

MIGLUSTATE PARA MANIFESTAÇÕES
NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE
NIEMANN-PICK TIPO C (NPC)

Relatório nº 465
Junho/ 2019



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

MIGLUSTATE PARA MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C (NPC)

Brasília – DF
2019



2017 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	23
FIGURA 2. ÁRVORE DE DECISÃO DA ESCOLHA DO TRATAMENTO DE ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS POR NPC.	49
FIGURA 3. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ADIÇÃO DO MIGLUSTATE NO TRATAMENTO DE ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DE NPC.	51
FIGURA 4. SUMARIZAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DO ECR INCLUÍDO, POR DOMÍNIO DA FERRAMENTA DA COCHRANE.	61
FIGURA 5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE CUSTOS COM MEDICAMENTO E EXAMES DIAGNÓSTICOS (2020-2024).	68
FIGURA 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO MIGLUSTATE E DO EXAME DIAGNÓSTICO COM ACESSO VARIÁVEL (2020-2024).	69
FIGURA 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO MIGLUSTATE COM POPULAÇÃO ELEGÍVEL SEGUNDO DADOS DA INTERFARMA (2020-2024).	69
FIGURA 1. DISTRIBUIÇÃO DAS OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – CONSULTA PÚBLICA Nº [25/2019].	79
FIGURA 2. DISTRIBUIÇÃO DAS OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR SEGUNDO CONTRIBUIÇÕES EM FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO - CP Nº [25/2019].	86

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. POSOLOGIA EM BULA PARA NPC CONFORME ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPÓREA.	15
QUADRO 2. VALOR UNITÁRIO DA CÁPSULA DE MIGLUSTATE 100 MG, DE ACORDO COM AS BASES SIASG E CMED.	19
QUADRO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA, COM JUSTIFICATIVA INDIVIDUAL.	21
QUADRO 4: EIXOS NORTEADORES PARA A ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA DE ACORDO COM ACRÔNIMO PICOS (EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MIGLUSTATE PARA NPC).	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MIGLUSTATE PARA O TRATAMENTO DA FORMA NEUROLÓGICA DE NPC.	36
TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MIGLUSTATE.	38
TABELA 3. DESFECHOS DE EFICÁCIA DO MIGLUSTATE NO TRATAMENTO DE NPC (PARTE I).	39
TABELA 4. DESFECHOS DE EFICÁCIA DO MIGLUSTATE NO TRATAMENTO DE NPC (PARTE II).	43
TABELA 5. DESFECHOS DE SEGURANÇA DO MIGLUSTATE PARA O TRATAMENTO DE NPC.	47
TABELA 6: RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA O MIGLUSTATE ASSOCIADO AOS CUIDADOS PALIATIVOS VERSUS CUIDADOS PALIATIVOS.	51
TABELA 7. NÚMERO DE CASOS E CASOS NOVOS DA DOENÇA DE NPC (2020-2024).	53



TABELA 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DOS CUSTOS DE EXAME PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (2020-2024).	56
TABELA 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM BASE NOS CUSTOS DO MIGLUSTATE (2020-2024).	57
TABELA 10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE CUSTOS COM MEDICAMENTO E EXAMES DIAGNÓSTICOS (2020-2024).	57
TABELA 11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO MIGLUSTATE COM ACESSO VARIÁVEL (2020-2024).	59
TABELA 12. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO MIGLUSTATE E DO EXAME DIAGNÓSTICO COM ACESSO VARIÁVEL (2020-2024).	59
TABELA 13. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM POPULAÇÃO ELEGÍVEL EM RELATÓRIO INTERFARMA (2020-2024).	60
TABELA 14. SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (<i>SUMMARY OF FINDINGS</i> (SOF) DO <i>SOFTWARE GRADE PRO</i>).	62
TABELA 15. SUMARIZAÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA TOMADA DE DECISÃO.	66



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE QUADROS.....	2
LISTA DE TABELAS.....	2
1. CONTEXTO	6
2. RESUMO EXECUTIVO	8
3. A DOENÇA.....	12
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	12
Doença de Niemann-Pick	12
Doença de Niemann-Pick C (NPC)	12
3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO	14
4. A TECNOLOGIA	14
4.2. FICHA TÉCNICA.....	14
4.3. PREÇO DO MEDICAMENTO DISPONÍVEL NO BRASIL	18
5. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
5.1. MIGLUSTATE PARA O TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK C 19	
5.1.1. Estratégias de busca	19
5.1.2. Elegibilidade	20
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	24
6.1. MIGLUSTATE PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK C	24
6.1.1. PERGUNTA	24
6.1.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	25
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	49
7.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (ACE).....	49
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	52
8.1. CENÁRIO 1: CUSTOS COM MIGLUSTATE E EXAMES DIAGNÓSTICOS COM ACESSO DE 100%	56
8.2. CENÁRIO 2: CUSTOS COM MIGLUSTATE E EXAME DIAGNÓSTICO COM ACESSO VARIÁVEL	58
8.3. CENÁRIO 3	60
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	60
10. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	70
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	76



13.	CONSULTA PÚBLICA.....	77
13.1.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE O DOCUMENTO	77
13.2.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	92
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL	93
15.	DECISÃO.....	94
16.	REFERÊNCIAS	95



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Miglustate (Zavesca®)

Indicação: Tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C

Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

Contexto: A doença de Niemann-Pick C é uma doença genética rara causada por mutações nos genes NPC 1 e NPC 2. A apresentação clínica é heterogênea e envolve sintomas neurológicos (alteração de movimentos oculares, cognição, prejuízos no desenvolvimento neurológico, alterações de manipulação, linguagem, deambulação e deglutição, crises convulsivas), sistêmicos/viscerais (hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia) e psiquiátricos. Não existe cura para a doença até o momento. O tratamento é baseado em cuidados paliativos, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, reduzir incapacidade e diminuir a progressão da doença. Atualmente, o miglustate é a única terapia modificadora da doença aprovada para uso no tratamento de manifestações neurológicas da NPC.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do miglustate via oral para o tratamento da doença de Niemann-Pick C?

Evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase. Foram localizados 525 estudos, sendo doze incluídos neste PTC. Os estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento de manifestações neurológicas da Doença de Niemann-Pick Tipo C mostraram que a intervenção não resultou em ganhos significativos na sobrevida, bem como diferenças em deambulação, deglutição e cognição em relação aos controles (12 meses). Movimentos oculares apresentaram diferença significativa apenas quando se excluiu o grupo de pacientes em uso de benzodiazepínicos, classe de medicamentos que poderia interferir nos parâmetros oculares avaliados. Estudos de extensão que incluíram apenas pacientes adultos e pediátricos mostraram que houve tendência à estabilização da maioria dos parâmetros. Em um estudo em que se avaliou a eficácia do miglustate em 24 meses, observou-se que, daqueles que completaram os 24 meses de tratamento, houve melhora da função cognitiva nos primeiros 12 meses, com posterior declínio, retornando a escores próximos dos basais. Os resultados foram controversos quanto ao status de episódios convulsivos: em dois estudos, que incluíram pacientes com as mesmas formas de doença, encontrou-se, em um deles, que houve estabilização em dois terços da amostra,



enquanto em outro, cerca de 21% apresentou piora dos episódios convulsivos, com novas crises e cataplexia. Quanto à segurança do medicamento, os eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais (diarreia, flatulência e desconforto abdominal), perda de peso (sem prejuízo no crescimento na amostra pediátrica) e tremores. Outros eventos menos frequentemente relatados, foram trombocitopenia, fadiga, cefaleia, alterações comportamentais, surtos psiquiátricos e novas convulsões. A qualidade metodológica do conjunto da evidência científica advinda desses estudos é baixa, visto que o único ensaio clínico incluído neste PTC teve qualidade metodológica incerta, já que deixou de mencionar aspectos importantes para avaliação de sua robustez metodológica. Os demais estudos tiveram alto risco de viés.

Análise de Custo Efetividade (ACE): A ACE foi conduzida sob a perspectiva do SUS e o horizonte temporal considerado foi de 12 meses. Os parâmetros de efetividade foram baseados no aumento de 2 pontos em escala de função cognitiva (MEEM) obtidos em ensaio clínico randomizado. Os custos de procedimentos fornecidos pelo SUS para os cuidados paliativos foram obtidos da tabela SIGTAP e incluíram a passagem de gastrostomia e acompanhamento fonoaudiológico e fisioterápico. Os custos dos medicamentos foram obtidos do painel de preços de saúde e incluíram anticonvulsivantes e miglustate. A inclusão do miglustate ao tratamento atualmente oferecido (cuidados paliativos) resultou em razão de custo-efetividade incremental de R\$459.120,00.

Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO): A AIO foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde em horizonte temporal de 5 anos (2020-2024). Foi considerado tratamento contínuo, com consumo de 180 cápsulas/paciente/mês (total de 2160 cápsulas/ ano). Considerando que o diagnóstico da doença é tardio e, muitas vezes, realizado somente quando as alterações neurológicas já estão instaladas, considerou-se que 100% dos pacientes portadores da doença de Niemann-Pick C deveriam receber o tratamento. Foram realizadas três simulações: (1) O acesso ao tratamento abrangeria todos os pacientes portadores da condição (100%); (2) O acesso ao medicamento ao longo dos cinco anos ocorreria de modo gradual (50%-60%-70%-80%-90%); e (3) População elegível baseada em estimativas da Interfarma (100 pacientes elegíveis no país). Na simulação 1, o custo em 5 anos seria de R\$ 1.781.458.228,70. Já na simulação 2, o impacto orçamentário de 2020 a 2024 seria de R\$ 1.393.210.574,12 e na simulação 3, de R\$172.681.200.



Experiência Internacional: Foram consultados diferentes sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, em busca de avaliações para a incorporação do miglustate. Apenas a agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, avaliou este medicamento e, diante da insuficiência de dados que comprovassem a efetividade clínica e a razão de custo-efetividade incremental, apresentou recomendação negativa à incorporação do miglustate. Outras agências como *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health – CADTH*, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU*; *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud e Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)* não avaliaram esta tecnologia até o momento.

