* (exclusão dos pacientes que não receberam a intervenção)

7 = Desfecho que pode ser influenciado pelo conhecimento sobre o tratamento recebido.

### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (19). Em “outras considerações” é informado, quando aplicável, o número de pacientes inicial considerando cada população: ITT, ITT modificada, ITT suscetível, etc. O n inicial se refere ao número de pacientes esperado para a população selecionada antes de qualquer perda. Mais definições sobre as populações podem ser encontradas nas notas de rodapé das tabelas.

**Quadro 10. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com doença de Fabry com 16 anos ou mais e mutações suscetíveis com migalastate, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir do estudo FACETS.**

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Migalastate	Placebo			
<b>Sobrevida - não mensurado (não houve mortes)</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida (seguimento: 6 meses; avaliado com: SF-36 v2)</b>											
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhuma	NR	NR	Valor não reportado, apenas informa ausência de diferença entre grupos	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
<b>Dor (seguimento: 6 meses; avaliado com: <i>Brief Pain Inventory Short Form-Pain Severity Component</i>)</b>											
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhuma	NR	NR	Valor não reportado, apenas informa ausência de diferença entre grupos	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Sintomas – diarreia (seguimento: 6 meses; avaliado com: <i>Gastrointestinal Symptoms Rating Scale</i>; avaliado como diferença mínima clinicamente importante com valor de corte de 0,33)*</b>											
1	ECR	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	não grave	Pop ITTs. N inicial: 28 e 22	12/28	2/19	43% vs 11%, p=0,02, a favor do migalastate  RR 0,64* IC 95% 0,44-0,91	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
<b>GB-3 renal: Redução de 50% ou mais no número médio de inclusões (seguimento: 6 meses)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	Pop ITT. N inicial: 34 e 33	13/32	9/32	12,5%, IC 95% - 13,4 a 37,3; p=0,30  RR 0,83* IC 95% 0,58-1,18	⊕⊕⊕ MODERADA	MENOR IMPORTÂNCIA
<b>GB-3 renal: Número de inclusões por capilar intersticial, variação mediana em % (seguimento: 6 meses)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	Pop ITTm. N inicial: 30 e 30	30	30	-40,8% vs -5,6%; p=0,10	⊕⊕⊕ MODERADA	MENOR IMPORTÂNCIA
<b>GB-3 renal: Número de inclusões por capilar intersticial, variação média (seguimento: 6 meses)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	Pop ITTm e s.	25	20	-0,3, IC 95% -0,6 a -0,1; p=0,008, a favor do migalastate	⊕⊕⊕⊕ ALTA	MENOR IMPORTÂNCIA

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Migalastate	Placebo			

**Função renal: Variação de TFG<sub>eCKD-EPI</sub> (seguimento: 6 meses, mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	Pop ITTs. N inicial: 28 e 22	NR	NR	+1,80±1,5 vs -0,3±1,4, p NS	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	------------------------------	----	----	-----------------------------	-------------	------------

**Função renal: Variação de de TFG<sub>mIohexol</sub> (seguimento: 6 meses, mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	Pop ITTs. N inicial: 28 e 22	NR	NR	-1,19±3,4 vs +0,41±2,0, p NS	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	------------------------------	----	----	------------------------------	-------------	------------

**Função cardíaca: Variação no índice de massa ventricular esquerda (seguimento: 6 meses; g/m<sup>2</sup>)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTs. N inicial: 28 e 22	27	16	Valor não reportado, apenas informa ausência de diferença entre grupos	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	------------------------------	----	----	--	-----------------	------------

**Eventos clínicos (cardíacos, cerebrovasculares e renais) – não mensurado**

1	-	-	-	-	-	Relata alguns eventos, porém não deixa claro se ocorreram no período comparativo	-	-	-	-	CRÍTICO
---	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---------

**Lyso-GB3 plasmático: Variação nos níveis de lyso-GB3 plasmático (seguimento: 6 meses; nmol/L)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	Pop ITTs emenda. N inicial: 18 e 13	18	13	<u>-11,4;</u> <u>IC 95% -18,7 a -4,1,</u> <u>a favor de</u> <u>migalastate</u>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	MENOR IMPORTÂNCIA
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	-------------------------------------	----	----	---	--------------	-------------------

**Eventos adversos (seguimento: 6 meses)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITT	34	33	Apenas menciona ausência de diferença entre grupos	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	---------	----	----	--	-----------------	---------

**Eventos adversos graves (seguimento: 6 meses)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	Pop ITT	5/34	2/33	RR 2,43* IC 95% 0,51-11,64	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	---------	------	------	-------------------------------	-----------------	---------

**Morte (seguimento: 6 meses)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	Pop ITT	0/34	0/33	Não estimado	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	---------	------	------	--------------	-----------------	---------

\*Risco relativo (RR) calculado pela parecerista.

ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado; NS: não significativo.

Pop ITT: população de pacientes randomizados.

Pop ITTm: população ITT modificada, que inclui 60 pacientes com biópsias basal e em 6 meses pareadas.

Pop ITTs: população ITT suscetível, que inclui 50 pacientes com mutação suscetível confirmada após início do estudo.

Pop ITTs emenda: população ITTs que concedeu consentimento para as análises da emenda ao protocolo.

**Explicações**

<sup>a</sup> Número de pacientes não reportado.

<sup>b</sup> Não foram fornecidas informações detalhadas sobre a estimativa de efeito.

<sup>c</sup> Análise não especificada em protocolo e único domínio avaliado desta forma entre 5 domínios da ferramenta.

<sup>d</sup> Resultado inconclusivo.

<sup>e</sup> Nenhum evento relatado.

**Quadro 11. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com doença de Fabry com 16 anos ou mais e mutações suscetíveis com migalastate, comparado à terapia de reposição enzimática, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir do estudo ATTRACT.**

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Migalastate	Placebo			
<b>Sobrevida - não mensurado (não houve mortes)</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida (seguimento: 18 meses; avaliado com: SF-36 v2; componente físico)</b>											
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	31	16	Migalastate: 0,93 IC 95% -1,0 a 2,9 TRE: -1,92 IC 95% -6,7 a 2,8; Comparação não realizada	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida (seguimento: 18 meses; avaliado com: SF-36 v2; componente mental)</b>											
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	31	17	Migalastate: 0,08 IC 95% -3,3 a 3,4 TRE: -0,41 IC 95% -4,3 a 3,5; Comparação não realizada	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
<b>Dor (seguimento: 18 meses; avaliado com: Brief Pain Inventory Short Form-Pain Severity Component)</b>											
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	34	17	Migalastate: 0,15 IC 95% -0,56 a 0,88 TRE: -0,19 IC 95% -0,98 a 0,59; Comparação não realizada	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Sintomas - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
<b>GB-3 renal - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MENOR IMPORTÂNCIA
<b>Função renal: Taxa anualizada de TFG<sub>eCKD-EPI</sub> (seguimento: 18 meses, mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	34	18	<u>Migalastate:</u> <u>-0,40±0,93</u> <u>IC 95% -2,27 a 1,48</u> <u>TRE: -1,03±1,29</u> <u>IC 95% -3,64 a 1,58;</u> <u>Análise de comparabilidade*</u>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Função renal: Taxa anualizada de TFG<sub>m<sup>iohexol</sup></sub> (seguimento: 18 meses, mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	34	18	<u>Migalastate:</u> <u>-4,35±1,64</u> <u>IC 95% -7,65 a -1,06</u> <u>TRE: -3,24±2,27</u> <u>IC 95% -7,81 a 1,33;</u> <u>Análise de comparabilidade*</u>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Migalastate	Placebo			

**Função renal: Taxa anualizada de TFG<sub>MDRD</sub> (seguimento: 18 meses, mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	34	18	Migalastate: -1,51±0,95 IC 95% -3,43 a 0,40 TRE: -1,53±1,32 IC 95% -4,20 a 1,13; Comparação não realizada	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	----	----	---	-----------------	------------

**Função cardíaca: Variação no índice de massa ventricular esquerda (seguimento: 18 meses; g/m<sup>2</sup>)**

1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	33	16	Migalastate: -6,6 IC 95% -11,0 a -2,2 TRE: -2,0 IC 95% -11,0 a 7,0; Comparação não realizada	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	----	----	--	-----------------	------------

**Eventos clínicos (seguimento: 18 meses; eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	10/34	8/18	29% vs 44%, p=0,36 RR 0,66* IC 95% 0,32-1,38	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	-------	------	--	-------------	---------

**Eventos cardíacos (seguimento: 18 meses)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	2/34	3/18	6% vs 17%; RR 0,35* IC 95% 0,06-1,92	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	------	------	--	-------------	---------

**Eventos cerebrovasculares (seguimento: 18 meses)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	0/34	1/18	0% vs 6%; RR 0,18* IC 95% 0,008-4,23	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	------	------	--	-------------	---------

**Eventos renais (seguimento: 18 meses)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	8/34	6/18	24% vs 33%; RR 0,71* IC 95% 0,29-1,72	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	------	------	---	-------------	---------

**Lyso-GB3 plasmático: Variação nos níveis de lyso-GB3 plasmático (seguimento: 18 meses; nmol/L)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTms. N inicial: 34 e 19	32	17	Informado que os resultados permaneceram baixos e estáveis	⊕⊕ BAIXA	MENOR IMPORTÂNCIA
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	-------------------------------	----	----	--	-------------	-------------------

**Eventos adversos (seguimento: 18 meses)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTm	34/36	20/21	94% vs 95%; RR 0,99* IC 95% 0,87-1,23	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	----------	-------	-------	---	-------------	---------

**Eventos adversos graves (seguimento: 18 meses)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Pop ITTm	7/36	7/21	19% vs 33%; RR 0,58* IC 95% 0,24-1,43	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	----------	------	------	---	-------------	---------

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Migalastate	Placebo			
<b>Morte (seguimento: 18 meses)</b>											
1	ECR	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	Pop ITT <sup>m</sup>	0/36	0/21	Não estimado	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO

<sup>a</sup>Não foi possível realizar análise de não-inferioridade tradicional. A comparabilidade foi definida como diferença na média entre os grupos para TFG de 2,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano e sobreposição >50% dos IC 95%.

\* Risco relativo (RR) calculado pela parecerista.

ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado; NS: não significativo.

Pop ITT<sup>m</sup>: população ITT modificada de pacientes randomizados que receberam ao menos uma dose do tratamento, composta por 57 pacientes.

Pop ITT<sup>s</sup>: população ITT modificada e que apresentou mutação suscetível confirmada após início do estudo, composta por 53 pacientes.

#### Explicações

<sup>a</sup>Defeito potencialmente influenciável pelo conhecimento da intervenção recebida.

<sup>b</sup>Não foi definido no estudo qual seria o critério aceito para comparabilidade (desfecho secundário).

<sup>c</sup>Nenhum evento relatado.

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A comparação entre migalastate e placebo por estudo randomizado duplo-cego com duração de seis meses (FACETS) mostrou ausência de diferença estatística entre os grupos para os desfechos 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). Superioridade com significância estatística para migalastate foi observada 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); c) Lyso-GB3 plasmático (qualidade alta). Eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais são críticos para a doença de Fabry, porém suas avaliações não foram desfechos planejados pelo estudo.

Em relação à segurança, não foram constatadas mortes (qualidade moderada), a frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos (qualidade moderada) e poucos eventos sérios foram reportados para ambos os grupos, sendo que nenhum caso foi considerado relacionado ao migalastate (qualidade moderada).

Em suma, superioridade estatística do migalastate foi atingida em 2 desfechos de menor importância (substitutos) e 1 desfecho sintomático classificado como importante (diarreia); contudo, análise comparativa entre grupos sobre diferença mínima clinicamente significativa não foi apresentada para os outros sintomas gastrointestinais avaliados pela ferramenta além de diarreia. É importante ressaltar que o ECR teve duração limitada (apenas 6 meses), tempo que pode não ser suficiente para detectar benefícios clínicos.

Ainda sobre os sintomas gastrointestinais, nos artigos científicos não foram apresentadas comparações entre os grupos, apenas comparação com os valores basais. Redução estatisticamente significativa entre início do estudo e 6 meses foi observada apenas para os domínios diarreia, no grupo migalastate, quando considerados todos os pacientes, e refluxo, também no grupo migalastate, quando considerados somente os pacientes com sintomas no *baseline*. Possivelmente em

vista destes resultados, somente diarreia foi avaliada sob a ótica de diferença mínima clinicamente significativa em artigo posterior.

Resultados favoráveis para migalastate foram observados ao longo do período *open label* (estágio 2) e de extensão (13); contudo, nestas etapas não houve comparação com placebo (todos os pacientes passaram a receber migalastate). Em 12 meses, os resultados de redução significativa no número médio de inclusões GB-3 por capilar e nível plasmático de lyso-GB3 foram mantidos nos pacientes que já recebiam migalastate, e houve redução significativa naqueles que passaram a receber migalastate ao início da etapa aberta. Em 24 meses de estudo, foram observadas melhoras estatisticamente significativas em comparação com o valor basal para os domínios de vitalidade e saúde geral da avaliação da qualidade de vida (quando considerados pacientes com sintomas no *baseline*), para os sintomas de diarreia (todos os pacientes e no subgrupo com sintomas no *baseline*), para os sintomas de indigestão (todos os pacientes e no subgrupo com sintomas no *baseline*) e melhora na função cardíaca, avaliada pelo índice de massa ventricular esquerda (13).

O migalastate foi comparado em ECR com as terapias de reposição enzimática alfa-agalsidase e beta-agalsidase (estudo ATTRACT). O estudo foi de comparabilidade, usando uma abordagem alternativa uma vez que não foi possível conduzir análise de não-inferioridade (16). A análise de comparabilidade foi realizada apenas para os desfechos primários de taxa de filtração glomerular. De acordo com os critérios propostos pelos autores do estudo, migalastate e TRE apresentaram eficácia comparável para este desfecho (qualidade alta) em 18 meses de tratamento. 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 ( $p=0,36$ ) (16), porém, a qualidade deste desfecho foi considerada baixa devido ao alto risco de viés e à imprecisão. Outros parâmetros, que podem ser visualizados no Quadro 11, foram avaliados pelo estudo, contudo, não foram alvo de análise de comparabilidade (critérios para possível comparabilidade não foram definidos para estes desfechos). A segurança entre os tratamentos parece ser semelhante, sendo que 94% pacientes no grupo migalastate apresentaram eventos adversos versus 95% no grupo TRE, que foram, em geral, de intensidade leve a moderada. Em ambos os grupos, os eventos mais frequentes foram nasofaringite e dor de cabeça. Eventos adversos sérios foram observados em 19% dos pacientes que receberam migalastate e 33% dos que receberam TRE; nenhum destes foi considerado relacionado ao tratamento. Nenhum paciente descontinuou o estudo por eventos adversos (16).

Em suma, em comparação com o placebo, foi detectada melhora significativa em alguns desfechos não críticos com o uso de migalastate, com perfil de segurança adequado. Em comparação com a TRE, o resultado para o desfecho classificado como importante taxa de filtração glomerular se mostrou comparável entre os grupos, com semelhantes perfis de segurança entre migalastate e TRE. A duração limitada dos ECRs não permitiu a captura de benefícios clínicos relevantes, como redução da mortalidade, melhora da dor e diminuição de complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares. Como alguns destes eventos podem demorar para se desenvolverem (e.g. morte e complicações), desfechos substitutos acabam sendo utilizados para avaliação da eficácia.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise de custo-efetividade

O Quadro 12 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (20).

**Quadro 12. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.**

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade / custo-utilidade	Adequado. Resultados reportados como custo por ano de vida salvo e custo por ano de vida ajustado pela qualidade.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Migalastate X melhores cuidados de saúde (cuidado padrão)	Adequado. Não há tratamento específico para Doença de Fabry incluído no SUS.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes com doença de Fabry a partir dos 16 anos de idade	Adequado.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Anos de vida salvos e anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	Vitalício (100 anos)	A escolha do horizonte (expectativa de vida) é adequada, porém foram considerados dados do Reino Unido e não do Brasil.
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e desfechos.	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS, custos diretos.	Adequado.
<b>Medidas da efetividade</b>	<p>Para os estados iniciais (pré-complicações) foi considerado que não há diferença na eficácia entre migalastate e cuidado padrão.</p> <p>Eficácia do migalastate foi obtida indiretamente a partir de estudo avaliando terapia de reposição enzimática.</p> <p>Parte dos dados sobre transição entre estados com uma complicação para duas complicações e entre duas complicações para três complicações foram retirados de estudos de pessoas sem Doença de Fabry.</p>	<p>Inadequado. É inconsistente considerar que a terapia não é eficaz para estados de saúde que precedem as complicações.</p> <p>Inadequado. Para o ajuste entre a eficácia da terapia de reposição enzimática e migalastate foi usado um HR de 0,42, que indicaria superioridade do migalastate em comparação com a terapia de reposição enzimática e não equivalência clínica, como sugerido pelos estudos clínicos.</p> <p>Adequado dada a escassez de dados para pacientes com Doença de Fabry.</p>
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Oriunda de estudo internacional de pacientes com doença de Fabry.	Apesar de ser obtida a partir de pacientes com Doença de Fabry, a evidência é internacional e os valores parecem pouco robustos.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Preço do medicamento proposto pelo demandante como o da CMED (PMVG sem impostos) e custos de monitoramento e tratamento dos estados de saúde oriundos de SIGTAP e SIH	Parcialmente adequado. Foram adicionados resultados com PMVG 18% em complementação à análise do demandante.

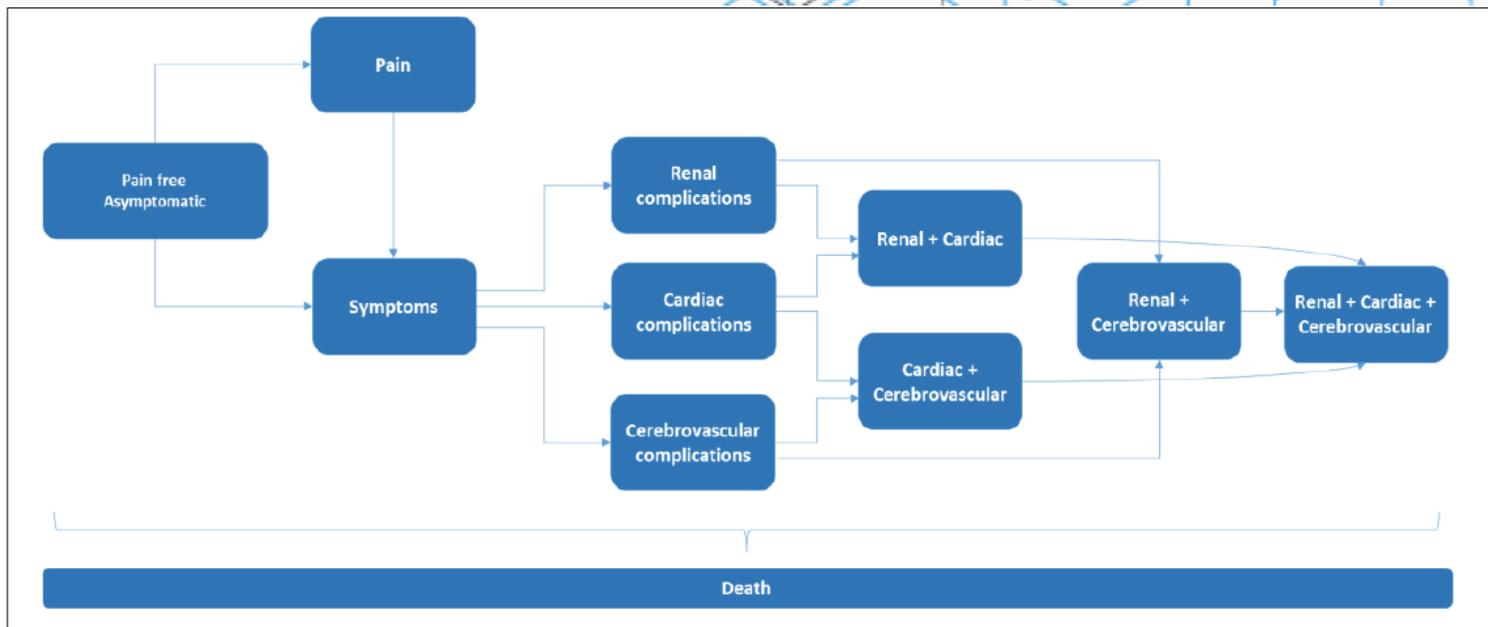
Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais (R\$)	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de simulação por transição de estados de Markov	Adequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Diversos pressupostos foram adotados, alguns que podem interferir na obtenção dos resultados verdadeiros.	Alguns adequados e outros inadequados. Ver mais detalhes no Quadro 13 sobre limitações do estudo.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Determinística univariada e probabilística. Não foi utilizada correção de meio de ciclo.	Adequado. Inadequado. Necessária devido à grande duração de cada ciclo (1 ano).

Um modelo internacional de custo-efetividade previamente publicado (21) foi adaptado para a perspectiva do SUS. O modelo é de transição de estados de Markov e contempla 11 estados de saúde:

1. Nenhum sintoma (assintomático);
2. Acroparestesia (dor);
3. Sintomas;
4. Doença renal em estágio terminal (complicação renal);
5. Complicações cardíacas;
6. Acidente vascular cerebral (complicação cerebrovascular)
7. Doença renal em estágio terminal e complicações cardíacas (complicações renal e cardíaca);
8. Doença renal em estágio terminal e acidente cerebrovascular (complicações renal e cerebrovascular);
9. Complicações cardíacas e acidente cerebrovascular (complicações cardíaca e cerebrovascular);
10. Doença renal em estágio terminal e complicações cardíacas e acidente cerebrovascular (complicações renal, cardíaca e cerebrovascular);
11. Óbito.

Complicações cerebrovasculares foram estratificadas em acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório. As complicações cardíacas foram estratificadas em arritmias, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca e procedimentos cardíacos. Complicação renal foi definida como doença renal em estágio terminal (DRET), com TFG <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Outras definições não foram apresentadas no dossiê.

A estrutura do modelo utilizado pelo demandante é mostrada na figura a seguir.



**Figura 3. Esquema do modelo econômico utilizado pelo demandante para comparação de migalastate versus cuidado padrão.**  
 Fonte: material do demandante (dossiê página 93).

A população incluída na análise é mostrada abaixo (retirada do modelo em Excel), sendo que os valores efetivamente utilizados no modelo são os dois primeiros (proporção de pacientes com doença clássica e tardia). A referência citada é de um resumo de congresso que descreveu as características de pacientes brasileiros com DF (6). Contudo, ressalta-se que na referência utilizada os pacientes são categorizados em doença clássica (46%), doença tardia (11%) e outros fenótipos (43%). O demandante excluiu os pacientes da categoria outros fenótipos da análise, o que acabou por superestimar o número de pacientes com doença clássica (80,4%), como pode ser visualizado na Figura 4, o que pode levar à obtenção de um maior ganho clínico para a população simulada no modelo, uma vez que pacientes com doença clássica têm quadro clínico mais grave.

Population characteristics		
Fabry disease type		
	Value	Source
Proportion of patients with classic Fabry	80.4%	Malbouisson. CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. ISPOR 2020
Proportion of patients with late-onset Fabry	19.6%	
Distribution of classic Fabry in females	62.2%	
Distribution of late-onset Fabry in females	66.7%	

**Figura 4. Características da população incluída no modelo econômico de acordo com dados do Excel enviado pelo demandante.**  
 Fonte: material do demandante (modelo em Excel).

O demandante informou no dossiê que as doenças clássica e de início tardio foram modeladas separadamente, e posteriormente os resultados foram agregados considerando a proporção de pacientes com cada tipo da doença.

Foi escolhida pelo demandante a idade inicial de 16 anos para a coorte a popular o modelo econômico, com a justificativa de que esta é a idade a partir da qual o migalastate pode ser utilizado, de acordo com a bula. Contudo, isso não significa que essa seja a idade em que os pacientes iniciam o tratamento para DF na prática clínica. De acordo com dados de um estudo sobre pacientes brasileiros, a idade média ao diagnóstico da DF é de 33,5 ±17,23 anos (6). O modelo de custo-efetividade em Excel enviado pelo proponente apresenta a opção de idade inicial da coorte como 48 anos (média de idade dos pacientes no ECR ATTRACT). Dessa forma, a parecerista julgou importante ponderar ambos os resultados com pacientes iniciando o modelo com 16 e 48 anos, pois o resultado real, com base nos dados brasileiros, seria possivelmente um intermediário entre estas duas opções de idade. Contudo, ressalta-se que o demandante poderia ter utilizado dados (incluindo a idade) do estudo FACETS, que comparou migalastate com placebo e incluiu pacientes virgens de tratamento (mais próximo da comparação e população avaliada neste parecer), e não do estudo ATTRACT, que comparou migalastate com TRE e incluiu pacientes que já estavam em tratamento com TRE.

O demandante informou que as probabilidades de transição dependentes de idade do estado de saúde ‘sintomas’ aos estados de ‘complicações’ foram derivadas das curvas de Kaplan-Meier relatadas em Beck et al. (2018) (22). Todavia, não é deixado claro no dossiê que o referido artigo avalia pacientes em uso de TRE, terapia que não é alvo da presente proposta de incorporação. Também não é esclarecido por que um artigo que avalia TRE foi escolhido para ser utilizado na análise em vez de um avaliando migalastate. Após uma busca na literatura, a parecerista acredita que a escolha do artigo se deva à ausência de estudos com dados semelhantes para pacientes em uso de migalastate. Dessa forma, é preciso deixar claro que as probabilidades de transição a partir do estado ‘sintomas’ para os estados de ‘complicações’ (renal, cardíaca e cerebrovascular), parâmetros críticos para a presente análise de custo-efetividade, foram baseadas em dados indiretos de pacientes com DF em uso de TRE, e que as curvas foram ajustadas para migalastate e cuidado padrão através de *hazard ratios* (HR) obtidos na literatura científica.

Além disso, uma premissa importante foi adotada a partir do estudo de Beck et al. (2018) (22): curvas de Kaplan-Meier para homens foram usadas para representar pacientes clássicos e as curvas de Kaplan-Meier para mulheres para representar pacientes com doença de início tardio.

Para transformar as probabilidades de transição obtidas a partir do estudo com pacientes em uso de TRE para migalastate, o valor de HR 0,42 (IC 95% 0,17 – 1,07) foi utilizado, conforme imagem abaixo retirada do modelo em Excel.