Considerações finais: As evidências disponíveis não são conclusivas quanto aos ganhos clinicamente relevantes para o paciente com alterações neurológicas decorrentes da Doença de Niemann-Pick Tipo C. De acordo com a melhor evidência disponível, para um desfecho clinicamente pouco importante (movimento sacádico ocular), o subgrupo que mais se beneficia do tratamento é aquele que não faz uso de benzodiazepínicos. Os desfechos de estabilidade e melhora são descritivos, sem grupo comparador atrelado e não refletem significância estatística. A definição de melhora e estabilidade é subjetiva do ponto de vista da significância clínica dos desfechos avaliados. A qualidade global da evidência para todos os desfechos apresentados foi muito baixa.

Recomendação preliminar da CONITEC: Considerando a escassez de estudos com boa qualidade metodológica e baixa qualidade da evidência, os membros da CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 03 de abril de 2019, recomendaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C.

Consulta Pública: Foram recebidas 921 contribuições de pessoa física e 3 de pessoa jurídica, sendo que, a maioria (92%) discordou da recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C. A indústria fabricante do medicamento realizou 4 cenários de impacto orçamentário com base nos dados de prevalência (a); nos dados da Interfarma para doentes com NPC (b); na população ajustada (c); e baseado na população com referência nos dados da Interfarma. No primeiro



cenário o acesso a 100% dos pacientes resultaria em um impacto orçamentário (AIO) em 5 anos de R\$ 839.176.344,30 e o acesso progressivo de 10% ao ano, iniciando por 50%, acumulado de 50 anos foi de R\$590.534.879,08. Para o segundo cenário, não foram apresentados resultados. Para o terceiro, com acesso progressivo (50% - 90%), o AIO em 5 anos foi de R\$312.884.146,08. No último cenário com acesso de 100%, o AIO em 5 anos estimado foi de R\$ 27.437.597,72. Após análise dos resultados da CP, a CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 78ª reunião do plenário no dia 06/06/2019 deliberaram por recomendar a não incorporação do miglustate para o tratamento de manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 451/2019.

Decisão: Não incorporar o miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 35, publicada no Diário Oficial da União nº 141, seção 1, página 89, em 24 de julho de 2019.



3. A DOENÇA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

DOENÇA DE NIEMANN-PICK

Trata-se de um conjunto de doenças lisossomais, autossômica recessivas e pan-étnicas que estão relacionadas a distúrbios no depósito de gorduras. É uma doença heterogênea e pode ter apresentação sistêmica, neurológica e/ou psiquiátrica (1-4).

Existem diferentes subtipos de doenças (A, B ou C), com idade de surgimento e apresentações clínicas distintas. Os tipos A e B são caracterizados por deficiências na enzima esfingomielinase, resultando no acúmulo de esfingomielina nos tecidos. Já o tipo C é caracterizado por deficiência nas proteínas NPC-1 e NPC-2, com alteração nas vias de esterificação do colesterol e na circulação de intracelular da molécula, havendo acúmulo de colesterol, esfingomielina, gangliosina e esfingosina em diferentes tecidos, responsáveis pelas manifestações da doença (3).

DOENÇA DE NIEMANN-PICK C (NPC)

A Doença de Niemann-Pick (NPC) é uma doença rara grave e de acometimento neurovisceral, cuja frequência é de difícil estimativa, devido às dificuldades de identificação da doença e diagnóstico tardio (3). A incidência clínica estimada varia de 1:100.000 a 1:120000, sendo que 95% dos casos são resultantes de mutações no gene NPC-1 e em 4%, no gene NPC-2 (1, 2, 5, 6).

A doença apresenta grande variabilidade clínica, podendo ser inata ou desenvolvida no período infanto-juvenil ou adulto (2, 3). O diagnóstico é difícil e a doença pode ser frequentemente confundida com outras patologias, entre elas: Doença de Wilson, Encefalopatia de Wernicke, Doença de Alzheimer ou Parkinson, surtos psicóticos, ataxia, distúrbios oculares (2, 7).

O diagnóstico de NPC é baseado na avaliação clínica e em exames laboratoriais. Esplenomegalia, ataxia e paralisia do olhar supranuclear vertical, quando em conjunto, levam, fortemente, à suspeita da doença. A investigação envolve avaliação oftalmológica, auditiva,



neurológica, psiquiátrica e visceral (1, 3). Exames laboratoriais primordiais são os testes genéticos, com o sequenciamento dos genes NPC-1 e NPC-2 (3, 5).

Os indivíduos podem ser divididos em quatro grupos distintos, de acordo com a idade de surgimento dos sintomas neurológicos (5):

- Pré/ perinatal: Comprometimento neurológico não é observado durante o período neonatal. São observadas manifestações viscerais, podendo ocorrer hepatomegalia e insuficiência hepática, com óbito nos seis primeiros meses de vida. Também pode ocorrer insuficiência respiratória grave, potencialmente fatal.
- Infantil precoce: Início com dois a três meses de idade até dois anos. Geralmente envolve hipotonia e atraso de desenvolvimento em marcos motores.
- Infantil tardio: Desenvolvimento entre 2 e 6 anos de idade. Pode envolver alterações de marcha, incapacidade, atraso na fala, cataplexia e paralisia do olhar vertical supranuclear.
- Juvenil: Início entre 6 e 15 anos de idade. Inicialmente, podem ocorrer paralisia do olhar vertical supranuclear, problemas de aprendizado, ataxia e, por vezes, epilepsia e cataplexia. Em muitos países, é a principal forma da doença.
- Adolescente/ Adulto: Início em idade superior a 15 anos. Inicialmente pode incluir paralisia do olhar vertical supranuclear, ataxia e distonia. Podem ocorrer também doenças psiquiátricas e demência.

De modo geral, considera-se que quanto mais precoce o surgimento de sintomas neurológicos, maior a agressividade da doença. Formas sistêmicas em períodos perinatais ou em estágios iniciais da infância, geralmente são graves e fatais, com acometimento hepático, pancreático e pulmonar (2, 3). Em idades juvenis ou adultas, o acometimento sistêmico, na maior parte das vezes, é moderado e bem tolerado (3).

As manifestações psiquiátricas envolvem sintomas depressivos, distúrbio afetivo bipolar, obsessivos-compulsivos e catatonia. Na infância e adolescência, podem ocorrer transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, dificuldades de aprendizados e distúrbios comportamentais (1, 2).

Manifestações neurológicas envolvem dificuldades de aprendizado, ataxia, crises convulsivas, cataplexia, disfagia, disartria, distonia e demência. A alteração mais importante é a



paralisia do olhar vertical supranuclear, que pode evoluir para paralisias horizontais com a progressão da doença (1, 2).

A progressão da doença tem correlação com seu surgimento: quanto mais precoce o surgimento, mais rápida tende a ser a progressão (1). A NPC está associada à morte prematura, com a maioria dos óbitos entre 5 a 25 anos após o surgimento da doença (1, 5), sendo o tempo de sobrevida maior entre pacientes cujo início de doença foi tardio (5).

Independentemente do tipo de apresentação, os sinais e sintomas podem levar a um diagnóstico errôneo, identificação tardia da doença e atraso no início do tratamento (5).

3.2 Tratamento recomendado

Não existe cura para NPC. Os tratamentos disponíveis têm como objetivo a melhoria da qualidade de vida, estabilizar ou diminuir a velocidade de progressão da doença. O tratamento paliativo, além de medicamentos anticonvulsivantes, anticolinérgicos, antipsicóticos e antidiarreicos, envolve ainda acompanhamento nutricional, fisioterápico, suporte psicológico, psiquiátrico e neurológico (4, 5).

O tratamento modificador da doença atualmente disponível é o miglustate, molécula de iminoaçúcar de uso adulto e pediátrico, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e agir sobre o sistema nervoso central. Deste modo, é indicado para reduzir os sintomas neurológicos apresentados no curso da doença (1, 2, 4) e constitui-se no único tratamento modificador da doença aprovado até o momento.

4. A TECNOLOGIA

4.2. FICHA TÉCNICA

O miglustate é uma molécula de iminoaçúcar pequena, solúvel em água e derivado do inibidor de glucosidase *deoxynojirimycin* natural. Ele inibe reversivelmente a enzima glucosilceramida sintase, que catalisa o primeiro passo na síntese de glicosfingolipídios. Este processo resulta na redução do acúmulo destas moléculas nos lisossomos de diferentes tecidos (5).



Acredita-se que as manifestações neurológicas da doença decorram do acúmulo anormal de glicosfingolipídios em neurônios e células da glia, o que embasa o uso de miglustate no tratamento da NPC (5).

O miglustate, atualmente, é disponibilizado pelo SUS para pacientes portadores da doença de Gaucher ¹. No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), consta registro de procedimento: 06.04.63.001-8 - MIGLUSTATE 100 MG (POR CAPSULA) para indivíduos com idades entre 18 a 130 anos, sem valores de procedimento². Além disso, consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais mais atualizada (RENAME 2018) como Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: miglustate

Nome comercial: Zavesca®

Fabricante: Oxford GlycoSciences – UK; importado por: Actelion Pharmaceuticals do Brasil.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento oral da Doença de Gaucher tipo I leve a moderada em que a terapia de reposição enzimática foi inadequada; tratamento de manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com Niemann-Pick C.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de manifestações neurológicas na doença de Niemann-Pick C, para pacientes adultos e pediátricos.

Posologia e Forma de Administração: Para pacientes adultos e adolescentes (idade \geq 12 anos) portadores de Niemann-Pick C, a dose recomendada de miglustate é de 200 mg três vezes ao dia, por via oral, e em intervalos regulares. Para pacientes pediátricos, a dose deve ser ajustada de acordo com a área superfície corpórea, conforme Quadro 1, a seguir:

QUADRO 1. Posologia em bula para NPC conforme área de superfície corpórea.

Área de superfície corpórea (m ²)	Dose recomendada
> 1.25	200 mg três vezes ao dia
> 0.88 - 1.25	200 mg duas vezes ao dia

¹ Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Doenca_de_Gaucher.pdf, acesso em 27/02/2019.