<b>Migalastat</b>				
<b>Hazard Ratios vs. ERT</b>	<b>HR</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	<b>Source</b>
Asymptomatic > Pain	1	1	1	Assumption
Asymptomatic > Symptoms	1	1	1	Assumption
Pain > Symptoms	1	1	1	Assumption
Symptoms > Cardiac complications	0.42	0.17	1.07	Caclulated from ATTRACT based on total number of events in the ERT and migalastat arms
Symptoms > ESRD	0.42	0.17	1.07	
Symptoms > Cerebrovascular event	0.42	0.17	1.07	

**Figura 5. Valores de *hazard ratio* utilizados para corrigir as probabilidades de transição entre os estados sintomas e complicações.**  
 Fonte: material do demandante (modelo em Excel).

Como pode ser observado na figura anterior, é informado que o HR foi obtido através de dados do estudo ATTRACT, mas detalhes sobre o cálculo não são apresentados e não foi possível rastrear como este valor foi obtido. Este é um parâmetro de extrema importância para a análise, porém apresenta um alto grau de incerteza, como pode ser visto pelo amplo intervalo de confiança de 95% (0,17 a 1,07). Como sustentado ao longo do dossiê, de acordo com o estudo ATTRACT, que comparou migalastate com TRE, é sugerida comparabilidade terapêutica entre migalastate e TRE. O uso do valor de HR 0,42 para ajuste das probabilidades de transição significaria que migalastate e TRE não tem eficácias equivalentes, mas sim que migalastate seria superior, com probabilidade 58% menor de os eventos ocorrerem em pacientes em uso deste medicamento. Dessa forma, devido à importância desse parâmetro e a sugerida equivalência entre migalastate e TRE apresentada no domínio clínico (e não superioridade do migalastate), julgou-se importante também apresentar os resultados da análise com um valor de HR igual a 1,00, representando a ausência de superioridade de um tratamento em relação ao outro. Os resultados com esta modificação são apresentados mais adiante no documento.

O demandante partiu do pressuposto que uma vez que o paciente tenha experienciado alguma complicação, o risco de experimentar uma segunda complicação aumenta, o que foi considerado adequado. Contudo, as referências citadas no dossiê (Arends et al., 2017; Rodgers et al., 2004; Currie et al., 2019) não são as mesmas que constam no modelo em Excel (Currie et al., 2019 e Liu et al., 2018). Em relação aos valores de HR para progressão de uma complicação para duas complicações, o que muda entre o dossiê e o modelo Excel é o HR para evento cardíaco → evento cerebrovascular (HR 1,60 no dossiê e HR 1,063 no Excel). Entretanto, a modificação isolada do valor de 1,063 para 1,60 tem pouca influência no resultado da análise de custo-efetividade. Os valores de HR mencionados são mostrados nas figuras a seguir.

**Tabela 18. HRs de passar eventos subsequentes**

Transição	HR	Fonte
Cardíaco>Evento cerebrovascular	1,60	(Rodgers et al., 2004) / Currie et al. (2019)
Cardíaco> DRET	1	Premissa
DRET> Cardíaco	3,42	Currie 2019 <sup>125</sup>
DRET> Evento cerebrovascular	3,42	Currie 2019 <sup>125</sup> /Premissa
Cerebrovascular> Cardíaco	1,54	(Arends et al., 2017a)/Premissa
Cerebrovascular> DRET	1	Premissa

**Figura 6. Valores de *hazard ratio* usados para transição entre estados com uma complicação e duas complicações, de acordo com texto do dossiê.**

Fonte: material do demandante (dossiê página 100).

Subsequent Events - Hazard ratios for second events		Source
Transition	HR	
ESRD > Cardiac	3.42	Currie 2019
Cerebrovascular > Cardiac	1.54	Liu 2018
Cardiac > ESRD	1	Assumption: risk of ESRD unaffected by cardiac/CeV events
Cerebrovascular > ESRD	1	Assumption: risk of ESRD unaffected by cardiac/CeV events
Cardiac > Cerebrovascular event	1.063	Liu 2018
ESRD > Cerebrovascular event	3.42	Currie 2019 / ASSUMPTION

**Figura 7. Valores de *hazard ratio* usados para transição entre estados com uma complicação e duas complicações, de acordo com modelo em Excel.**

Fonte: material do demandante (modelo em Excel).

Para o caso de uma terceira complicação o demandante afirmou: *“Para pacientes que experimentam um terceiro evento, o modelo inclui a opção de usar o HR máximo ou seguir uma abordagem multiplicativa. A abordagem máxima, como a opção mais conservadora, é usada no caso base”*. Este pressuposto foi considerado adequado devido à escassez de dados mais específicos. Além disso, apresenta caráter conservador para migalastate.

O estudo base utilizado para estimar o HR para transição entre estado de complicação cardíaca e complicação cerebrovascular após estado de complicação renal (DRET) foi o de Currie et al. (2019), estudo observacional retrospectivo populacional (23). Dada a escassez de estudos avaliando o desfecho em pacientes com DF, a extrapolação populacional foi considerada adequada. O demandante afirma que para o cálculo do HR de 3,42 (IC 95% 2,95 - 3,90), utilizado como HR para transição para ambos os estados complicação cardíaca e cerebrovascular a partir do estado de complicação renal (DRET), foi utilizada a distribuição de pacientes em estágios de doença renal crônica de acordo com Ramaswami et al. (2019) e Beck et al. (2018) (22,24). Contudo, não fica clara a escolha do estudo de Ramaswami et al. (2019), que avalia pacientes pediátricos em uso de TRE nem o valor de TGFe com média 89,04 e desvio padrão de 26,4, não constante neste artigo. Possivelmente, o proponente estava se referindo a outro estudo do autor Ramaswami publicado em 2019, intitulado *“Cardio-renal outcomes with long-term agalsidase alfa enzyme replacement therapy: A 10-year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis”* (25). Nesse artigo, o valor mencionado de 89,04±26,49 foi identificado. Este estudo também avalia pacientes em uso de TRE, e não de migalastate.

Em relação ao estado de complicação renal, o demandante afirmou: *“Na ocorrência de DRET, todos os pacientes foram designados para diálise, com o tipo de diálise determinado com base na opinião dos especialistas brasileiros anteriormente citados: 100% dos pacientes foram designados para hemodiálise e os 22% restantes foram designados para diálise peritoneal”*. Todavia, um dos valores (100% ou 22%) está incorreto, uma vez que a soma das modalidades de diálise deve ser 100%. Consultando o modelo em Excel, a hemodiálise consta como 100% e a diálise peritoneal como 0%. A alteração no modelo em relação à porcentagem de pacientes recebendo cada tipo de diálise não modifica o resultado da análise de custo-efetividade, pois os custos de ambas as diálises foram considerados iguais, bem como o valor de utilidade (impacto na qualidade de vida), definido como um valor único para doença renal. Os custos considerados para diálise no modelo foram retirados do SIGTAP para o procedimento 03.05.01.010-7 - HEMODIÁLISE (MÁXIMO 3 SESSÕES POR

SEMANA). O custo por sessão foi multiplicado pelo número máximo de sessões em um ano (R\$ 194,20 x 156), resultando em um total anual de R\$ 30.295,20 (valor apresentado no dossiê e no Excel). Entretanto, o valor da diálise peritoneal de acordo com o SIGTAP, assim como o número de sessões, são outros: R\$121,51 com no máximo 104 sessões ao ano, considerando que um ano tem 52 semanas (03.05.01.002-6 - DIÁLISE PERITONEAL INTERMITENTE DPI - MÁXIMO 2 SESSÕES POR SEMANA). O valor total da diálise peritoneal anual seria, dessa forma, R\$ 12.637. Adicionando esse valor ao modelo e considerando o pressuposto de que 22% dos pacientes realizariam diálise peritoneal, os resultados da análise são pouco afetados, uma vez que o impacto econômico majoritário se dá pelo custo do migalastate e não pelo tratamento das complicações.

Sobre as probabilidades de transição entre os estados ‘assintomático → dor’, ‘assintomático → sintomas’ e ‘dor → sintomas’ o demandante afirmou: “As probabilidades anuais de movimentação entre estados de saúde pré-evento (sem sintomas, dor, sintomas) foram assumidas como independentes da intervenção modelada (migalastate ou cuidado padrão) e foram retiradas de Rombach et al. (2013)”. Dessa forma, infere-se que o demandante considerou que o uso do migalastate não tem efeito na redução de dor e de sintomas. Este é um pressuposto curioso e possivelmente equivocado, pois o uso do medicamento visa a reduzir os sintomas e a progressão a complicações mais graves. Além disso, não foi encontrado no dossiê a definição do que seria o estado ‘sintoma’. No modelo em Excel, o estado sintoma foi definido como sinais clínicos e/ou sintomas de hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica estágios 1 a 4 e lesão da substância branca. Ademais, as probabilidades de transição entre estes estados (Figura 8) foram baseadas em uma coorte de pacientes holandeses com número amostral limitado (Rombach et al., 2013) (21), sendo que a forma utilizada para o cálculo de aparecimento de acroparestesia (dor) foi a idade em que 50% dos pacientes apresentaram esta condição (8 anos), que foi transformada em uma probabilidade estática de 0,083. Raciocínio semelhante foi considerado para o cálculo de aparecimento de sintomas (mediana de idade de 17,4 anos). Considerar que estas probabilidades de transição sejam constantes ao longo dos anos é falho e pode levar a uma menor taxa de progressão da doença no modelo de custo-efetividade desenvolvido, pois o diagnóstico e início do tratamento são, em média, feitos na idade adulta. A utilização da população com idade inicial com 48 anos minimizaria o efeito da constância destas probabilidades, uma vez que nesse caso apenas 2,8% dos pacientes foram alocados ao início do modelo no estado ‘dor’ versus 40% quando a população com 16 anos é utilizada (Figura 9).

Transição	Doença Clássica	Doença tardia	Referência
Assintomático > Dor	0,083	0,0472	Rombach 2013
Assintomático > Sintomas	0,0391	0,0391	Rombach 2013
Dor > Sintomas	0,0711	0,1018	Rombach 2013

**Figura 8. Probabilidades de transição estatísticas entre os estados pré-complicações.**

Fonte: material do demandante (dossiê página 94).

Classical Fabry disease			
	Value	16 years old	ATTRACT
% with pain, no other symptoms	40.0%	40.0%	2.8%
% with symptoms, no complications	55.0%	55.0%	84.2%
% with cardiac complications	5.0%	5.0%	9.0%
% with renal complications	0.0%	0.0%	2.0%
% with cerebrovascular complications	0.0%	0.0%	2.0%
% asymptomatic	0.0%	0.0%	0.0%
Total	100%		100%

**Figura 9. Distribuição dos pacientes simulados com Doença de Fabry em relação aos estados de saúde nos quais iniciam o modelo de custo-efetividade, considerando a idade de 16 anos ou a idade média do estudo ATTRACT (48 anos).**

Fonte: material do demandante (modelo em Excel).

Em relação aos dados de mortalidade, foram utilizados dados do Reino Unido e não do Brasil, o que teria sido mais apropriado. A taxa de mortalidade utilizada para os estados de saúde anteriores aos estados de complicações é a da população geral. Dessa forma, para tal, poderiam ter sido utilizados dados do IBGE em vez de tábuas de vida do Reino Unido. O demandante afirmou: *“Apesar dos dados de mortalidade geral da população no Brasil serem disponibilizados pelo Instituto Nacional de Geografia e Estatística (IBGE), dados específicos de mortalidade relacionada à doença de Fabry não estão disponíveis. Desta forma, assumiu-se que esta mortalidade específica é similar aos dados utilizados na submissão feita ao NICE no Reino Unido.”* Contudo, as referências citadas no dossiê e no modelo em Excel não são de estudos em pacientes com DF, e sim da população geral do Reino Unido. Ou seja, as mortalidades relacionadas aos diferentes possíveis estados de saúde, como complicações cardíaca, renal ou cerebrovascular, são de pessoas do Reino Unido que não apresentam DF. Considerando o exposto, o ideal teria sido a utilização de estudos brasileiros que estimassem estas diferentes taxas de mortalidade.

No modelo apresentado pelo demandante, assumiu-se a premissa de que não há descontinuação do tratamento com migalastate. Essa premissa se baseou no estudo ATTRACT (ensaio clínico randomizado) e na opinião de especialistas. Contudo, é importante considerar que a adesão ao tratamento na prática clínica real pode ser menor do que a de um ambiente controlado como o de um ECR. Além disso, conforme mencionado no tópico 2.12 Advertências e precauções do dossiê, *“O GALAFOLD® (migalastate) não é recomendado para utilização em pacientes com insuficiência renal grave, definida por um valor estimado de TFG inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>”*. Ou seja, no modelo, os pacientes em estado renal não deveriam receber migalastate.

As probabilidades de evento adverso foram retiradas do estudo ATTRACT (migalastate versus TRE), e foram ajustadas pelo demandante para probabilidades anuais. Entretanto, poderia ter sido mais apropriada utilização dos dados de segurança do estudo FACETS, que compara o migalastate com o cuidado padrão, o comparador da análise econômica em questão. Além disso, no modelo econômico os eventos adversos foram incluídos apenas para o grupo migalastate e não para o grupo comparador. Contudo, há dados disponíveis para o grupo comparador (cuidado padrão) no estudo

FACETS. A não utilização dos dados de segurança para o grupo comparador torna o modelo conservador para o migalastate (o que quer dizer que os resultados poderiam ser melhores para migalastate caso eventos adversos do outro grupo tivessem sido incluídos no modelo). Ademais, a escolha dos eventos adversos incluídos na análise não foi justificada. Considerando os dados do ATTRACT, o evento adverso mais frequente foi nasofaringite, que não foi incluído no modelo.

Em relação aos dados de qualidade de vida inseridos no modelo (valores de utilidade), há divergências entre os valores apresentados no corpo do texto do dossiê e no Excel, como pode ser visualizado nas imagens abaixo.

**Tabela 30. Valores de utilidade da linha de base**

Estado de saúde	Média	Fonte
Assintomático	0,874	Rombach 2013
Dor	0,762	Rombach 2013
Sintomas	0,762	Rombach 2013
DRET	0,774	Miners 2002
Eventos cardíacos	0,614	Miners 2002
Eventos cerebrovasculares	0,624	Miners 2002
Eventos Múltiplos	0,469	Presumidamente a soma de metade das desutilidades aplicadas para cada sintoma (cardíaco, DRET,AVC)

**Figura 10. Valores de utilidade (qualidade de vida) de acordo com o texto do dossiê.**  
 Fonte: material do demandante (dossiê página 111).

**Utility values by health state**

Health state	Mean	Source
Asymptomatic	0.85	Arends et al. 2018
Pain	0.76	Rombach et al., 2013
ESRD	0.83	Arends et al. 2018
Cardiac events	0.73	Arends et al. 2018
Cerebrovascular events	0.71	Arends et al. 2018
Multiple events	0.53	Arends et al. 2018

**Figura 11. Valores de utilidade (qualidade de vida) de acordo com o modelo em Excel.**  
 Fonte: material do demandante (modelo em Excel).

O estudo de Miners et al. (2002) citado no dossiê como fonte dos dados de utilidade para os estados DRET, eventos cardíacos e eventos cerebrovasculares não é listado nas referências e não parece ter realmente sido utilizado no modelo, pois não consta no Excel. O estudo de Arends et al. (2018), citado no Excel, também não foi localizado na lista de referências. Considerando que os resultados apresentados no dossiê são baseados nos parâmetros mostrados no Excel, e não no corpo do texto do dossiê, procurou-se pelo estudo de Arends et al. (2018) na literatura. Possivelmente, o estudo

utilizado como fonte de dados de utilidade é o intitulado *“Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study”* (26), pois os valores de utilidade reportados na Tabela 4 do artigo são os mesmos que os relatados no modelo Excel. Os únicos valores que foram retirados de outro estudo (Rombach et al., 2013) (21) foram os de ‘dor’ e ‘sintomas’, porém, justificativa para tal decisão não foi apresentada. O estudo de Arends et al. (2018) apresenta valores para estes estados, próximos aos do estudo de Rombach et al. (2013): 0,72 para dor e 0,78 para sintomas. Idealmente, dados de um mesmo estudo deveriam ser utilizados. Todavia, o que mais chama atenção são os valores de utilidade comparativamente entre os estados de saúde. O valor de utilidade dos estados ‘dor’ e ‘sintomas’ (estágios iniciais) são mais baixos do que do estado de complicação renal (doença renal terminal): 0,76 vs 0,83. O valor do estado assintomático é praticamente igual ao de uma pessoa com doença renal terminal: 0,85 vs 0,83. Os valores de utilidade para os estados de complicação cardíaca e complicação cerebrovascular são próximos aos estados iniciais de dor e sintomas: 0,73, 0,71, 0,76 e 0,76. De acordo com os autores do estudo fonte (Arends et al., 2018), os valores de utilidade para pacientes com doença renal terminal foram baseados em um baixo número de pacientes, com resultados divergentes. Dessa forma, os valores de utilidade empregados no modelo devem ser avaliados com precaução pois podem carregar incerteza elevada.

O custo considerado para o migalastate pelo proponente foi o de PMVG sem impostos, R\$ R\$ 31.593,29 (caixa com 14 cápsulas). Os custos apresentados para os estados de saúde foram baseados em dados de procedimentos SIGTAP e valores de internações retirados do SIH. Não foram considerados valores de medicamentos utilizados pelos pacientes (excetuando-se o migalastate), nem o valor do transplante renal no caso de pacientes que evoluem para DRET. Nesse caso, foi considerado apenas o custo do uso de micofenolato de mofetila durante 1 ano após o transplante. Dessa forma, interpreta-se que os custos considerados para os estados de saúde podem ser maiores na prática clínica real, o que torna a análise conservadora para o migalastate. Vale ressaltar que os custos dos estados têm pouco impacto nos resultados, sendo o valor mais impactante o do migalastate propriamente dito.

Os custos considerados para os eventos adversos foram julgados altos pela parecerista. Por exemplo, foi relatado um valor de R\$1.499,92 reais para dor de cabeça e R\$854,99 para gripe. Os dados de eventos adversos foram retirados do estudo ATTRACT, que reportou que a maioria dos eventos adversos foi de baixa a moderada intensidade, não se justificando valores tão elevados para o tratamento destas condições limitadas. Contudo, como os eventos adversos são aplicados ao modelo durante poucos dias ao ano, seu resultado acaba sendo praticamente desprezível nos custos totais.

### 7.1.1 Resultados da análise de custo-efetividade

Os resultados da análise de custo-efetividade descritos pelo demandante no dossiê são apresentados na Tabela 1. Além disso, resultados com modificações de parâmetros-chave – conduzidos pela parecerista – também são mostrados na mesma tabela. São estes: população inicial com idade de 48 anos (dados do estudo ATTRACT, modificação disponibilizada pelo proponente), para ponderar a idade de início do tratamento, e HR de 1,00 para a correção entre as curvas de Kaplan-Meier utilizadas para transição entre o estado ‘sintomas’ e os estados ‘complicações’, a fim de simular

a comparabilidade clínica entre TRE e migalastate. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada em todos os casos para ambos os desfechos ‘anos da vida salvos’ e ‘anos de vida ajustados pela qualidade’ (QALY), pois o migalastate se mostrou mais eficaz e mais caro que o cuidado padrão.

**Tabela 1. Resultados do proponente para o modelo de custo-efetividade comparando migalastate ao cuidado padrão para Doença de Fabry e resultados adicionais com modificação de parâmetros-chave.**

	Anos Migalastate	Anos Cuidado Padrão	Anos incrementais	Custo migalastate	Custo Cuidado padrão	Custo incremental	RCEI Custo/ano de vida salvo
<b>Resultado proponente</b>	59,54	53,51	+6,03	R\$ 7.669.282	R\$ 62.695	+R\$ 7.606.587	R\$ 1.261.274
<b>Cenário 1</b>	29,11	24,53	+4,58	R\$ 5.902.689	R\$ 92.759	+R\$ 5.809.930	R\$ 1.268.784
<b>Cenário 2</b>	56,45	56,51	+2,94	R\$7.591.451	R\$ 62.695	+R\$ 7.528.756	R\$ 2.558.640
<b>Cenário 3</b>	26,75	24,53	+2,22	R\$ 5.680.235	R\$ 92.759	+R\$ 5.587.476	R\$ 2.519.168
	QALY Migalastate	QALY Cuidado Padrão	QALY incremental	Custo migalastate	Custo Cuidado padrão	Custo incremental	RCEI Custo/QALY
<b>Resultado proponente</b>	15,64	14,86	+0,78	R\$ 7.669.282	R\$ 62.695	+R\$ 7.606.587	R\$ 9.700.721
<b>Cenário 1</b>	10,58	8,91	+1,67	R\$ 5.902.689	R\$ 92.759	+R\$ 5.809.930	R\$ 3.476.659
<b>Cenário 2</b>	15,31	14,86	+0,45	R\$7.591.451	R\$ 62.695	+R\$ 7.528.756	R\$ 16.801.189
<b>Cenário 3</b>	9,81	8,91	+0,90	R\$ 5.680.235	R\$ 92.759	+R\$ 5.587.476	R\$ 6.223.166

Resultado do proponente: idade inicial de 16 anos e HR para correção da eficácia entre TRE e migalastate de 0,42 para eventos clínicos.

Cenário 1: idade inicial de 48 anos, dados baseados no estudo ATTRACT.

Cenário 2: idade inicial de 16 anos (adotada pelo proponente) e HR para correção da eficácia entre TRE e migalastate de 1,00 para eventos clínicos (comparabilidade clínica).

Cenário 3: idade inicial de 48 anos e HR para correção da eficácia entre TRE e migalastate de 1,00 para eventos clínicos (comparabilidade clínica).

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality-adjusted life year*), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Na Tabela 2 são apresentados os resultados considerando os mesmos parâmetros da Tabela 1, porém utilizando o preço do migalastate como PMVG 18%.

**Tabela 2. Resultados do proponente para o modelo de custo-efetividade comparando migalastate ao cuidado padrão para Doença de Fabry e resultados adicionais com modificação de parâmetros-chave (considerando PMVG 18%).**

	Anos Migalastate	Anos Cuidado Padrão	Anos incrementais	Custo migalastate	Custo Cuidado padrão	Custo incremental	RCEI Custo/ano de vida salvo
<b>Resultado proponente</b>	59,54	53,51	+6,03	R\$ 10.558.566	R\$ 62.695	+R\$ 10.495.871	R\$ 1.740.356
<b>Cenário 1</b>	29,11	24,53	+4,58	R\$ 8.122.867	R\$ 92.759	+R\$ 8.030.108	R\$ 1.753.630
<b>Cenário 2</b>	56,45	56,51	+2,94	R\$ 10.445.817	R\$ 62.695	+R\$ 10.383.122	R\$ 3.528.693
<b>Cenário 3</b>	26,75	24,53	+2,22	R\$ 7.807.138	R\$ 92.759	+R\$ 7.714.379	R\$ 3.478.103
	QALY Migalastate	QALY Cuidado Padrão	QALY incremental	Custo migalastate	Custo Cuidado padrão	Custo incremental	RCEI Custo/QALY
<b>Resultado proponente</b>	15,64	14,86	+0,78	R\$ 10.558.566	R\$ 62.695	+R\$ 10.495.871	R\$ 13.385.441
<b>Cenário 1</b>	10,58	8,91	+1,67	R\$ 8.122.867	R\$ 92.759	+R\$ 8.030.108	R\$ 4.805.212
<b>Cenário 2</b>	15,31	14,86	+0,45	R\$ 10.445.817	R\$ 62.695	+R\$ 10.383.122	R\$ 23.170.998
<b>Cenário 3</b>	9,81	8,91	+0,90	R\$ 7.807.138	R\$ 92.759	+R\$ 7.714.379	R\$ 8.592.047

Resultado do proponente: idade inicial de 16 anos e HR para correção da eficácia entre TRE e migalastate de 0,42 para eventos clínicos.

Cenário 1: idade inicial de 48 anos, dados baseados no estudo ATTRACT.

Cenário 2: idade inicial de 16 anos (adotada pelo proponente) e HR para correção da eficácia entre TRE e migalastate de 1,00 para eventos clínicos (comparabilidade clínica).

Cenário 3: idade inicial de 48 anos e HR para correção da eficácia entre TRE e migalastate de 1,00 para eventos clínicos (comparabilidade clínica).

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality-adjusted life year*), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

É possível observar que a idade inicial da coorte e o HR entre TRE e migalastate impactam os resultados. Com a população entrando no modelo com uma idade maior (48 vs 16 anos), a progressão a estágios clínicos avançados, que apresentam menor utilidade (qualidade de vida) e maior mortalidade, acontece antes (passados menos ciclos) em comparação com quando os pacientes iniciam o modelo aos 16 anos. Dessa forma, como menos ciclos foram passados, a taxa de desconto impacta menos nestes resultados (que estão mais próximos do momento presente). Além disso, no modelo com pacientes iniciando aos 16 anos, grande parte da população (40%) inicia no estado 'dor', cuja progressão para o estado 'sintoma' foi considerada pelo demandante igual entre os grupos migalastate e cuidado padrão, permanecendo os pacientes de ambos os grupos neste mesmo estado e na mesma proporção durante alguns ciclos e acumulando durante esse período os mesmos valores de utilidade. A diferença entre os grupos se inicia uma vez que os pacientes migram para o estado 'sintomas', pois a partir desse ponto as probabilidades de transição passam a ser diferentes entre migalastate e cuidado padrão. A idade escolhida pelo demandante foi a de 16 anos, porém, a idade mínima permitida em bula não necessariamente equivale à idade de início do tratamento observada na prática clínica real. De acordo com dados da literatura, a idade média ao diagnóstico de pacientes com DF no Brasil é de  $33,5 \pm 17,23$  anos (6). Dessa forma, o valor real de custo-efetividade é possivelmente um intermediário entre os resultados obtidos para 16 e 48 anos.

Ao considerar o HR entre migalastate e TRE como 1,00, com o objetivo de simular a equivalência entre as TRE e migalastate, nota-se um importante impacto nos resultados. Os resultados de RCEI para 'custo por ano de vida salvo' e 'custo por ano de vida ajustado pela qualidade' praticamente dobram quando os cenários com HR de 1,00 e de 0,42 são comparados para a mesma idade inicial. A análise apresentada pelo proponente (coorte com 16 anos) passa de R\$ 1.261.274 por ano de vida salvo para R\$ 2.558.640 por ano de vida salvo, e de R\$ 9.700.721 por QALY para R\$ 16.801.189 por QALY. Isso confirma que este é um parâmetro de extrema importância e que apresenta elevada incerteza, sendo que sua modificação afeta radicalmente os resultados.