² Ministério da Saúde. Consulta ao SIGTAP. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/procedimento/exibir/0604630018/02/2019>, acesso em: 27/02/2019.



> 0.73 - 0.88	100 mg três vezes ao dia
> 0.47 - 0.73	100 mg duas vezes ao dia
≤ 0.47	100 mg uma vez ao dia

Necessidade de ajuste de dose: Diarreia é um evento adverso comum e geralmente ocorre de forma leve a moderada, que pode levar a redução de dose temporária. Estudos indicam aumento da exposição sistêmica o miglustate em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com clearance de creatinina ajustada entre 50 – 70 mL/min/1,73 m², devem iniciar o tratamento com uma dose de 100 mg, duas vezes ao dia. Em pacientes com clearance de creatinina ajustada entre 30 – 50 mL/min/1,73m², a dose deve começar com 100 mg uma vez ao dia. Em pacientes com clearance de creatinina < 30mL/min/1,73m², o uso de miglustate não é recomendado.

Patente: Registrada em 1993 (US5525616)³.

Contraindicações: Contraindicações extraídas da bula (8):

- 1) Gravidez e lactação;
- 2) Mulheres em idade fértil que pretendam engravidar;
- 3) Insuficiência renal grave; e
- 4) Hipersensibilidade conhecida ao miglustate ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções e advertências: Informações retiradas da bula (8):

- 1) O benefício de miglustate para manifestações neurológicas deve ser avaliado a intervalos regulares, e a continuidade da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, um ano de tratamento;
- 2) Existem relatos de restrição de crescimento em alguns pacientes pediátricos com doença de Niemann-Pick C no início do tratamento. A redução inicial no ganho de peso pode ser acompanhada ou seguida de ganho reduzido de altura. O crescimento deve ser monitorado em pacientes pediátricos e adolescentes durante o tratamento com miglustate, e a relação risco/benefício deve ser reavaliada em bases individuais para a continuidade da terapia;
- 3) 58% dos pacientes em um ensaio clínico com doença de Niemann- Pick tipo C relataram tremor ou exacerbação de tremor existente com o tratamento. A redução da dose pode

³DrugBank. Informações sobre o Miglustate. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00419>. Acesso em 28/03/2019.



- melhorar o tremor, geralmente dentro de alguns dias, mas a interrupção do tratamento pode às vezes ser necessária;
- 4) Eventos gastrointestinais, principalmente diarreia, têm sido observados em mais de 80% dos pacientes, tanto no início do tratamento ou intermitentemente durante o tratamento. O mecanismo é provavelmente a inibição das dissacaridasas no trato gastrointestinal. A maioria dos casos é leve e é esperado que se resolvam espontaneamente durante a terapia. Na prática clínica, observou-se que a diarreia responde a modificação da dieta (redução de ingestão de lactose e outros carboidratos), à administração de miglustate longe das refeições, e/ou a medicamento antidiarreico tal como a loperamida. Em alguns pacientes, pode ser necessária uma redução temporária da dose. Pacientes com diarreia crônica ou outros eventos gastrintestinais persistentes que não respondem a estas intervenções, devem ser investigados de acordo com a prática clínica;
 - 5) Miglustate não foi avaliado em pacientes com história de doença gastrointestinal significativa, incluindo doença inflamatória intestinal;
 - 6) Reduções leves na contagem de plaquetas, sem associação com sangramento foram observadas em alguns pacientes com a doença de Niemann Pick-tipo C tratados com miglustate. Em pacientes incluídos no estudo clínico, 40% - 50% dos pacientes apresentavam contagem de plaquetas abaixo do limite inferior do normal no início do estudo. O monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado para estes pacientes;
 - 7) **Pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais:** Miglustate não foi testado em pacientes com insuficiência hepática. Dados farmacocinéticos indicam que pacientes com insuficiência renal têm aumento de exposição sistêmica ao miglustate. Devem ser feitos ajustes de dose de acordo com *clearance* de creatinina ajustada;
 - 8) **Idosos:** Não existe experiência do uso de miglustate em pacientes com 70 anos ou mais;
 - 9) **População pediátrica:** A segurança e eficácia de miglustate não foram estudadas em crianças com menos de 4 anos;
 - 10) **Gravidez:** Não existem dados suficientes sobre o uso de miglustate em mulheres grávidas. Estudos animais mostraram toxicidade reprodutiva, incluindo distócia. O miglustate ultrapassa a barreira placentária e não deve ser utilizado durante a gravidez.



O risco potencial para humanos é desconhecido. Miglustate atravessa a placenta e não deve ser utilizado durante a gravidez; **Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente);**

- 11) **Lactação:** A excreção de miglustate no leite materno é desconhecida e não deve ser utilizado durante a lactação;
- 12) **Indivíduos em idade fértil:** devem ser informados sobre o risco potencial de miglustate ao feto. Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento para ambos os sexos e por, pelo menos, três meses após o término do tratamento com miglustate para homens;
- 13) **Fertilidade:** Resultados de estudos em animais com alta exposição sistêmica indicam que o miglustate pode causar alterações histológicas nos órgãos reprodutores com consequente redução da fertilidade masculina, embora reversíveis.
- 14) **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas:** Não existem estudos sobre o efeito de miglustate sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Vertigem foi um evento adverso muito comum, e os pacientes que sofrem de tonturas não devem realizar estas atividades durante o tratamento.

Eventos Adversos ao tratamento para a doença de Niemann-Pick C

Os eventos adversos muito comuns foram: perda de peso, diminuição do apetite, tremores, diarreia, flatulência e dores abdominais. Dentre os eventos adversos comuns observados, estavam: anormalidades na condução nervosa, fadiga, astenia, calafrios, mal-estar, espasmos musculares, fraqueza muscular, náusea, vômito, distensão/ desconforto abdominal, constipação, dispepsia, neuropatia periférica, cefaleia, parestesia, tontura, coordenação anormal, hipoestesia, amnésia, depressão, insônia, diminuição da libido e trombocitopenia (8).

4.3. PREÇO DO MEDICAMENTO DISPONÍVEL NO BRASIL

Os valores unitários do medicamento, de acordo com o banco de preços em saúde pode ser visto no **Quadro 2**, a seguir.



QUADRO 2. Valor unitário da cápsula de miglustate 100 mg, de acordo com as bases SIASG e CMED.

APRESENTAÇÃO	Preço na base SIASG (compras públicas), R\$*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), R\$ **
Cápsula de 100 mg	76,52	196,90

*Fonte interna do Ministério da Saúde, baseado em compra realizada em 03/2019; ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 22/01/2019. Não há Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) para tal tecnologia.

5. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

5.1. MIGLUSTATE PARA O TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK C

No âmbito do PTC da doença de Niemann-Pick C, uma estratégia de busca foi construída para avaliar a eficácia e a segurança do uso de miglustate via oral para o tratamento das manifestações neurológicas da NPC. Abaixo estão detalhadas as estratégias de busca e os critérios de elegibilidade. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Para estudos com alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos seriam explicitados. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB(9)* e estudos de coorte por meio da ferramenta *The Newcastle-Ottawa Scale – NOS(10)*. Séries de casos foram consideradas como sendo de alto risco de viés, devido à ausência de grupo comparador, falta de controle de confundidores e viés temporal (quando não se sabe ao certo o início da terapia em relação ao diagnóstico e/ou falta de detalhamento do tempo de seguimento).

5.1.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

MEDLINE via Pubmed:

("Niemann-Pick Disease, Type C"[Mesh] OR niemann-pick disease type c OR niemann-pick c disease OR niemann-pick c OR niemann pick c disease OR niemann pick c) AND ("miglustat" [Supplementary Concept] OR miglustat OR zavesca)

Total: 139 referências



Data do acesso: 22/10/2018

EMBASE

('niemann pick disease'/exp OR 'niemann pick disease' OR 'niemann pick disease type c'/exp OR 'niemann pick disease type c' OR 'niemann pick c' OR 'niemann-pick disease type c'/exp OR 'niemann-pick disease type c' OR 'niemann-pick c') AND [embase]/lim DN ('zavesca'/exp OR 'zavesca' OR 'miglustat'/exp OR 'miglustat') AND [embase]/lim

Total: 386 referências

Data do acesso: 22/10/2018

5.1.2. ELEGIBILIDADE

A busca das evidências resultou em 525 referências (139 no MEDLINE e 386 no EMBASE). Destas, 115 foram excluídas por estarem duplicadas. Quatrocentas e dez referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 40 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Como critério de inclusão, foram priorizados os estudos do tipo revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com meta-análises de comparações diretas ou indiretas e ensaios clínicos randomizados. Considerando-se a natureza e a frequência da doença, estudos de coorte e séries de caso com número de participantes superior a 10 também foram avaliados quanto a sua elegibilidade. Caso houvesse vários artigos de um mesmo estudo, optou-se pela publicação mais nova e com maior tempo de seguimento disponível, desde que essa incluísse os desfechos de avaliações anteriores. Estudos que incluíssem amostras com outras esfingolipidoses ou condições neurológicas que não fornecessem análises estratificadas pelo tipo de doença foram excluídas. Revisões narrativas da literatura foram excluídas, e revisões sistemáticas sem meta-análise tiveram os estudos analisados para inclusão neste PTC.

Foram considerados como desfechos primários de eficácia a progressão de doença neurológica, avaliada por alterações de cognição, ocorrência de epilepsia ou cataplexia, em habilidades de marcha, manipulação, linguagem, deglutição, episódios de convulsões, movimentos oculares. Foram consideradas ainda resultados de sobrevida e qualidade de vida, status neuropsicológico, e os desfechos de segurança fornecidos pelos estudos.

Após a leitura do texto completo dos estudos, vinte e sete estudos foram excluídos: (1) Dois por tipo de estudo: revisões sistemáticas, sem meta-análise estratificada (11, 12); (2) Cinco



estudos por tipo de desfecho: 2.1) Dois que avaliaram possíveis marcadores para monitoramento do tratamento (13, 14); 2.2) Dois que avaliaram alterações de estruturas cerebrais decorrentes do uso de miglustate (15, 16); 2.3) Um que avaliou indicações de tratamento (17); (3) Oito pela forma de apresentação dos dados (18-25); e (4) Doze por apresentarem versões de artigos completos ou mais recentes (26-37). No **Quadro 3**, a seguir, encontram-se as justificativas para exclusão de cada estudo avaliado pela leitura completa.