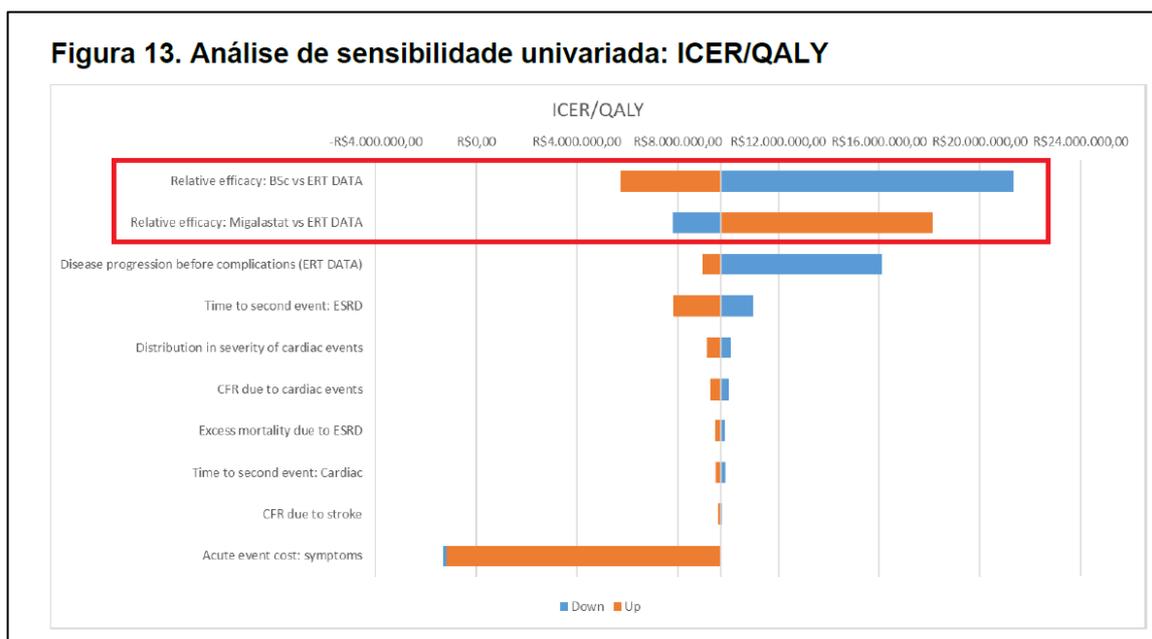
Quando aplicado PMVG 18% ao preço de migalastate, as relações de custo-efetividade calculadas se tornam mais desfavoráveis. No modelo base apresentado pelo proponente (idade inicial 16 anos e HR entre migalastate e TRE de 0,42), os resultados são de R\$ 1.740.356 por ano de vida salvo e de R\$ 13.385.441 por QALY. Ao se alterar o HR para 1,00, a relação de custo por QALY chega a R\$ 23.170.998.

Na imagem a seguir, retirada do modelo em Excel, são mostrados os resultados de custos em detalhes para o cenário caso base do demandante. É possível observar que o custo total do tratamento é composto majoritariamente pelo custo do migalastate (R\$ 7.648.493), que equivale a 99,7% dos custos do grupo migalastate. Os custos restantes (tratamento das condições de saúde associadas e de monitoramento da doença) são pouco impactantes nos resultados.

	Absolute Outcomes		Incremental outcomes	
	Migalstat	BSC	vs BSC	
Acquisition costs	R\$ 7,639,702.98	R\$ -	R\$ 7,639,702.98	
Administration costs	R\$ -	R\$ -	R\$ -	
AE management costs	R\$ 8,789.85	R\$ -	R\$ 8,789.85	
<b>Treatment costs</b>	<b>R\$ 7,648,492.83</b>	<b>R\$ -</b>	<b>R\$ 7,648,492.83</b>	
Cardiac events costs (acute)	R\$ 192.62	R\$ 473.77	-R\$ 281.15	
Cardiac events costs (post-acute)	R\$ 245.60	R\$ 495.93	-R\$ 250.33	
ESRD (first year)	R\$ 1,010.19	R\$ 4,427.34	-R\$ 3,417.15	
ESRD (second year)	R\$ 10,629.98	R\$ 48,028.82	-R\$ 37,398.84	
Transplant	R\$ 954.44	R\$ 1,428.98	-R\$ 474.54	
Cerebrovascular events costs (acute)	R\$ 50.56	R\$ 181.98	-R\$ 131.42	
Cerebrovascular events costs (post-acute)	R\$ 48.90	R\$ 187.72	-R\$ 138.82	
<b>Medical Costs</b>	<b>R\$ 13,132.29</b>	<b>R\$ 55,224.53</b>	<b>-R\$ 42,092.24</b>	
<b>Monitoring Costs</b>	<b>R\$ 7,656.96</b>	<b>R\$ 7,470.38</b>	<b>R\$ 186.58</b>	
Indirect costs	R\$ -	R\$ -	R\$ -	
<b>Total</b>	<b>R\$ 7,669,282.08</b>	<b>R\$ 62,694.91</b>	<b>R\$ 7,606,587.17</b>	

**Figura 12. Custos para os grupos migalastate e cuidado padrão de acordo com modelo Excel do proponente.**  
 Fonte: material do demandante (modelo em Excel).

A Figura 13, retirada do dossiê do demandante, mostra a análise de sensibilidade univariada. É possível visualizar que os parâmetros que mais afetam os resultados são os HR de migalastate e cuidado padrão em comparação com TRE. Ressalta-se mais uma vez que as probabilidades de transição para os estados de complicações foram baseadas em um estudo que avaliou TRE, dessa forma, HR da literatura foram utilizados para correção dos valores, uma vez que TRE não é um dos compradores da análise. Por essa razão dados comparativos com TRE estão presentes na análise de sensibilidade.



**Figura 13. Análise de sensibilidade univariada apresentada pelo proponente.**  
 Fonte: material do demandante (dossiê página 123).

O demandante também realizou análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, utilizando distribuição gama para custos, beta para utilidades, log normal para *hazard ratios* e beta para estimativas de probabilidade, o que foi considerado apropriado. O valor obtido para o cenário caso base do proponente foi de R\$10.068.830,67 por ano de vida ajustado pela qualidade, variando de R\$ 9.010.350,79 a R\$ 15.426.708,68.

A seguir são apresentadas de forma resumida as principais limitações do modelo, englobando limitações previstas e não previstas pelo proponente. Mais detalhes foram explorados previamente neste documento.

**Quadro 13. Resumo das principais limitações do estudo de custo-efetividade comparando migalastate com cuidado padrão para tratamento da Doença de Fabry.**

Limitação	Comentário
<b>Exclusão de pacientes categorizados como ‘outros fenótipos’ da análise.</b>	Foi utilizada referência brasileira para estimativa dos fenótipos dos pacientes com Doença de Fabry. A referência categorizou os pacientes em ‘clássicos’ (46%), ‘início tardio’ (11%) e ‘outros fenótipos’ (43%). Contudo, o demandante excluiu pacientes com ‘outros fenótipos’ da análise, o que pode ter resultado numa superestimação de pacientes com doença clássica, que apresentam quadro mais grave, o que levaria a um benefício clínico superior com o uso de migalastate.
<b>Idade inicial da coorte simulada de 16 anos.</b>	Apesar de ser a idade mínima prevista em bula, não equivale à idade média no momento diagnóstico da doença. A idade de 48 anos foi explorada como cenário alternativo (cenário disponível no modelo do proponente). Possivelmente, o resultado real seja um valor intermediário entre os cenários que consideraram 16 e 48 anos.
<b>Probabilidades de transição entre estados ‘sintoma’ e estados ‘complicações’ derivados de curvas de Kaplan-Meier de pacientes em uso de TRE, com HR para ajuste entre TRE e migalastate de 0,42 (IC 95% 0,17 – 1,07).</b>	As probabilidades de transição entre os estados ‘sintoma’ e os estados ‘complicações’ é um parâmetro crítico para a análise. Este parâmetro foi baseado em uma evidência indireta (pacientes em uso de TRE e não de migalastate), o que adiciona incerteza à análise. Além disso, o valor de HR de 0,42 torna a eficácia do migalastate superior à do TRE, e não equivalente, como sugerido pelos estudos clínicos. Dessa forma, o valor utilizado pelo proponente favorece os resultados para o grupo migalastate.
<b>Curvas de Kaplan-Meier para homens foram usadas para representar pacientes clássicos de Fabry e as curvas de Kaplan-Meier para mulheres para representar pacientes não clássicos.</b>	Essa é uma extrapolação que foi necessária devido à escassez de dados, mas que pode impactar os resultados.
<b>Para pacientes que experimentam um terceiro evento, o modelo inclui a opção de usar o HR máximo ou seguir uma abordagem multiplicativa, devido à ausência de dados. A abordagem máxima, como a opção mais conservadora, é usada no caso base.</b>	Pressuposto considerado aceitável devido à escassez de dados para pacientes com Doença de Fabry. A abordagem escolhida pelo proponente é conservadora (desfavorece os resultados para migalastate), pois quanto mais agressiva a doença, maior o impacto do migalastate.
<b>As probabilidades anuais de transição entre estados de saúde pré-evento (sem sintomas, dor, sintomas) foram assumidas como independentes da intervenção modelada (migalastate ou cuidado padrão), além de serem estáticas (não mudam com a idade).</b>	Este pressuposto parece equivocado, uma vez que o objetivo do tratamento da Doença de Fabry com migalastate é diminuir os sintomas da doença e evitar sua progressão. Dessa forma, assumir que não há diferença entre migalastate e cuidado padrão para os estados iniciais e que há para os estados mais avançados (que são evolução dos estados iniciais) é contraditório. Além disso, é improvável que estas probabilidades sejam estáticas.

Limitação	Comentário
<b>Os dados de mortalidade utilizados são da população do Reino Unido.</b>	Os dados utilizados no modelo não são específicos para pacientes com Doença de Fabry, dessa forma, não há justificativa para usar dados que não sejam brasileiros. Dados da mortalidade da população geral do Reino Unido e de pessoas do Reino Unido com doenças cardiovasculares e renais foram utilizados, porém, dados do IBGE e de estudos brasileiros teriam sido mais adequados. Utilização de dado de países desenvolvidos pode superestimar a expectativa de vida dos pacientes.
<b>Foi considerado que não há descontinuação do tratamento com migalastate.</b>	Mesmo se tratando de um tratamento via oral, é possível que haja descontinuação do tratamento, pois a prática clínica real não é igual ao ambiente controlado com tempo limitado dos ensaios clínicos randomizados. Além disso, migalastate não é indicado para pacientes com doença renal com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup> .
<b>A incidência de eventos adversos foi considerada apenas para o grupo migalastate e alguns eventos adversos reportados no estudo clínico fonte de dados (ATTRACT) foram deixados de fora.</b>	O estudo FACETS poderia ter sido utilizado como fonte de dados sobre eventos adversos, uma vez que compara migalastate com cuidado padrão, diferente do ATTRACT, que compara migalastate com TRE. Além disso, os dados de eventos adversos deveriam ter sido aplicados em ambos os grupos, uma vez que foram relatados no FACETS. Por último, apenas parte dos eventos adversos descritos no estudo clínico foi incluída no modelo, sem justificativas para tal escolha.
<b>Os valores de utilidade (qualidade de vida) parecem inconsistentes entre os estados de saúde.</b>	Os valores de utilidade parecem pouco robustos, uma vez que estados com gravidades bastante distintas têm valores próximos ou invertidos. Por exemplo, o valor dos estados 'dor' e 'sintomas' (estágios iniciais) são mais baixos do que do estado de complicação renal (doença renal terminal): 0,76 vs 0,83, e o valor do estado assintomático é praticamente igual ao de uma pessoa com doença renal terminal: 0,85 vs 0,83.
<b>Os custos dos estados de saúde podem estar subestimados.</b>	Valores de tratamento medicamentoso para os estados sintomáticos e com complicações não foram incluídos no modelo, bem como o de transplante renal, potencialmente necessário em parte dos pacientes com doença renal em estágio terminal. Contudo, o impacto da ausência desses valores é incerto, dado o alto custo do migalastate. Considerando os custos da análise apresentada pelo proponente, o migalastate corresponde a 99,7% dos gastos.
<b>Custos muito elevados para eventos adversos</b>	Os eventos adversos foram retirados do estudo ATTRACT, em que foram reportados eventos geralmente de intensidade baixa a moderada. Os custos dos eventos adversos incluídos no modelo foram parecem muito elevados para os eventos adversos reportados. Por exemplo, o custo de dor de cabeça foi estimado em R\$1.499,92. Contudo, como os eventos foram considerados incidir durante poucos dias ao ano, estes custos acabam tendo impacto mínimo nos resultados.
<b>O modelo não considerou correção de meio de ciclo</b>	Correção de meio de ciclo ou outro método similar é importante principalmente quando os ciclos são longos, como o caso da presente análise (1 ano), pois a transição entre os estados não ocorre necessariamente apenas ao final do ciclo, mas sim é distribuída ao longo do ciclo (alguns pacientes migram para outro estado em 1 mês outros em 6, outros em 11, etc). O modelo não contou com este ajuste.

Com base no modelo do proponente e nos resultados obtidos, é estimado que a RCEI de migalastate em comparação com cuidado padrão/melhores cuidados em saúde apresente um valor entre R\$ 2.519.168 e R\$ 2.558.640

por ano de vida salvo e entre R\$ 6.223.166 e R\$ 16.801.189 por ano de vida ajustado pela qualidade, resultados obtidos com as idades iniciais de 48 e 16 anos, respectivamente, se considerado PMVG sem impostos. Com PMVG 18%, os valores variam entre R\$ 3.478.103 e R\$ 3.528,693 por ano de vida salvo e entre R\$ 8.592.047 e R\$ 23.170.998 por ano de vida ajustado pela qualidade. Acredita-se que o valor real seja um número intermediário entre os apresentados, uma vez que o início do tratamento na prática clínica possivelmente ocorra em uma idade entre 16 e 48 anos. Além disso, para estes resultados foi considerada eficácia equivalente entre migalastate e TRE (HR 1,00). Considerando o valor de eficácia utilizado pelo proponente entre migalastate e TRE (HR 0,42), a RCEI variaria de R\$ 1.261.274 a R\$ 1.268.784 por ano de vida salvo e de R\$ 3.476.659 a R\$ 9.700.721 por ano de vida ajustado pela qualidade com PMVG sem impostos. Com PMVG 18%, os valores seriam de R\$ 1.740.356 a R\$ 1.753.630 por ano de vida salvo e de R\$ 4.805.212 a R\$ 13.385.441 por ano de vida ajustado pela qualidade.

A Doença de Fabry é uma doença rara e complexa, que envolve complicações em diversos sistemas do corpo humano. Desta forma, é esperado que pressupostos tenham de ser feitos para ser possível desenvolver um modelo econômico que consiga capturar a história natural da doença, e que muitas vezes dados específicos para Doença de Fabry, especialmente de pacientes brasileiros, sejam inexistentes. Em vista disso, compreende-se que algumas decisões tomadas pelo demandante durante a elaboração do modelo são necessárias para que a análise possa ser executada. Por outro lado, algumas limitações importantes também foram notadas, por vezes em parâmetros críticos, que podem reduzir a robustez da análise, conforme descrito no Quadro 13.

### 7.1.2 Avaliação econômica adicional: Análise de custo-minimização comparando migalastate com terapia de reposição enzimática

Uma análise adicional de custo-minimização foi apresentada pelo demandante comparando migalastate com as TRE (não incluídas no SUS). Essa análise parte do pressuposto que migalastate e TRE são equivalentes clinicamente. Os custos por paciente com ambos os tratamentos ao longo de 1 ano foram apresentados. Foram considerados os custos dos medicamentos (PMVG sem impostos) e da aplicação das TRE. Os cálculos foram refeitos para conferência, e resultados diferentes foram obtidos. Os resultados do demandante e da parecerista são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3. Resultados da análise de custo-minimização comparando migalastate com terapia de reposição enzimática em pacientes com Doença de Fabry.**

	Alfa-agalsidase 3,5 mg/frasco - embalagem com 1 frasco	Beta-agalsidase 35 mg/frasco - embalagem com 1 frasco	Migalastate 123 mg por cápsula - embalagem com 14 cápsulas
Peso médio do paciente (kg)	67,29	67,29	-
Frascos por dose ou capsula por dose	4,0	2,0	1
Aplicações por ano (TRE= frascos; Migalastate = cápsula)	26	26	182
Frascos por ano ou embalagem por ano	104	52	13
Preço por frasco ou preço por embalagem*	R\$ 3.949,16	R\$ 8.536,26	R\$ 31.593,29
Custo de aplicação	R\$ 44,69	R\$ 44,69	-
Custo total Demandante	<b><u>R\$ 416.501</u></b>	<b><u>R\$ 447.435</u></b>	R\$ 410.713
Custo total Recalculado	<b><u>R\$ 411.875</u></b>	<b><u>R\$ 445.047</u></b>	R\$ 410.713
Diferença vs migalastate Demandante	<b><u>R\$ 5.788</u></b>	<b><u>R\$ 36.722</u></b>	0
Diferença vs migalastate Recalculado	<b><u>R\$ 1.162</u></b>	<b><u>R\$ 34.335</u></b>	0

\*De acordo com o proponente, PMVG sem impostos (CMED 18/06/2020).

As diferenças entre os valores do demandante e os recalculados são devido a problemas de arredondamento no modelo em Excel do proponente (para aplicações por ano e frascos por ano os valores foram arredondados para migalastate, porém não o foram para TRE) e o demandante multiplicou o custo de aplicação pelo número de frascos em vez de pelo número de aplicações. Apesar de mais de um frasco ser utilizado por aplicação, os valores que compõe seu custo, cujos principais foram diária hospitalar (R\$ 12,47), difenidramina 50 mg/mL, (R\$ 14,66) e consulta de enfermagem (R\$ 6,30), são únicos por aplicação.

Além disso, estas análises foram reconduzidas considerando PMVG 18%. Os resultados são mostrados na Tabela 4. É possível observar que com a aplicação de imposto os resultados se tornam desfavoráveis para migalastate em comparação com as TRE, chegando a uma economia de mais de R\$ 70 mil reais por ano para alfa-agalsidase.

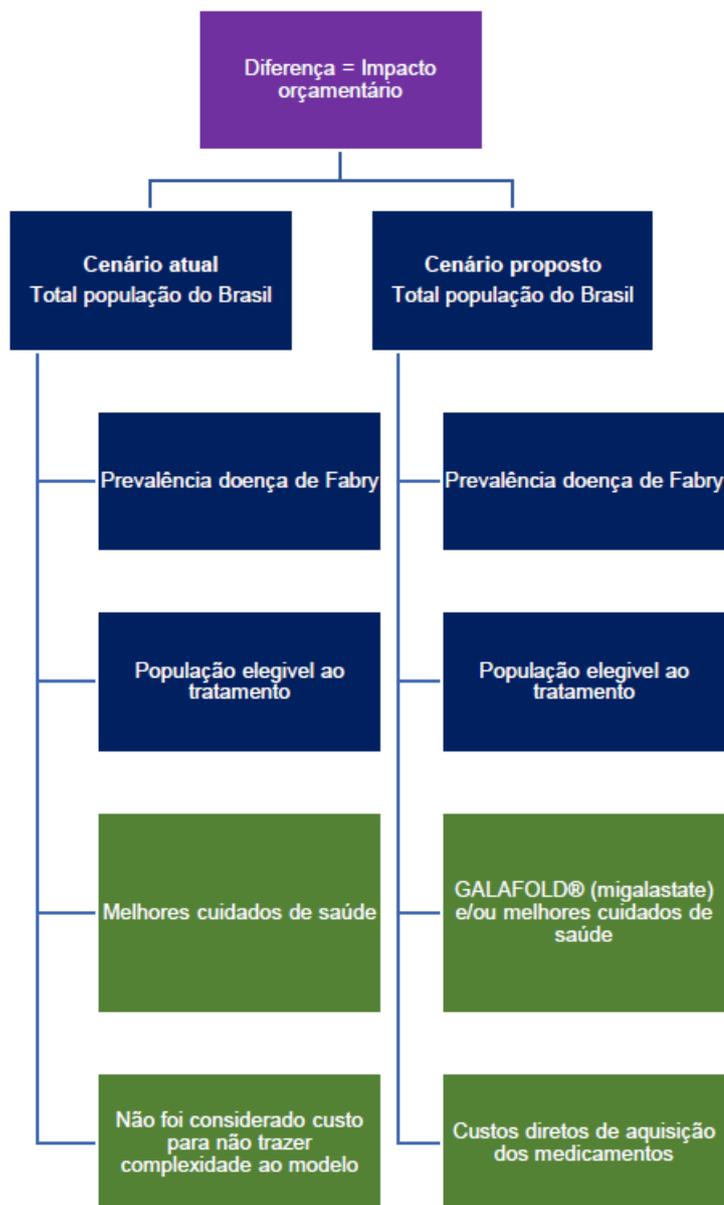
Tabela 4. Resultados da análise de custo-minimização comparando migalastate com terapia de reposição enzimática em pacientes com Doença de Fabry (PMVG 18%).

	Alfa-agalsidase 3,5 mg/frasco - embalagem com 1 frasco	Beta-agalsidase 35 mg/frasco - embalagem com 1 frasco	Migalastate 123 mg por cápsula - embalagem com 14 cápsulas
Peso médio do paciente (kg)	67,29	67,29	-
Frascos por dose ou capsula por dose	4,0	2,0	1
Aplicações por ano (TRE= frascos; Migalastate = cápsula)	26	26	182
Frascos por ano ou embalagem por ano	104	52	13
Preço por frasco ou preço por embalagem*	R\$ 4.729,26	R\$ 10.222,47	R\$ 43.541,66
Custo de aplicação	R\$ 44,69	R\$ 44,69	-
Custo total	R\$ 493.005	R\$ 532.730	R\$ 566.042
Diferença vs migalastate	<b>- R\$ 73.037</b>	<b>- R\$ 33.311</b>	0

\*De acordo com Tabela CMED 01/02/2021.

## 7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou a análise de impacto orçamentário comparando o cenário atual (melhores cuidados de saúde) com o cenário proposto (incorporação de migalastate). Apenas custos diretos de aquisição do medicamento foram considerados. A população elegível é composta por paciente com Doença de Fabry com mutações suscetíveis a migalastate, idade igual ou superior a 16 anos e taxa de filtração glomerular  $>30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A perspectiva adotada foi a do SUS. O esquema elaborado pelo demandante exemplificando o modelo de impacto orçamentário é mostrado abaixo.



**Figura 14.** Esquema apresentado pelo demandante exemplificando o modelo utilizado na análise de impacto orçamentário.  
Fonte: material do demandante (dossiê página 142).

O cálculo da população partiu do valor de 853 pacientes com DF conforme dados reportados do Dossiê da Conitec sobre TRE para DF de 2018 (27). Este dado é oriundo do Instituto Vidas Raras e relativo ao ano de 2017. Dessa forma, a partir desse número o proponente calculou a prevalência da DF para 2017 considerando a população brasileira de acordo com o IBGE, chegando ao valor de 0,0004124%. A este valor, foi aplicada a taxa de 35% referente aos pacientes com mutação suscetível a migalastate, citada como referência o estudo ATTRACT (16). No estudo ATTRACT, é mencionado que 35 a 50% dos pacientes apresentam mutação suscetível. Dessa forma, a parecerista julgou ser apropriado apresentar adicionalmente análise com o valor de 50%. Ao valor de pacientes com DF e mutação suscetível estimado para cada ano (2021 a 2025), foram descontadas as taxas referentes a pacientes com menos de 16 anos (22,02%), pacientes com TFG entre 15 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,1%) e pacientes com TFG <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,2%). As taxas de filtração glomerular são da população geral brasileira e não de pacientes com DF (28). A taxa de difusão de migalastate começou com 20% ao primeiro ano, chegando a 100% no ano 5, uma vez que migalastate seria a única opção de tratamento medicamentoso disponível para DF. Nas tabelas a seguir, são apresentados os resultados da análise de impacto orçamentário considerando PMVG sem impostos (Tabela 5) PMVG e 18% (Tabela 6).

**Tabela 5. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG sem impostos.**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2021</b>	239	R\$ 0	20%	\$ 19.714.213	R\$ 19.714.213
<b>2022</b>	241	R\$ 0	25%	R\$ 24.642.766	R\$ 24.642.766
<b>2023</b>	243	R\$ 0	50%	R\$ 50.106.958	R\$ 50.106.958
<b>2024</b>	244	R\$ 0	75%	R\$ 75.160.437	R\$ 75.160.437
<b>2025</b>	246	R\$ 0	100%	R\$ 101.035.341	R\$ 101.035.341
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 0</b>		<b>R\$ 270.659.715</b>	<b>R\$ 270.659.715</b>

O impacto orçamentário reportado neste documento e no dossiê enviado pelo proponente são ligeiramente diferentes por questões de arredondamento.

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador (melhores cuidados de saúde) = R\$ 0.

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção (migalastate) = R\$ 410.712,77.

**Tabela 6. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG 18%.**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2021</b>	239	R\$ 0	20%	R\$ 27.170.016	R\$ 27.170.016
<b>2022</b>	241	R\$ 0	25%	R\$ 33.962.520	R\$ 33.962.520
<b>2023</b>	243	R\$ 0	50%	R\$ 69.057.124	R\$ 69.057.124
<b>2024</b>	244	R\$ 0	75%	R\$ 103.585.686	R\$ 103.585.686
<b>2025</b>	246	R\$ 0	100%	R\$ 139.246.332	R\$ 139.246.332
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 0</b>		<b>R\$ 373.021.678</b>	<b>R\$ 373.021.678</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador (melhores cuidados de saúde) = R\$ 0.

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção (migalastate) = R\$ 566.042

Nas próximas duas tabelas são apresentados cenários alternativos de impacto orçamentário, considerando que 50% dos pacientes com DF apresentam mutação suscetível a migalastate, como sugerido na referência utilizada pelo proponente (16), com PMVG sem impostos na Tabela 7 e PPMVG 18% na Tabela 8.

**Tabela 7. Cenário alternativo de impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG sem impostos (elaboração própria).**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2021</b>	342	R\$ 0	20%	R\$ 27.928.468	R\$ 27.928.468
<b>2022</b>	344	R\$ 0	25%	R\$ 35.321.298	R\$ 35.321.298
<b>2023</b>	346	R\$ 0	50%	R\$ 71.053.309	R\$ 71.053.309
<b>2024</b>	349	R\$ 0	75%	R\$ 107.606.746	R\$ 107.606.746
<b>2025</b>	351	R\$ 0	100%	R\$ 144.160.182	R\$ 144.160.182
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 0</b>		<b>R\$ 386.070.003</b>	<b>R\$ 386.070.003</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador (melhores cuidados de saúde) = R\$ 0.

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção (migalastate) = R\$ 410.712,77.