QUADRO 3. Estudos excluídos após leitura completa, com justificativa individual.

Ano	Autor	Tipo de Estudo	Justificativa para exclusão
2015	Abel et al.	Coorte	Apresenta inconsistências nas avaliações, sendo que pacientes apresentaram diferentes tempos e números de reavaliações. Apresenta análise ajustada conforme perdas. Inclui pequeno número de pacientes (6 no grupo tratamento e 3 no grupo controle).
2015	Bowman et al.	Coorte	Avalia alterações em estruturas cerebrais decorrentes da terapia com miglustate
2018	Bowman et al.	Coorte	Avalia alterações em estruturas cerebrais decorrentes da terapia com miglustate
2009	Fecarotta et al.	Série de casos	Estudo com artigo completo e dados mais recentes (Fecarotta et al., 2015)
2015	Freihuber et al.	Coorte	Estudo com dados mais recentes e completos (Freihuber et al., 2017)
2016	Giugliani et al.	Coorte	Apresenta dados de sobrevida para tratados e não tratados, mas não fornece nenhum teste para avaliar a diferença entre os grupos.
2017	Heitz et al.	Série de casos	Incluiu 21 pacientes, dos quais apenas 12 receberam miglustate. Os resultados são apresentados de modo geral, para os 21 pacientes, não sendo avaliar a influência do grupo não tratado nos resultados.
2010	Jacklin et al.	Série de casos	Não apresenta critérios de melhora/estabilização.
2012	Karimzadeh et al.	Série de casos	Apresentação irregular dos dados.
2018	Nadjar et al.	Coorte	Agrupa dados de controles com pacientes com tempo de tratamento < 2 anos.
2009b	Patterson et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2009c	Patterson et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2014	Patterson et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2014	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2013	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2013	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2010	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta resultados individuais para cada paciente, sem medida-resumo. Apresenta grande número de perdas para uma amostra já limitada.
2009b	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos (Pineda et al., 2009a)
2009c	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2009d	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2009e	Pineda et al.	Série de casos	Apresenta versão de estudo com dados mais completos e recentes (Patterson et al., 2015)
2011	Pineda et al.	Série de casos	Avalia indicações de uso do miglustate (início, manutenção e descontinuação do tratamento)

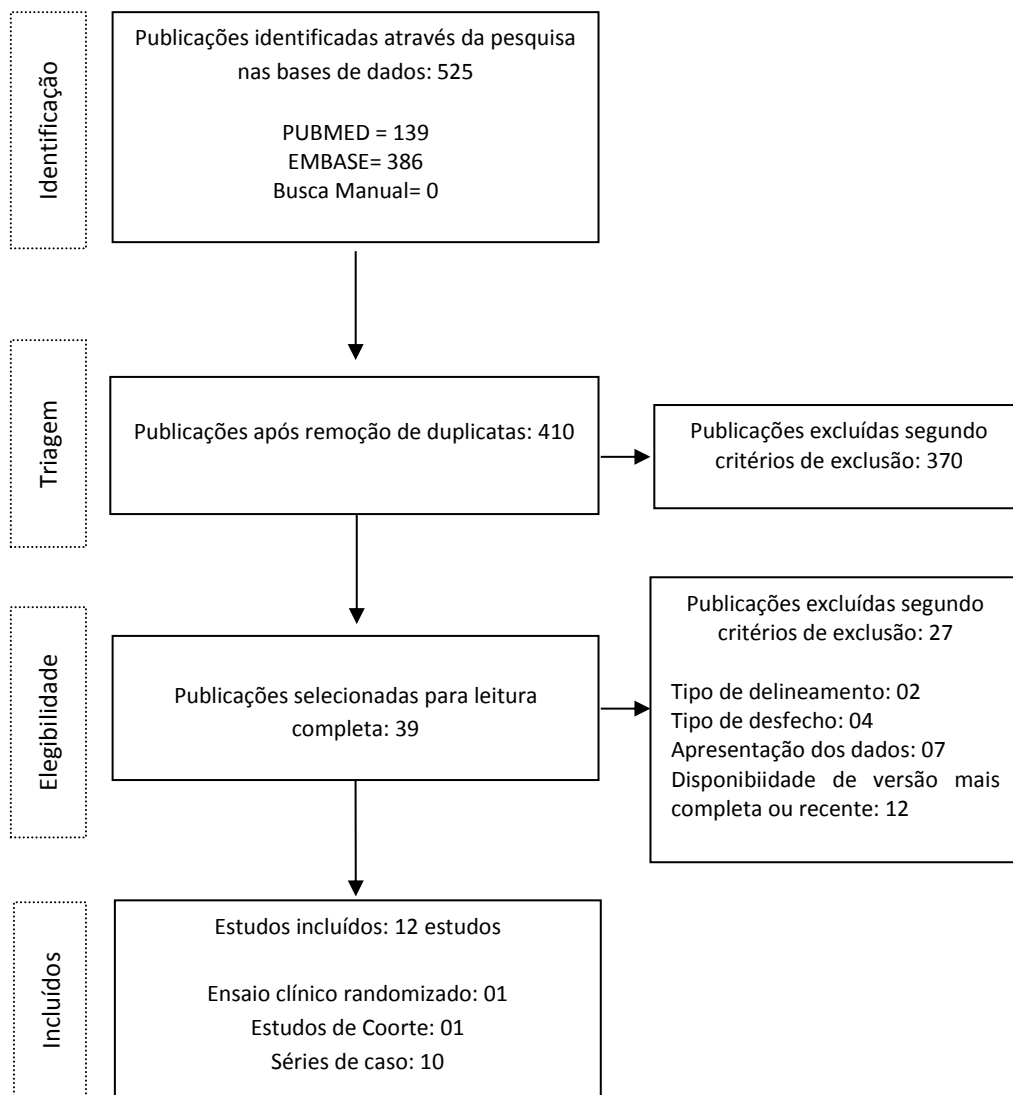


Ano	Autor	Tipo de Estudo	Justificativa para exclusão
2009	Poyato et al.	Coorte	Não apresenta dados quantitativos (absolutos ou relativos) referentes à eficácia do miglustate sobre parâmetros de incapacidade.
2012	Ribas et al.	Coorte	Avalia marcadores para monitoramento de tratamento.
2015	Santos-Lozano et al.	Revisão Sistemática	Não apresenta meta-análise.
2016	Sedel et al.	Série de casos	Avalia marcadores para monitoramento de tratamento. Não tem braço comparador para avaliar mudanças sem miglustate.
2012	Walterfang et al.	Revisão Sistemática + Meta-análise	Inclui outras doenças degenerativas, sem estratificar na análise.

Ao final, foram incluídas 12 referências (38-49), sendo um ensaio clínico randomizado (38), do qual derivaram três estudos de extensão (42, 46, 47) e uma análise *post hoc* (45); uma coorte retrospectiva (41), quatro estudos baseados em registros internacionais da doença (43, 44, 48, 49), e duas séries de caso (39, 40). A representação do processo de seleção das evidências encontra-se esquematizada no fluxograma a seguir (Figura 1).



FIGURA 1. Fluxograma representativo do processo de seleção dos estudos.





6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado em resposta à demanda para a incorporação do miglustate para o tratamento da doença de Niemann-Pick C. A necessidade foi levantada devido ao considerável número de ações de judicialização contra o Estado solicitando o fornecimento desta tecnologia para o tratamento da doença de Niemann-Pick tipo C.

6.1. MIGLUSTATE PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK C

6.1.1. PERGUNTA

O objetivo desse PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do miglustate para o tratamento da doença de Niemann-Pick C.

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2** abaixo:

QUADRO 4: Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICOS (eficácia e segurança do miglustate para NPC).

População	Indivíduos com doença de Niemann-Pick C (sem restrição de idade)
Intervenção	Miglustate oral
Comparador	Cuidado padrão (farmacologia de suporte; fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional) ou nenhum comparador nas séries de caso e análises de extensão do ECR.
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfechos de eficácia e segurança associados à terapia com miglustate (movimentos sacádicos oculares, incapacidade – deambulação, manipulação, linguagem e deglutição, crises convulsivas, cognição, sobrevida, mortalidade e progressão de doença).
Tipo de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectiva e retrospectiva e séries de caso

Pergunta de Pesquisa: Qual a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento da doença de Niemann Pick tipo C?



6.1.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA

6.1.2.01. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

O estudo de **Patterson et al., 2007** foi o único ensaio clínico randomizado encontrado e avaliou os efeitos do miglustate em diferentes parâmetros de gravidade de doença em pacientes adultos e pediátricos com NPC com acompanhamento de 12 meses. Em pacientes com idade ≥ 12 anos, o miglustate (n=20) foi comparado aos cuidados padrão - controle de sintomas (n=9), enquanto todos os pacientes com idade < 12 anos receberam miglustate (n=12). As idades variaram entre 4 e 41 anos de idade. Tanto no grupo infantil quanto adulto que recebeu a intervenção, predominou o sexo feminino (58% e 55%, respectivamente), enquanto no grupo controle, o sexo masculino foi predominante (56%). O principal desfecho avaliado pelos autores foi a alteração de movimentos oculares (*Horizontal Saccadic Eye Movement* - HSEM- α). Alterações de deglutição, acuidade auditiva, deambulação e cognição foram avaliados como desfechos secundários (38).

Com base no ensaio clínico randomizado citado acima, foram desenvolvidos três estudos de extensão, sendo que em dois deles foram analisadas, separadamente, as amostras pediátrica, com 24 meses de tratamento e acompanhamento dos desfechos de segurança em até 52 meses (46) e adolescente/ adulta, em que os dados de segurança foram avaliados em até 66 meses (47). Em **Patterson et al., 2009**, foram apresentados dados relativos à eficácia a longo prazo do uso de miglustate por um período de até 66 meses de tratamento, que incluiu pacientes pediátricos e adultos (42). Ainda, em **Wraith et al. 2009**, foram apresentaram dados de análise post hoc relacionados à progressão da doença neurológica (45).

A coorte de **Freihuber et al. de 2017** comparou pacientes com NPC infantil precoce tratados (n=10) e não tratados com miglustate (n=16) quanto ao desenvolvimento neurológico e a sobrevida média (41).

Alguns estudos apresentaram dados de registros internacionais de NPC e incluíram pacientes com doença infantil precoce, infantil tardia, juvenil e adolescente/ adulta em uso de miglustate. Em três deles, foram incluídas informações de diferentes países (43, 44), incluindo Brasil (50).



Patterson et al., 2018a avaliaram a sobrevida dos pacientes em acompanhamento no Registro Internacional de NPC. Sobrevida foi analisada de acordo com o tempo a partir do surgimento dos sintomas neurológicos (Neuro – 669 pacientes avaliáveis) e a partir do diagnóstico (diagnóstico – 590 pacientes avaliáveis). O estudo incluiu pacientes adultos e pediátricos com média (DP) de idade de 20 (12,4) anos (43).

Patterson et al., 2018b apresentaram dados de sobrevida de pacientes acompanhados pelo Registro Internacional de NPC. Foram incluídos 241 pacientes com média de idade (DP) de 20 (12,4) anos em uso contínuo de miglustate por pelo menos 12 meses (44).

Pineda et al., 2009 incluiu pacientes com diferentes formas de NPC (infantil precoce, infantil tardia, juvenil e adolescente/adulta). A amostra teve média (DP) de idade de 13,3 (9,8) anos e 56% eram do sexo feminino. Foram relatados dados de vigilância pós comercialização do miglustate em até 6 anos (50).

Em **Patterson et al., 2015**, foram apresentados dados do registro europeu de NPC. Este estudo incluiu 92 pacientes (51,1% do sexo masculino) com mediana (variação) de idade de 12,0 (variação: 0,1 - 44,7) anos e avaliou progressão de doença e alteração no escore de incapacidade e em seus subitens (deambulação, manipulação, fala e deglutição) (48).

No estudo de **Ginocchio et al., 2013**, foram avaliados dez pacientes com NPC com média de idade de 17,6 (variação: 4-31) anos e exposição média ao tratamento de até 48 (DP=21) meses. Pacientes com NPC infantil precoce, infantil tardia e juvenil foram avaliados quanto à segurança e eficácia do miglustate na progressão de doença e alteração dos escores de incapacidade e seus subitens (39).

A série de casos de **Héron et al., 2012** com 20 pacientes pediátricos com NPC, incluindo o subtipo perinatal. A amostra teve mediana de idade de 1,5 anos (variação: pré-natal – 14 anos) e 55% eram do sexo feminino. Neste estudo, foi avaliada a progressão da doença e alterações nos escores de incapacidade em resposta ao miglustate (40).

6.1.2.02. RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Os resultados primários dos estudos incluídos (incapacidade – deambulação, manipulação, linguagem e deglutição, crises convulsivas –, cognição, movimentos oculares, progressão de doença, sobrevida e mortalidade) foram relatados por desfecho avaliado. Demais



desfechos secundários, dados de segurança e de subgrupos específicos podem ser vistos nas **Tabelas 1-5**.

Escores de Incapacidade, deambulação, manipulação, linguagem e deglutição

A incapacidade é avaliada por meio do Escore de Incapacidade, desenvolvido por Iturriaga et al., 2006. Esta escala avalia quatro itens: deambulação e linguagem, ambos com pontuação de 1 a 5, e manipulação e deglutição, que variam de 1 a 4 (51). A pontuação total da escala varia de 4 a 18, e quanto maior o escore, maior a incapacidade. Existe um escore de incapacidade modificado, proposto por Pineda et al., 2010, que inclui, além dos quatro domínios citados, crises convulsivas e movimentos oculares, que variam de 1 a 3. Para a escala modificada, o escore total varia de 6 a 24 (23). Alguns autores utilizam uma versão da escala de incapacidade em que os itens variam de 0,2 a 1,0 para deambulação e linguagem, de 0,25 a 1 para manipulação e deglutição e de 0,3 a 1,0 para crises convulsivas e movimentos oculares. O escore total varia de 1,56 a 6,0 (39, 48).

No estudo de **Patterson et al., 2007**, foram comparados desfechos de deambulação e deglutição de indivíduos adolescentes/ adultos tratados e controles que recebiam o tratamento padrão. Para deambulação, houve um aumento médio (DP) de 0,2 (0,7) no grupo intervenção e de 0,7 (0,9) no controle. Embora a comparação entre os grupos tenha sido a favor do miglustate, não houve diferença com significância estatística entre os grupos ($\Delta=-0,715$; intervalo de confiança -IC 95%: [-1,438; 0,007]; $p=0,52$). Para deglutição, 30%, 15%, 15% e 35% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram melhora na deglutição de água, purê, sólidos macios e 1/3 de *cookie*⁴. Já no grupo controle, observou-se que, além das alterações basais, 12% mais pacientes apresentaram dificuldade de deglutir sólidos macios e *cookies*, sendo a diferença significativa apenas para o último tipo de alimento ($p=0,04$). Pacientes pediátricos não apresentavam alterações na deglutição no início do estudo, não sendo esperadas melhoras neste parâmetro (38).

No estudo de **Patterson et al., 2009**, que incluiu 14 pacientes com idade >12 anos recebendo miglustate, observou-se que 66,7% dos pacientes apresentaram estabilização da deambulação (de 12 pacientes avaliáveis). Quanto à deglutição, houve melhora em 78,6%,

⁴ Tipo de biscoito com consistência firme.



87,5%, 92,8% dos pacientes para água, purê e sólidos macios + cookie, respectivamente, em até 66 meses de terapia (42).

Na análise *post-hoc* de **Wraith et al., 2009**, realizada com pacientes pediátricos e adultos em uso de miglustate, observou-se que houve melhora ou estabilização da deambulação em 80% dos pacientes com idade <12 anos e em 89,5% dos pacientes adolescentes/ adultos. No subescore de deglutição, observou-se estabilização ou melhora em 100% dos pacientes pediátricos (9/10 avaliáveis) e em 78,9% dos adolescentes/ adultos (45).

No estudo de extensão de **Patterson et al., 2010**, conduzido com pacientes pediátricos, observou-se que houve estabilização da deambulação em 80% dos pacientes. Ao longo do tempo, houve tendência aumento (embora discreto) dos valores dos itens em relação ao *baseline* médio (2,0, IC 95%: [0,7; 3,3]): No 12º mês, o escore foi de 2,3, IC 95%: [0,6; 4,0] e no 24º mês, de 2,6, IC 95%: [0,7; 4,5]. Quanto à deglutição, observou-se que, ao final dos 24 meses, a maioria dos pacientes teve estabilização deste parâmetro para os 4 tipos de alimentos. Para a deglutição do *cookie*, considerado o alimento de maior dificuldade, observou-se melhora em 10% dos pacientes e piora em 10% (46).

O estudo de **Wraith et al., 2010** apresenta dados de extensão para o subgrupo de pacientes adolescentes/ adultos em uso de miglustate. Dos 21 pacientes que completaram 12 meses de tratamento, houve melhora ou estabilização da deambulação em uma média [IC 95%] de 85,9% [66,9%; 98,7%], com aumento de 0,19 pontos a partir do *baseline*. Para aqueles que completaram os 24 meses de tratamento (n=15), o desempenho médio [IC95%] no *baseline* foi de 2,13 [1,51; 2,76] e, ao final dos 24 meses, de 2,40 [1,49; 3,31]. No item relacionado à deglutição, 78,9% [54,4%; 94%] dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização. Ao final dos 24 meses, observou-se que 92,9%, 85,7%, 78,6% e 85,7% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização para água, purê, sólidos macios e *cookies*, respectivamente (47).

No estudo multicêntrico de **Fecarotta et al., 2015** com 25 pacientes ((faixa etária: 7 meses a 44 anos) observou-se que em 24 meses, houve melhora ou estabilização em 86%, 81%, 69%, 65% e 55%-65% dos pacientes em deambulação, manipulação, linguagem, disfagia e deglutição, respectivamente. Em 48-96 meses, as alterações estavam presentes em 43%, 55%, 50% e 40-50% dos pacientes nos mesmos parâmetros (49).

Em **Patterson et al., 2015**, os Escores de Incapacidade médios (DP) no *baseline* foram de 0,37 (0,23) e de 0,38 (0,50) na última avaliação. Quando avaliados os itens que compõem esta



escala, observou-se que, de 86 pacientes avaliáveis, houve melhora ou estabilização em deambulação (75%), manipulação (71%), linguagem (77%) e deglutição (74%) (48).

No estudo de **Patterson et al., 2018b**, os pacientes apresentaram Escores de Incapacidade médios de 0,38 (DP=0,26), sendo mais altos no grupo infantil precoce (0,59 (DP=0,35)) e mais baixos no grupo da forma adolescente/ adulta (0,32 (DP=0,16)). Foram observadas melhora ou estabilização nos sub escores de deambulação (67,8%), manipulação (69,2%), linguagem (73,9%) e deglutição (71,3%) (44).

No estudo de **Ginocchio et al., 2013**, a variação no Escore de Incapacidade foi de 0,04 pontos por ano para a totalidade dos pacientes avaliáveis (n=8). Para grupos específicos, a taxa foi de 0,07/ ano para o grupo infantil precoce, 0,08/ano para infantil tardia e 0,02/ano para juvenil. No grupo de pacientes que descontinuou o tratamento, a variação foi de 0,17/ ano. Observou-se que houve estabilização em 25% dos pacientes em deambulação, 50% em manipulação, 12,5% em linguagem e 50% em deglutição (39).

No estudo de **Héron et al., 2012**, dos oito pacientes com a forma infantil precoce da doença, cerca de 63% apresentaram piora no escore de incapacidade, enquanto dos oito pacientes portadores da forma infantil tardia, 75% apresentaram melhora neste parâmetro. Nos pacientes com a forma juvenil da doença (n=3), aproximadamente 67% apresentaram piora (40).

Cognição

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é uma escala de avaliação de função cognitiva em que são avaliados: orientação, memória, evocação, linguagem, nomeação, repetição, comando verbal, leitura e cópia de desenho. Esta escala tem pontuação máxima de 30. De acordo com Folstein et al., 1975, o ponto de corte indicativo de função cognitiva normal é acima de 24 (52). Entretanto, atualmente a avaliação da função cognitiva por meio desta escala leva em consideração a escolaridade do indivíduo (53).

No estudo de **Patterson et al., 2007**, pacientes em uso de miglustate apresentaram melhora da função cognitiva avaliada pelo MEEM quando comparados aos controles (0-30). A diferença média do grupo intervenção adulto foi de +1,2 (DP=2,5) e a dos controles de -0,3 (DP=2,8), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,165$) (38).

No estudo de **Wraith et al., 2009**, dezoito pacientes adultos foram avaliados quanto à sua função cognitiva pelo MEEM. Os resultados indicaram que 77,7% dos 18 pacientes



apresentavam este parâmetro estável ou melhorado (45). Na análise de extensão conduzida por **Wraith et al., 2010**, pacientes que receberam miglustate por 12 meses completos apresentaram MEEM basal médio de 22,94 (IC95%: [20;28; 25,61]), indicativo de prejuízo cognitivo leve, com aumento para 24,06 (IC95%: [21,18; 26,93]). Melhora ou estabilização deste parâmetro ocorreu em 77,8% dos pacientes. Dentre os pacientes que completaram 24 meses de terapia (MEEM basal médio [IC 95%] = 19,5 [12,21; 26,79]), houve melhora da cognição nos primeiros 12 meses, para 21,17 (IC 95%: [13,94; 28,39]) e posterior piora aos 24 meses, para 19,33 (IC95% [9,98; 28,69]) (47).

No estudo de **Fecarotta et al., 2015**, quase 60% dos pacientes apresentaram estabilização da função cognitiva e de atrasos no desenvolvimento, enquanto 10,5% apresentaram declínio cognitivo (49). Neste estudo, foi utilizada as escalas *Griffith's mental developmental scale* and *Wechsler-Bellevue scale* (WPPSI, WISC-R, WAIS-R), porém informa apenas a porcentagem de pacientes que tiveram alteração.

Movimentos Oculares

O estudo de **Patterson et al., 2007** não encontrou diferença significativa entre os grupos intervenção e controle em pacientes > 12 anos. A diferença média de tratamento para movimentos oculares sacádicos horizontais alfa (HSEM- α) foi de -0,518; IC 95%: [-1,125 até 0,089]; $p=0,091$. Esta diferença só atingiu significância quando os pacientes foram estratificados quanto ao uso de benzodiazepínicos, a favor da intervenção (-0,718; IC 95% [-1,349 até -0,088]; $p=0,028$). Para os pacientes <12 anos, observou-se diminuição média de dos movimentos alfa de -0,465 (0,127) ms/deg. Já para os movimentos sacádicos horizontais beta, a análise por características basais evidenciou diferença média de -0,722, IC 95% [-7,781; 6,337], porém sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,834$) (38).

No estudo de **Patterson et al., 2010**, a média do pico de velocidade dos movimentos sacádicos horizontais alfa na *baseline* era de 2,181, IC 95%: [1,30; 3,0] ms/deg. Após 12 meses, houve redução da velocidade para 1,692, IC 95%: [1,0; 2,4] ms/deg e, aos 24 meses, houve aumento para 2,106, IC 95%: [1,3; 2,9] ms/deg, sendo que 67% apresentaram melhora ou estabilização neste parâmetro. Já nos movimentos sacádicos horizontais beta, os escores médios indicaram que houve deterioração até o mês 12, com posterior estabilização até 24



meses (*baseline*: 28,96, IC 95%: [13,9; 44,0] ms/deg, 12 meses: 33,66, IC 95%: [18,3; 49,0] ms/deg, 24 meses: 33,47, IC 95%: [17,9; 49,1] ms/deg) (46).

No estudo de **Wraith et al., 2010**, adultos com NPC que completaram 12 meses de tratamento apresentaram, no *baseline*, pico de velocidade de movimentos sacádicos horizontais alfa médio de 3,06, IC 95%: [2,09; 4,04], ms/deg com redução para 2,87 [2,03; 3,71] ms/deg aos 12 meses, com melhora ou estabilização em 61,1%. Dentre aqueles que completaram 24 meses, o pico de velocidade médio foi de 3,04, IC95%: [1,74; 4,34] ms/deg no *baseline*. Aos 12 meses houve redução para 2,57, IC95%: [1,65; 3,49] ms/deg e, aos 24 meses, aumento para 3,27, IC 95%: [1,22; 5,31] ms/deg. Já em relação aos movimentos sacádicos horizontais beta, pacientes que completaram 12 meses tiveram desempenho médio de 22,42, IC 95%: [14,47; 27,38] ms/deg no *baseline*, com aumento para 25,95, IC 95%: [20,09; 31,81] ms/deg em 12 meses. Entre aqueles que completaram 24 meses, a média dos movimentos sacádicos beta no *baseline* foi de 19,51, IC 95% [13,81; 25,20] ms/deg. Houve aumento aos 12 e 24 meses para 22,98, IC 95%: [17,24; 28,73] ms/deg e 24,85, IC 95%: [17,75; 31,94] ms/deg, respectivamente (47).

No estudo de **Ginocchio et al., 2013**, observou-se que 87,5% dos pacientes avaliáveis (7/8) apresentaram estabilização dos movimentos oculares, sendo que os valores de mudança anual foram de 0,03 para toda a amostra, 0,12 para NPC infantil precoce, 0,00 para NPC tardia e 0,02 para NPC juvenil (39).

Crises Convulsivas

No estudo de **Ginocchio et al., 2013**, 62,5% dos pacientes apresentaram estabilização da epilepsia (39). Em contrapartida, no estudo de **Héron et al., 2012**, no grupo infantil precoce, 12,5% dos pacientes apresentaram novas crises convulsivas. Entre os pacientes com as formas infantil-tardia e juvenil, 25% e 33,3% desenvolveram novos episódios convulsivos, além de cataplexia, controlados por meio de medicamentos de outras classes terapêuticas (40).

Progressão de doença

O status da doença nos estudos foi classificado quanto às alterações em um ou mais parâmetros neurológicos, podendo ter ocorrido melhora, estabilização ou deterioração.



No estudo de **Wraith et al., 2009**, dos 29 pacientes avaliáveis, 72,4% apresentaram estabilização do quadro neurológico, sendo que 8 deles eram crianças. Cognição e escores de incapacidade estavam estáveis em 61,1% a 89,5% dos pacientes (45).

Na análise de extensão de **Patterson et al., 2010**, 80% dos pacientes pediátricos apresentaram estabilização e 20%, piora com 24 meses de terapia (46). Já na extensão de **Wraith et al., 2010**, pacientes que completaram 12 meses de tratamento foram incluídos na análise de progressão de doença. Foi observada estabilização em uma média de 64,8%, IC 95%: [43,5%; 87,4%] (47).

Em **Patterson et al., 2018b**, cerca de 70% dos pacientes que utilizaram miglustate apresentaram melhora ou estabilização da doença (44). Similarmente, em **Patterson et al., 2015**, 69% dos pacientes também apresentaram estabilização ou melhora. Pela análise por tipo de NPC, nas formas infantil precoce, infantil tardia, juvenil e adolescente/ adulta, 33%, 50%, 79% e 94%, respectivamente, apresentaram estabilização ou melhora dos parâmetros neurológicos (48).

No estudo de **Ginocchio et al., 2013**, observou-se que 37,5% das crianças incluídas apresentaram estabilização da doença neurológica, enquanto 62,5% apresentou deterioração (39).

Sobrevida e mortalidade

Patterson et al., 2018a avaliaram a sobrevida dos pacientes com NPC em acompanhamento no Registro Internacional de NPC. Sobrevida foi analisada de acordo com o tempo a partir do surgimento dos sintomas neurológicos (Neuro – 669 pacientes avaliáveis) e a partir do diagnóstico (diagnóstico – 590 pacientes avaliáveis). Em ambos os grupos, o uso de miglustate teve associação com redução do risco de mortalidade: HR Neuro = [0,49], $p < 0,001$; HR diagnóstico (Dx) = [0,42]; $p < 0,001$. Os efeitos foram consistentes em todos os grupos, mas atingiram significância estatística apenas para o grupo de pacientes com doença infantil-tardia, em ambas as análises (HR Neuro=[0,36], $p < 0,05$; HR Dx=[0,32], $p < 0,01$), e doença juvenil apenas para o tempo a partir do diagnóstico (HR Dx=[0,30], $p < 0,05$) (43).

Freihuber et al., 2017 estudaram os efeitos do miglustate sobre o desenvolvimento neurológico e a sobrevida de pacientes com NPC infantil precoce tratados ou não com miglustate. No grupo de pacientes que recebeu o medicamento, a duração mediana da



exposição foi de 29 meses. Apesar do miglustate, todos os pacientes apresentaram perda de aquisições psicomotoras e desenvolveram outros sintomas neurológicos. Ao final do seguimento, 3/10 pacientes estavam vivos e a sobrevida mediana foi de 5,45 anos (n=7/10). Dentre os pacientes não tratados, a sobrevida mediana foi de 4,42 anos (n=11/16). Não foi observada diferença significativa na sobrevida entre os grupos (HR=0.57; IC 95%: [0.22; 1.49], p=0.25) (41).

Eventos Adversos

No estudo de **Patterson et al., 2007**, os eventos adversos mais frequentes no grupo de pacientes ≥ 12 anos (n=20) foram diarreia (85%), flatulência (70%), perda de peso (65%) e dor abdominal (50%). Outros eventos menos frequentes foram depressão, piora dos tremores, parestesia, fadiga, vômitos, entre outros. Dos doze pacientes pediátricos que receberam miglustate, os eventos adversos mais relatados foram: diarreia (67%), flatulência (33%) e perda de peso sem comprometimento do crescimento (25%) (38).

A segurança do miglustate a longo prazo (até 52 meses) reportada no estudo de **Patterson et al., 2010**, indicou que os eventos adversos mais comuns foram diarreia e tremores, que ocorreram em 67% e 58% dos pacientes avaliáveis. Perda de peso ocorreu em 25% dos pacientes. Outros eventos relacionados ao uso do miglustate foram flatulência e dor abdominal, e a maioria dos sintomas foram leves a moderados. Diarreia ocorreu em 60% dos pacientes (6/10) em um ano, 60% (6/10) em dois anos e 57,1% (4/7) em três anos. Houve aumento dos eventos relacionados ao sistema nervoso (paralisia supranuclear, tremores, distonia e demência) ocorreu em 20% dos pacientes (2/10) em um ano, 20% (2/10) em dois anos e 42,9% (3/7) em três anos. Cinco de dez pacientes apresentaram eventos adversos graves, considerados não relacionados ao uso do miglustate, sendo eles: Doença de Crohn, desidratação e vômitos, marcha anormal, celulite grave e infecção por vírus sincicial respiratório (46).

No estudo de **Wraith et al., 2010**, os eventos adversos mais frequentemente observados foram: diarreia (89,3%), perda de peso (75%), flatulência (64,3%) e tremores (57,1%). Todos foram leves a moderados e, em pacientes juvenis, a perda de peso não resultou em prejuízos no crescimento. Seis pacientes apresentaram eventos adversos graves, não relacionados ao uso do miglustate: introdução de sonda gastrointestinal eletiva, fratura de punho com lesão infectada, estado confusional, aspiração de saliva com congestão pulmonar subsequente e óbito por



acidente de trânsito. Quatro pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos: um por estado confusional associado a insônia e paranoia, um por diarreia, um por progressão de doença e um por neuropatia axonal e tremores (47).

Embora o objetivo do estudo de **Freihuber et al., 2017** não ter sido avaliar desfechos de tolerabilidade e segurança relacionados ao uso do miglustate, foi observado que 70% dos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal. Nenhum outro sintoma/evento foi relatado (41).

No estudo de **Patterson et al., 2015**, que fornece dados de pacientes do Registro Internacional de NPC tratados com miglustate por pelo menos 12 meses, observou-se que 11% dos pacientes apresentaram diarreia crônica, 54% apresentaram trombocitopenia leve a moderada e 33% tiveram novas ocorrências de crises convulsivas durante o seguimento. Antes do início da terapia, estes eventos ocorreram em 2%, 20% e 23% dos pacientes, respectivamente. Outros eventos adversos menos frequentes foram a ocorrência de novos tremores, neuropatia, perda de consciência, colapso circulatório e cáries dentárias (devido à administração do miglustate com bebidas com açúcar) (48).

Fecarotta et al., 2015, em sua série de casos de 25 pacientes com as diferentes formas de NPC, avaliaram mudanças na gravidade de doença e a segurança relacionadas ao uso de miglustate em até 96 meses após o início do tratamento. Os eventos adversos mais notificados nesta coorte foram perda de peso e diarreia, mas também foram registrados episódios de epistaxe, trombocitopenia, insônia, leucopenia, problemas comportamentais, sintomas extrapiramidais, tremores e hipertransaminasemia. Foi observado apenas um evento adverso grave em paciente que apresentou crises convulsivas não controláveis. Nenhum evento que oferecesse risco à vida foi relatado (49).

No estudo de **Pineda et al., 2009**, foram sinalizados eventos adversos potencialmente relacionados ao uso de miglustate para 40,2% dos pacientes (41/102). Os eventos mais frequentes foram diarreia (15,7%) e perda ponderal superior a 10% (16,7%). Outros eventos estavam relacionados à progressão da doença. Um total de 17,6% descontinuou o tratamento devido a óbito, progressão de doença, solicitação de paciente/ familiares, inabilidade de deglutir o medicamento e eventos adversos (50).

No estudo de **Ginocchio et al., 2013**, que avaliou a eficácia e segurança do miglustate a longo prazo, foi relatado que 30% dos pacientes apresentaram eventos adversos



gastrointestinais leves, como diarreia, distensão abdominal e perda de peso. Em apenas um paciente ocorreu eventos adversos graves, que incluíram hipotonia, tremores e distensão abdominal acentuada. Houve necessidade de redução progressiva da dose, já que tais eventos apresentavam característica dose-dependente (39).

Na série de casos de **Herón et al., 2012**, 75% dos pacientes apresentaram eventos adversos decorrentes da terapia, sendo os mais comuns: diarreia, dor abdominal, anorexia e perda de peso, de leve a moderada intensidade. Em três pacientes, foram observados eventos adversos graves, que incluíram astenia e diarreia persistente, com necessidade de retirada progressiva do medicamento, sem sequelas. Em um paciente foi observada constipação persistente. Um paciente apresentava dificuldade de deglutição do medicamento devido a seu sabor, o que se resolveu com a administração conjunta com alimentos; e para outro paciente, a dificuldade se deu devido ao tamanho das cápsulas, o que se resolveu com a redução de seu tamanho (40).



TABELA 1. Características dos estudos selecionados para avaliar eficácia e segurança do miglustate para o tratamento da forma neurológica de NPC.

Ano	Estudo	Desenho de estudo	Objetivo	Classificação da NPC	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Seguimento
2007	Patterson et al.	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar efeitos de miglustate no tratamento de NPC em pacientes adultos, adolescentes e pediátricos	adulto e pediátrico	41 pacientes com NPC	Miglustate (n=20 pacientes adultos e 12 pediátricos) (Ajustado de acordo com superfície corpórea)	cuidados padrão (n=9)	12 meses
2009	Patterson et al.	Série de casos	Relatar desfechos de longo prazo do ensaio clínico de Patterson et al., 2007	adolescentes e adultos	16 pacientes (36 meses - n=15; 42 meses - n= 11; 48 meses - n=9; 66 meses - n=2)	Miglustate (200 mg 3x/dia)	Não se aplica	até 66 meses
2009	Wraith et al.	Série de casos	Apresentar dados de análise post hoc de progressão de doença neurológica	pediátrico (n=10) e adulto (n=19)	29 pacientes com NPC	Miglustate (200mg 3x dia ou ajustado de acordo com a superfície corpórea)	Não se aplica	Não informado
2010	Patterson et al.	Série de casos (extensão Patterson et al., 2007)	Relatar dados de eficácia em pacientes que receberam miglustate por pelo menos 24 meses e segurança e tolerabilidade de terapia de extensão em até 52 meses	pediátrico	10 pacientes com NPC	Miglustate (Ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	24 meses/ 52 meses para segurança
2010	Wraith et al.	Série de casos	Relatar dados de eficácia e segurança a longo prazo do miglustate em pacientes juvenis e adultos	juvenis e adultos	12 meses: n=21/ 24 meses: n=15/ segurança (66 meses): n=28	Miglustate (200 mg 3x/dia)	Não se aplica	24 meses/ até 66 meses para segurança
2017	Freihuber et al.	Coorte retrospectiva	Comparar desfecho de neurodesenvolvimento tratados e não tratados com NPC infantil precoce	Infantil-precoce	26 pacientes com NPC	Miglustate (n=10)	sem tratamento (n=16)	Não informado
2018a	Patterson et al.	Série de casos	Avaliar o efeito de miglustate na sobrevida de pacientes com NPC	infantil precoce, infantil tardio, adulta/adolescente	590 pacientes com NPC	Miglustate	Não se aplica	Não informado
Ano	Estudo	Desenho de estudo	Objetivo	Classificação da NPC	Número de estudos e	Intervenção	Controle	Seguimento



				participantes incluídos				
2018b	Patterson et al.	Série de casos	Relatar dados de progressão de doença em pacientes tratados com miglustate por pelo menos 12 meses	infantil precoce (9,4%), infantil tardia (29,5%), juvenil (36,2%), adulta/adolescente (25%)	241 pacientes com NPC	Miglustate	Não se aplica	média: 3,29 anos
2009	Pineda et al.	Série de casos	Relatar dados de vigilância pós comercialização do miglustate para pacientes com NPC	infantil precoce, infantil tardio, adulta/adolescente	102 pacientes com NPC	Miglustate (Ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	6 anos
2015	Patterson et al.	série de casos	Apresentar dados longitudinais de progressão de doença e observações de segurança em pacientes do Registro de NPC em países europeus	infantil precoce, infantil tardio, adulta/adolescente	92 pacientes com NPC	Miglustate	Não se aplica	média (DP): 2 (0,7) anos
2015	Fecarotta et al.	Série de casos	Relatar os achados de um ensaio clínico independente do miglustate em pacientes italianos com NPC	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	25 pacientes com NPC	Miglustate (200 mg, 3x/dia ou ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	48-96 meses
2013	Ginocchio et al.	Série de casos	Relatar dados de eficácia e segurança da terapêutica com miglustate em 10 pacientes com NPC	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	10 pacientes com NPC	miglustate (n=8) (200 mg, 3x/dia ou ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	Não informado
2012	Héron et al.	Série de casos	Avaliar a progressão de doença e resposta ao tratamento com miglustate em todos os pacientes pediátricos diagnosticados com NPC em hospitais da França	perinatal (n=1), infantil precoce (n=8), infantil-tardia (n=8), juvenil (n=3)	20 pacientes com NPC	miglustate (200 mg, 3x/dia ou ajustado de acordo com superfície corpórea)	Não se aplica	50 meses

Legenda: mg – miligramas, ND – não descrito, NPC – Niemann-Pick C.



TABELA 2. Características dos participantes dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança do miglustate.

Ano	Estudo	Classificação NPC	Intervenção	Controle	Idade (anos) Intervenção Média (DP)	Idade (anos) Controle Média (DP)	% sexo Intervenção	% sexo Controle	Tempo de tratamento Mediana (variação)
2007	Patterson et al.	pediátrico e adulto	Miglustate (n=20)	Cuidados padrão (n=9)	adultos: 25,4 (9,8), variação: 12-42; pediátricos: 7,2 (2,5), variação: 4-11	22,9 (7,5), variação: 13-32	adultos: 55% F; pediátricos: 58% F	56% M	adultos: 364,5 (180-429) dias; pediátrico: 371 (71-400) dias
2009	Patterson et al.	adolescentes e adultos	Miglustate	Não se aplica	22,6 (9,4)	Não se aplica	44%F	Não se aplica	1465 (825-2056) dias
2009	Wraith et al.	pediátrico e adulto	Miglustate	Não se aplica	juvenil/ Adulto: 22,6 (9,4); pediátrico: 7,2 (2,4)	Não se aplica	Não relatado	Não se aplica	NA
2010	Patterson et al.	pediátrico (n=10)	Miglustate	Não se aplica	7,2, variação: 4-11	Não se aplica	58% F	Não se aplica	1073 (725-1604) dias
2010	Wraith et al., 2010	juvenis e adultos	Miglustate	Não se aplica	24,6 (9,1) - <i>baseline</i>	52%F	Não relatado	Não se aplica	1465 (825-2056) dias
2017	Freihuber et al.	Infantil precoce	Miglustate (n=10)	sem tratamento (n=16)	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado	29 meses
2018a	Patterson et al.	infantil precoce, infantil tardia, juvenil, adolescente/ adulta	Miglustate (n=789)	sem tratamento	20 (12,4)	Não se aplica	Não relatado	Não se aplica	NA
Ano	Estudo	Classificação NPC	Intervenção	Controle	Idade (anos) Intervenção Média (DP)	Idade (anos) Controle Média (DP)	% sexo Intervenção	% sexo Controle	Tempo de tratamento Mediana (variação)
2018b	Patterson et al.	infantil precoce (9,4%), infantil tardia (29,5%), juvenil (36,2%), adolescente/ adulta (25%)	Miglustate (n=241)	não se aplica	20,0 (12,4) anos	Não se aplica	Não relatado	Não se aplica	NA
2009	Pineda et al.	infantil precoce, infantil tardia, juvenil, adolescente/ adulta	Miglustate	Não se aplica	13,3 (9,8) anos	Não se aplica	55,9% F	Não se aplica	30,2 (0,4-83,5) meses
2015	Patterson et al.	infantil precoce, infantil tardia, juvenil, adolescente/ adulta	Miglustate	não se aplica	Mediana (variação): 12,0 (0,1-44,7)	Não se aplica	49,9% F	Não se aplica	média (DP): 3,9 (1,9) anos
2015	Fecarotta et al.	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	Miglustate	Não se aplica	16 (11,7); variação: 1,58-43,83	Não se aplica	64% F	Não se aplica	Antes do recrutamento - média (variação): 9,0 (6,0-31,0)



2013	Ginocchio et al.	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	Miglustate	Não se aplica	17,6(8,5), variação: 4-31	não se aplica	70% F	Não se aplica	Após recrutamento - média (variação): 71,0 (48,0-96,0); média (DP): 48 (21) meses
2012	Héron et al.	perinatal (n=1), infantil precoce (n=8), infantil-tardia (n=8), juvenil (n=3)	Miglustate	Não se aplica	mediana (variação): 1,5 (prenatal-14 anos)	Não se aplica	55% F	Não se aplica	infantil precoce: 16 (8-27) meses; infantil-tardio: 1,0 (0,8-5,0) anos; juvenil: 1,0 (0,6-2,5) anos

Legenda: F – feminino, NA – não avaliado.

TABELA 3. Desfechos de eficácia do miglustate no tratamento de NPC (Parte I).

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2007	Patterson et al.	12 meses	Intervenção pediátrico (n=12)	NA	ND	NA	NA	ND	ND	NA
			Intervenção adolescente e adulto (n=20)	NA	n=20 $\Delta=0,2$ (0,7)	NA	NA	30% (água); 15% (purê); 15% (sólidos macios); 35% (cookie) - melhora	MEEM (n= 19) $\Delta=1,2$ (2,5)	NA
			Controle adolescente e adulto (n=9)	NA	n=9 - $\Delta=0,7$ (0,9)	NA	NA	12% adicionais apresentaram dificuldade de deglutir sólidos macios e cookie	MEEM (n=9) $\Delta=-0,3$ (2,8)	NA
			Intervenção (adolescentes/ adultos) vs. Controle	NA	$\Delta=-0,715$; IC 95%: [-1,438 a 0,007]; p=0,52	NA	NA	Para cookie: p=0,044	p=0,165	NA
2009	Patterson et al.	66 meses	adolescente/ adulta: >12 anos (n=14)	NA	66,7%: estabilização (n=12)	NA	NA	78,6% (água), 85,7% (purê), 92,8% (sólido macio e cookie): melhora ou estabilização (n=14)	NA	NA



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Escores de Incapacidade média (DP)	Desfechos de Eficácia					
					Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2009	Wraith et al.	ND	infantil precoce e tardia (n=10) adolescente/adulta (n=19)	NA	n=10: 80% estável ou melhorada n=19: 89,5% estável ou melhorada	NA	NA	n=9: 100% estável ou melhorada n=19: 78,9% estável ou melhorada	NA n=18: 77,7% estável ou melhorada	NA
2010	Patterson et al.	52 meses	pediátrico: <12 anos (n=10)	NA	Baseline: 2,0, IC95%: [0,7-3,3]; Mês 12: 2,3, IC95%: [0,6- 4,0]; Mês 24: 2,6 IC95%: [0,7- 4,5] - Estável em 80%	NA	NA	Mês 24: Estável para 4 tipos de alimentos na maioria dos pacientes. 10% dos pacientes tiveram melhora na deglutição de cookie e 10% teve piora.	NA	NA
2010	Wraith et al.	24 meses/ monitoramento de EA até 66 meses	adolescente/adulto: >12 anos (12 meses - n=21, 24 meses - n=15)	NA	12 meses (n=21)- Baseline: 2,38, IC95%:[1,59; 3,18]; Mês 12 (n=21): 2,57, IC 95%: [1,61; 3,53] - Melhora ou estabilização: 85,9%, IC95%: [66,9%; 98,7%], n=19/ 24 meses (n=15) - Baseline: 2,13, IC95%[1,51; 2,76]; Mês 12: 2,20, IC95%: [1,47; 2,93]; Mês 24: 2,40, IC95%: [1,49; 3,31]	NA	NA	Mês 12 (n=21): 85,7% - melhora ou estabilização para 4 alimentos - Melhora ou estabilização: 78,9%, IC 95%: [54,4%; 94%], n=19; Mês 24 (n=14): 92,9% (água), 85,7% (purê), 78,6% (sólidos macios) e 85,7% (cookie)- melhora ou estabilização	12 meses (n=18) - Baseline: 22,94, IC95%:[20,28; 25,61]; Mês 12: 24,06, IC95%:[21,18; 26,93] - Melhora ou estabilização: 77,8%, IC95%: [52,4%; 93,6%], n=18/ 24 Meses (n=6) - Baseline: 19,5, IC 95%: [12,21; 26,79]; Mês 12: 21,17, IC 95%:[13,94; 28,39]; Mês 24: 19,33, IC 95%: [9,98; 28,69]	NA
2017	Freihuber et al.	ND	Intervenção - Infantil Precoce (n=10) Controle - Infantil Precoce (n=16) Agrupado juvenil	NA NA NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas
2018a	Patterson et al.	10 anos	infantil-tardia juvenil Agrupado - Neuro (n=669); DX (n=590)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2018b	Patterson et al.	3,29 anos	NE	Baseline: 0,38 (0,26) - Infantil- precoce: 0,59 (0,35); Adolescente/ adulto: 0,32 (0,16)	67,8% melhora ou estabilização	69,2% melhora ou estabilização	73,9% melhora ou estabilização	71,3% melhora ou estabilização	NA	NA
2015	Patterson et al.	média (DP): 2 (0,7) anos	infantil-precoce, infanti-tardia, juvenil, adolescente/ adulto (n=92)	Baseline: 0,37 (0,23)/ Última avaliação: 0,38 (0,50)	n=86: 75% melhora ou estabilização	n=86: 71%melhora ou estabilização	n=86: 77% melhora ou estabilização	n=86: 74% melhora ou estabilização	NA	NA
2015	Fecarotta et al.	48-96 meses	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	NA	24 meses: 79% - estabilização e 7%, melhora 48-96 meses, alterações em 43%	24 meses: Distonia - 70% estabilização, 11% melhora 48-96 meses: distonia presente em 55%	24 meses: 56% estabilização, 13% melhora/ 48- 96 meses: presente em 50%	24 meses: Disfagia - 45% estabilização, e 20%, melhora; Deglutição - estabilização ou melhora - 65% (água), 58% (purê), 60% (macarrão) e 55% (cookie) - n=20 48-96 meses: Persistência de alterações em 40-50% dos pacientes	Após 24 meses: 58% tiveram estabilização das alterações cognitivas ou atrasos no desenvolvimento e 10,5%, melhora	NA
Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia						
				Escores de Incapacidade média (DP)	Deambulação	Manipulação	Linguagem	Deglutição	Cognição média (DP)	Crises Convulsivas



2013	Ginocchio et al.	ND	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	Geral (n=8): Δ=0,04/ ano; Infantil-precoce tratada com dose completa (n=1): Δ=0,07; Infantil- tardia: Δ =0,08; juvenil: Δ =0,02; Descontinuação da terapia: Δ =0,17	n=8: 25% estabilização	n=8: 50% estabilização	n=8: 12,5% estabilização	n=8: 50% estabilização	NA	62,5% estabilização
2012	Héron et al.	50 meses	Infantil-precoce (n=8)	18 meses: 62,5% deterioração	ND	ND	ND	10-12 meses: 37,5% necessitaram de alimentação enteral ou por gastrostomia	NA	12,5% novas crises
			Infantil-Tardia (n=8)	75% melhora ou estabilização	ND	ND	