**Tabela 8. Cenário alternativo de impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry, PMVG 18% (elaboração própria).**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	342	R\$ 0	20%	R\$ 38.717.273	R\$ 38.717.273
2022	344	R\$ 0	25%	R\$ 48.679.612	R\$ 48.679.612
2023	346	R\$ 0	50%	R\$ 97.925.266	R\$ 97.925.266
2024	349	R\$ 0	75%	R\$ 148.161.494	R\$ 148.161.494
2025	351	R\$ 0	100%	R\$ 198.680.742	R\$ 198.680.742
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 0</b>		<b>R\$ 532.164.386</b>	<b>R\$ 532.164.386</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador (melhores cuidados de saúde) = R\$ 0.

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção (migalastate) = R\$ 566.042

Desta forma, o impacto orçamentário com a incorporação de migalastate no SUS para pacientes do Doença de Fabry, como 16 anos ou mais, com mutação suscetível e TFG superior 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> é estimado entre R\$ 270.659.715 a R\$ 386.070.003 ao longo de 5 anos, considerando que 35% e 50% dos pacientes apresentam mutação suscetível, respectivamente, para PMVG sem impostos. Quando considerado PMVG 18%, os valores variam entre R\$ 386.070.003 e R\$ 532.164.386 ao longo de 5 anos. Estas análises incluem apenas os custos com a aquisição do medicamento e consideram que ao final de 5 anos todos os pacientes elegíveis estarão em uso de migalastate.

### 7.2.1 Análise de impacto orçamentário alternativa: migalastate comparado com terapia de reposição enzimática

O proponente apresentou uma análise de impacto orçamentário simulando um cenário onde as terapias de reposição enzimática alfa e beta-agalsidase estivessem disponíveis no SUS. Os mesmos critérios utilizados na análise de impacto orçamentário anterior foram utilizados para estimar a população elegível. Os custos utilizados na análise são aqueles oriundos da análise de custo-minimização. Como foram identificadas divergências nos resultados da análise de custo-minimização apresentada pelo proponente, os custos anuais dos tratamentos recalculados pela parecerista foram considerados. Na Tabela 9 são apresentados os resultados considerando PMVG sem impostos e PMVG 18%.

**Tabela 9. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry em análise alternativa que considera a disponibilidade de terapia de reposição enzimática no SUS.**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2021</b>	239	PMVG sem impostos R\$ 102.451.937	21%	PMVG sem impostos R\$ 101.514.779	PMVG sem impostos -R\$ 937.158
		PMVG 18% R\$ 122.634.920		PMVG 18% R\$ 125.234.058	PMVG 18% +R\$ 2.599.138
<b>2022</b>	241	PMVG sem impostos R\$ 103.308.859	27%	PMVG sem impostos R\$ 102.105.481	PMVG sem impostos -R\$ 1.203.378
		PMVG 18% R\$ 123.660.655		PMVG 18% R\$ 127.057.410	PMVG 18% +R\$ 3.396.755
<b>2023</b>	243	PMVG sem impostos R\$ 104.198.960	33%	PMVG sem impostos R\$ 102.696.183	PMVG sem impostos -R\$ 1.469.598
		PMVG 18% R\$ 124.686.390		PMVG 18% R\$ 128.880.763	PMVG 18% +R\$ 4.194.373
<b>2024</b>	244	PMVG sem impostos R\$ 104.577.656	39%	PMVG sem impostos R\$ 102.858.424	PMVG sem impostos -R\$ 1.719.232
		PMVG 18% R\$ 125.179.395		PMVG 18% R\$ 130.191.248	PMVG 18% +R\$ 5.011.853
<b>2025</b>	246	PMVG sem impostos R\$ 105.434.578	46%	PMVG sem impostos R\$ 103.378.134	PMVG sem impostos -R\$ 2.056.444
		PMVG 18% R\$ 126.205.130		PMVG 18% R\$ 132.227.298	PMVG 18% +R\$ 6.022.168
<b>Total em 5 anos</b>		<b>PMVG sem impostos R\$ 519.938.811</b>		<b>PMVG sem impostos R\$ 512.378.134</b>	<b>PMVG sem impostos -R\$ 7.385.810</b>
		<b>PMVG 18% R\$ 622.366.490</b>		<b>PMVG 18% R\$ 643.590.776</b>	<b>PMVG 18% +R\$ 21.224.286</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador (no cenário base, a distribuição entre alfa e beta-agalsidade é de 49% e 51%; no cenário proposto, a distribuição entre as duas TRE é de 50%) = R\$ 411.875 e R\$ 445.047 para PMVG sem impostos; R\$ 493.005 e R\$ 532.730 para PMVG 18%.

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção (migalastate) = R\$ 410.713 para PMVG sem impostos e R\$ 566.042 para PMVG 18%.

A seguir é apresentado um cenário alternativo de impacto orçamentário, considerando que 50% dos pacientes com DF apresentam mutação suscetível a migalastate, como sugerido na referência utilizada pelo proponente (16).

**Tabela 10. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de migalastate para tratamento da Doença de Fabry em análise alternativa que considera a disponibilidade de terapia de reposição enzimática no SUS e que 50% dos pacientes apresentam mutação suscetível (elaboração própria).**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2021</b>	342	PMVG sem impostos R\$ 146.647.110	21%	PMVG sem impostos R\$ 145.259.001	PMVG sem impostos -R\$ 1.388.110
		PMVG 18% R\$ 175.536.545		PMVG 18% 179.219.678	PMVG 18% +R\$ 3.683.133
<b>2022</b>	344	PMVG sem impostos R\$ 147.504.696	27%	PMVG sem impostos R\$ 145.690.734	PMVG sem impostos -R\$ 1.813.961
		PMVG 18% R\$ 176.563.074		PMVG 18% R\$ 181.303.723	PMVG 18% +R\$ 4.740.649
<b>2023</b>	346	PMVG sem impostos R\$ 148.362.281	33%	PMVG sem impostos R\$ 146.221.039	PMVG sem impostos -R\$ 2.141.242
		PMVG 18% R\$ 177.589.604		PMVG 18% R\$ 183.523.619	PMVG 18% +R\$ 5.934.016
<b>2024</b>	349	PMVG sem impostos R\$ 149.648.659	39%	PMVG sem impostos R\$ 147.119.134	PMVG sem impostos -R\$ 2.484.320
		PMVG 18% R\$ 179.129.298		PMVG 18% R\$ 186.284.754	PMVG 18% +R\$ 7.155.356
<b>2025</b>	351	PMVG sem impostos R\$ 150.506.245	46%	PMVG Sem impostos R\$ 147.164.339	PMVG sem impostos -R\$ 2.982.026
		PMVG 18% R\$ 180.155.927		PMVG 18% R\$ 188.602.047	PMVG 18% +R\$ 8.446.120
<b>Total em 5 anos</b>		<b>PMVG sem impostos R\$ 742.668.991</b>		<b>PMVG sem impostos R\$ 731.859.333</b>	<b>PMVG sem impostos -R\$ 10.809.658</b>
		<b>PMVG 18% R\$ 888.974.547</b>		<b>PMVG 18% R\$ 918.933.822</b>	<b>PMVG 18% +R\$ 29.959.275</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador (no cenário base, a distribuição entre alfa e beta-agalsidade é de 49% e 51%; no cenário proposto, a distribuição entre as duas TRE é de 50%) = R\$ 411.875 e R\$ 445.047 para PMVG sem impostos; R\$ 493.005 e R\$ 532.730 para PMVG 18%.

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção (migalastate) = R\$ 410.713 para PMVG sem impostos e R\$ 566.042 para PMVG 18%.

Desta forma, o impacto orçamentário com a incorporação de migalastate no SUS para pacientes do Doença de Fabry, com 16 anos ou mais, com mutação suscetível e TFG superior 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em um cenário hipotético em que as TRE já estariam disponíveis no SUS e que todos os pacientes estariam atualmente em tratamento com TRE é estimado em uma economia de R\$ 7.534.033 a R\$ 10.753.758 ao longo de 5 anos, considerando que 35% e 50% dos pacientes apresentam mutação suscetível, respectivamente, para PMVG sem impostos. Por outro lado, para PMVG 18%,

é estimada oneração ao sistema de saúde entre R\$ 21.224.286 e R\$ 29.959.275 ao longo de 5 anos, considerando que 35% e 50% dos pacientes apresentam mutação suscetível, respectivamente. Estas análises incluem apenas os custos com a aquisição dos medicamentos e aplicação (no caso das TRE) e consideram que ao final de 5 anos 46% dos pacientes elegíveis estarão em uso de migalastate.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

De acordo com documento publicado em 22 de fevereiro de 2017, o NICE recomendou migalastate para tratamento de pessoas com Doença de Fabry com mais de 16 anos e mutação suscetível somente se o migalastate for oferecido com o desconto combinado no esquema de acesso ao paciente (*patient access scheme*) e somente para casos em que a terapia de reposição enzimática pudesse ser oferecida. O comitê descreveu que há importantes limitações e incertezas na evidência apresentada sobre migalastate, e que TRE (alfa-agalsidase e beta-agalsidase) não foram até então avaliadas pelo NICE para tratamento da Doença de Fabry. Mais pesquisas, especialmente sobre benefícios em longo prazo, são incentivadas tanto para migalastate quanto para TRE (29).

### *Scottish Medicines Consortium (SMC)*

Em documento publicado em 07 de outubro de 2016, o SMC recomendou migalastate para pacientes com Doença de Fabry a partir dos 16 anos e com mutação suscetível. Em homens com doença clássica (atividade enzimática em leucócitos <1%) o tratamento deve ser iniciado no diagnóstico; em mulheres e em homens com doença tardia com níveis mais elevados de atividade enzimática em leucócitos, o tratamento deve ser iniciado quando os pacientes experienciarem dor incontrolável, evidência de doença renal, cardíaca ou neurovascular ou sintomas gastrointestinais que reduzam significativamente a qualidade de vida. A recomendação da SMC leva em consideração os benefícios do esquema de acesso ao paciente (*patient access scheme*) que melhoram a custo-efetividade do migalastate (30).

### *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)*

Em documento publicado em 22 de janeiro de 2018, a INFARMED recomendou migalastate para pacientes com Doença de Fabry a partir dos 16 anos e com mutação suscetível. Foi apresentado que migalastate demonstrou equivalência terapêutica face aos comparadores selecionados, alfa-agalsidase e beta-agalsidase, e que o tratamento com migalastate possui custos inferiores aos comparadores (31).

### *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

De acordo com documento publicado em 26 de janeiro de 2018, a agência canadense recomendou migalastate para o tratamento de adultos com diagnóstico de Doença de Fabry e que apresentam mutação suscetível, somente para casos em que a terapia de reposição enzimática fosse oferecida e informa que migalastate não pode ser usado concomitantemente com TRE. Os mesmos critérios utilizados para o reembolso de TRE devem ser aplicados ao migalastate, os pacientes devem estar sob cuidados de médico especialista no tratamento da Doença de Fabry e os custos com do tratamento com migalastate devem ser menores do que os custos do tratamento com a TRE menos cara (32).

*The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*

Em 2018, migalastate passou a ser incluído no *Life Saving Drugs Program* da Austrália, programa específico para pacientes com doenças raras e potencialmente fatais (33). A agência da Nova Zelândia está em processo de avaliação do migalastate para Doença de Fabry (34).

## 9. 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 localizar medicamentos potenciais para pessoas com Doença de Fabry.

Utilizou-se o termo “*fabry disease*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status ( Indication ( Fabry disease ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical ) )*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se os seguintes medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: lucerastat, pegunigalsidase alfa e venglustat (Quadro 14).

**Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com Doença de Fabry.**

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para Doença de Fabry
<b>Lucerastat</b>	Inibidor da glicosilceramida sintase	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
<b>Pegunigalsidase alfa</b>	Estimulador de alfa-galactosidase	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
<b>Venglustat</b>	Inibidor de glicosilceramida sintase	Oral	Fase 2 <sup>b</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro

Fontes: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 20/03/2021.**

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

<sup>a</sup> Ativo, não recrutando

<sup>b</sup> Recrutando

<sup>c</sup> Concluído

O lucerastat é um inibidor da glicosilceramida sintase que está em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento da Doença de Fabry. O medicamento é um análogo do migalastate e está sendo testado para a indicação clínica em dois estudos de fase 3, o NCT03425539 e o NCT03737214. Eles estão testando, respectivamente: a eficácia e segurança, e a segurança e tolerabilidade do lucerastat em monoterapia em pacientes a partir dos 18 anos de idade (35,36).

A pegunigalsidase alfa é uma alfa-galactosidase recombinante. A eficácia e segurança dessa candidata à terapia de reposição enzimática está sendo testada em pacientes a partir de 18 anos de idade em estudos clínicos de fase 3 (37-39). O desenvolvedor do medicamento solicitou seu registro no FDA pela via de aprovação acelerada. Foram incluídos, na

solicitação, resultados de estudo de fase 1/2 NCT01678898 e do estudo de extensão a ele relacionado, além de resultados preliminares advindos do estudo de fase 3 NCT03018730 e dados de segurança de estudos clínicos em andamento (40,41).

O venglustat é um inibidor da glicosilceramida sintase, que está sendo desenvolvido para terapia baseada em redução de substrato na Doença de Fabry (42). Sua ação relaciona-se à diminuição do acúmulo de glicoesfingolipídeos, especialmente globotriaosilceramida (GL3). Há estudos de fase 2 concluídos (NCT02228460, NCT02489344), que avaliaram a segurança, a farmacodinâmica e a eficácia (de forma exploratória) do venglustat em pacientes a partir de 18 anos de idade. O tempo de seguimento dos participantes dos estudos foi de 31 meses, sendo os 30 meses em que fora administrado o medicamento (15mg/dia), mais um mês de seguimento pós-tratamento (43, 44). A companhia farmacêutica desenvolvedora do medicamento tem a expectativa de iniciar a fase 3 clínica para a doença em 2021 (45).

Com relação a patentes de produto relacionadas ao migalastate, não foram localizados depósitos ou pedidos de patente no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) (46).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências de qualidade mais elevada sobre migalastate para tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos são os ensaios clínicos randomizados FACETS (duplo-cego, comparado com placebo) e ATTRACT (aberto, comparado com terapias de reposição enzimática). No estudo comparado com placebo, foram observados benefícios em relação a diarreia (questionário sobre sintomas), GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada e níveis de Lyso-GB3 plasmático. Para outros desfechos, não foi observada diferença entre migalastate e placebo durante os seis meses de estudo comparativo. Melhoras na qualidade de vida, indigestão e função cardíaca em relação ao valor basal foram observadas em 24 meses, porém, nesta etapa o estudo não era comparativo. No estudo comparado com as terapias de reposição enzimática, o critério de comparabilidade adotado (análise tradicional de não-inferioridade não pode ser realizada) foi atingido, sugerindo comparabilidade para o desfecho primário de taxa de filtração glomerular. Como desfechos clínicos definitivos podem levar um longo período para ocorrer, como morte, complicações cardíacas, cerebrovasculares e renais, os estudos não capturaram potenciais benefícios da tecnologia nestes casos. Em ambos os estudos não ocorreram mortes. Na comparação com terapias de reposição enzimática, 10/34 (29%) e 8/18 (44%), dos pacientes nos grupos migalastate e TRE, respectivamente, desenvolveram complicações clínicas ( $p=0,36$ ). Contudo, devido ao baixo número amostral e ausência de definição *a priori* de critério para comparabilidade para este desfecho, o resultado deve ser interpretado com cautela. A segurança do migalastate se mostrou apropriada, com relato de poucos eventos adversos sérios nos grupos migalastate e comparadores e que não foram julgados relacionados ao tratamento.

O modelo utilizado no estudo de custo-efetividade foi baseado em um estudo internacional previamente publicado que representou a Doença de Fabry em 11 estados de saúde. Dada a complexidade da Doença de Fabry e escassez de dados devido a sua raridade, é esperado que pressupostos tenham de adotados para capturar a história natural da doença. Em vista disso, compreende-se que algumas decisões tomadas pelo demandante durante a elaboração do modelo foram necessárias para que a análise pudesse ser executada. Por outro lado, algumas limitações importantes foram notadas, por vezes em parâmetros críticos, que podem ter impactado a robustez da análise. Parte das limitações foram exploradas, como idade inicial da coorte e *hazard ratio* para conversão da eficácia de terapia de reposição enzimática para migalastate. O modelo do proponente sem alterações resultou em 6,03 anos de vida salvos e 0,78 ano de vida ajustado pela qualidade comparado com cuidado padrão (melhores cuidados de saúde), a um custo incremental de R\$ 7.606.587, o que equivale a R\$ 1.261.274 por ano de vida salvo e R\$ 9.700.721 por ano de vida ajustado pela qualidade. Um dos cenários alternativos sugeridos, considerando idade inicial de tratamento como 48 anos e equivalência clínica entre migalastate e TRE (HR 1,00), resultou em 2,22 anos de vida de salvos e 0,90 ano de vida ajustado pela qualidade com uso de migalastate, a um custo adicional de R\$ 5.587.476, o que equivale a R\$ 2.519.168 por ano de vida salvo e R\$ 6.223.166 por ano de vida ajustado pela qualidade. Quando considerado PMVG 18%, as relações de custo-efetividade se apresentaram mais desfavoráveis: R\$ 1.740.356 por ano de vida e R\$ 13.385.441 por QALY para o cenário

base do proponente e R\$ 3.478.103 por ano de vida e R\$ 8.592.047 por QALY para o cenário alternativo mencionado. Quando considerados idade inicial de 16 anos e HR de 1,00 entre migalastate e TRE, o RCEI por QALY atingiu R\$ 23.170.998. Em análise alternativa de custo-minimização avaliando migalastate em um cenário hipotético onde as TRE estariam disponíveis no SUS, foi observada uma economia de acordo com os resultados do proponente, em que PMVG sem impostos foi utilizado (economia de R\$ 1.162 para migalastate versus alfa-agalsidase e de R\$ 34.335 versus beta-agalsidase). Contudo, em análise adicional conduzida pela parecerista com PMVG 18%, foi observado impacto financeiro com migalastate (incremento de R\$ 73.037 para migalastate versus alfa-agalsidase e de R\$ 33.311 versus beta-agalsidase).

A análise de impacto orçamentário incluiu pacientes com Doença de Fabry com no mínimo 16 anos de idade, mutação suscetível e taxa de filtração glomerular acima de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o que resultou em aproximadamente 240 pacientes ao ano quando a taxa de mutação suscetível foi considerada como 35%, e 345 pacientes ao ano, quando a taxa de mutação suscetível foi considerada como 50%. Com uma taxa de difusão do migalastate começando com 20% e atingindo 100% no quinto ano, o impacto orçamentário acumulado foi estimado em cerca de R\$ 270 milhões para o primeiro caso e R\$ 386 milhões para o segundo ao longo de 5 anos, considerando PMVG sem impostos. Quando utilizado PMVG 18%, os valores foram de R\$ 373 milhões e R\$ 532 milhões. Em análise alternativa avaliando migalastate em um cenário hipotético em que haveria TRE no SUS, houve economia quando considerado PMVG sem impostos (R\$ 7,4 milhões a R\$10,8 milhões ao longo de 5 anos) e incremento no orçamento quando considerado PMVG 18% (R\$ 21,2 milhões a R\$ 29,9 milhões ao longo de 5 anos).

## 11.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 96ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de migalastate para tratamento de Doença de Fabry em pacientes com mutação suscetível a partir de 16 anos de idade. Considerou-se que a evidência clínica sobre o migalastate mostra benefícios clínicos limitados e que as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário são bastante elevados.

## 12.REFERÊNCIAS

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(30).
2. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2014;344(1–2):5–19.
3. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj [Internet].* 2020;1864(1):129437.
4. Yuasa T, Takenaka T, Higuchi K, Uchiyama N, Horizoe Y, Cyaen H, et al. Fabry disease. *J Echocardiogr.* 2017;15:151–7.
5. 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.* 2018;123:416–27.
6. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. Characteristics of fabry disease patients in Brazil: a patient registry analysis. In: *Value in Health [Internet]. Elsevier; 2020. p. S336.*
7. Van Der Veen SJ, Hollak CEM, Kuilenburg ABP van, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(5):908–21.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n 574/2020. Alfacalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília, DF; 2020.
9. Multicare Pharmaceuticas Ltda. Galafold. Bula profissional. 2020.
10. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat : A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543–54.
11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 (updated March 2011) [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>*
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020) [Internet]. Cochrane; 2020. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)*
13. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545–55.
14. 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.* 2018;13(1):1–7.
15. 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 [Internet].* 2019;21(9):1987–97.
16. 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.
17. 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 [Internet].* 2020;24(2):157–66.
18. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto 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 [Internet].* 2020;131(1–2):219–28.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília. 2014.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF. 2014. 132 p.
21. Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(29):1–9.
22. 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 Reports* [Internet]. 2018;14:31–5.
23. Currie CJ, Berni ER, Berni TR, Jenkins-jones S, Sinsakul M, Jeremutis L, et al. Major adverse cardiovascular events in people with chronic kidney disease in relation to disease severity and diabetes status. *PLoS One.* 2019;1–17.
24. 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* [Internet]. 2019;127(1):86–94.
25. Ramaswami U, Beck M, Hughes D, Kampmann C, Botha J, Pintos-morell G, et al. Cardio- Renal Outcomes With Long-Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy : A 10- Year Fabry Outcome Survey ( FOS ) Analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3705–15.
26. Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype , disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease : results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41:141–9.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação no 384/2018. Alfacalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Brasília, DF. 2018.
28. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK de, Almeida W da S de, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira , segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22(Suppl 2):1–13.
29. NICE. Migalastat for treating Fabry disease. Highly specialised technologies guidance [HST4]. 2017.
30. SMC. Migalastat, 123mg hard capsules (Galafold®) SMC No. (1196/16). 2016.
31. INFARMED. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar. DCI - migalastate. 2017.
32. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. MIGALASTAT (GALAFOLD — Amicus Therapeutics). 2018.
33. PBS. Migalastat (Galafold) included on the Life Saving Drugs Program (LSDP) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/news/2018/11/migalastat-galafold-lsdp>
34. PHARMAC. Migalastat [Internet]. 2021. Available from: <https://connect.pharmac.govt.nz/appracker/s/application-public/a102P000008pu0n/p000444>.
35. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. A multi-center, open-label, uncontrolled, single-arm, extension study to determine the long-term safety and tolerability of oral lucerastat in adult subjects with Fabry disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 18 de março de 2021]. Report No.: NCT03737214. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737214>.
36. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to determine the efficacy and safety of lucerastat oral monotherapy in adult subjects with Fabry disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 18 de março de 2021]. Report No.: NCT03425539. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425539>.
37. Protalix. Open label extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa (prx-102) in patients with Fabry disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 nov [citado 17 de março de 2021]. Report No.: NCT03566017. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566017>.

38. Protalix. open label extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of 2 mg/kg pegunigalsidase alfa (prx-102) administered by intravenous infusion every 4 weeks in adult patients with Fabry disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 set [citado 17 de março de 2021]. Report No.: NCT03614234. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03614234>.
39. Protalix. An open label study of the safety and efficacy of PRX 102 in patients with Fabry disease currently treated with Replagal® (agalsidase alfa) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 jan [citado 17 de março de 2021]. Report No.: NCT03018730. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03018730>.
40. NEWS DETAILS [Internet]. [citado 18 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.chiesiusa.com/news-details.php?guid=protalix-biotherapeutics-and-chiesi-global-rare-diseases-announce-extension-of-pdufa-date-for-pegunigalsidase-alfa-for-the-proposed-treatment-of-fabry-disease/>.
41. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>.
42. Germain DP, Wilcox W, Deegan P, Liu K, Hailman E, Ortiz A, et al. MO035 Historical control analysis demonstrates superior reduction of plasma globotriaosylceramide by venglustat compared with placebo or agalsidase beta in classic fabry disease patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 1o de junho de 2020;35(Supplement\_3):gfaa140.MO035.
43. Genzyme, a Sanofi Company. A phase 2 study to evaluate the safety, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and exploratory efficacy of GZ/SAR402671 in enzyme replacement therapy (ERT) treatment-naïve adult male patients diagnosed with Fabry disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 nov [citado 16 de março de 2021]. Report No.: NCT02228460. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228460>.
44. Genzyme, a Sanofi Company. An open-label, multicenter, multinational extension study of the long-term safety, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of GZ/SAR402671 in adult male patients diagnosed with Fabry disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 nov [citado 16 de março de 2021]. Report No.: NCT02489344. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489344>.
45. Sanofi: Press Releases, Tuesday, June 23, 2020 [Internet]. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-06-23-07-00-00>. [citado 17 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-06-23-07-00-00-2051688>.
46. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>.



## 13 ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
<b>Pubmed</b>	((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (Anderson-Fabry disease) OR (Fabry's disease) OR (GLA deficiency) OR (Fabry disease [MeSH Terms]) OR (Anderson fabry disease [MeSH Terms])) AND (migalastat OR galafold) AND (humans [MeSH Terms])	63
<b>EMBASE</b>	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency)) AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'open study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	123
<b>Cochrane</b>	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	47
<b>LILACS</b>	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	0
<b>CRD York</b>	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	2

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
<b>Pubmed</b>	("Fabry disease"[MeSH Terms] OR "Fabry disease"[Title/Abstract] OR "Fabry's disease"[Title/Abstract] OR "Anderson Fabry Disease"[Title/Abstract] OR "Diffuse Angiokeratoma" [Title/Abstract] OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[Title/Abstract] OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency"[Title/Abstract] OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum"[Title/Abstract] OR "alpha Galactosidase A Deficiency"[Title/Abstract] OR "GLA deficiency"[Title/Abstract]) AND ("migalastat"[Title/Abstract] OR "migalastat"[Supplementary Concept] OR "galafold"[Title/Abstract])	106
<b>EMBASE</b>	('Fabry disease'/exp/mj OR 'Fabry disease':ab,ti OR 'Fabrys disease':ab,ti OR 'Diffuse Angiokeratoma':ab,ti OR 'Hereditary Dystopic Lipidosis':ab,ti OR 'Ceramide Trihexosidase Deficiency':ab,ti OR 'Angiokeratoma Corporis Diffusum':ab,ti OR 'alpha-Galactosidase A Deficiency':ab,ti OR 'Anderson Fabry Disease':ab,ti OR 'GLA deficiency':ab,ti) AND ('migalastat'/exp/mj OR 'migalastat':ab,ti OR 'galafold':ab,ti)	177
<b>Cochrane</b>	("Fabry disease" OR "Fabry's disease" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Anderson Fabry Disease" OR "GLA deficiency") AND ("migalastat" OR "galafold")	50
<b>LILACS</b>	("Fabry disease" OR "Fabry's disease" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Anderson Fabry Disease" OR "GLA deficiency") AND ("migalastat" OR "galafold")	0
<b>CRD York</b>	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	2

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

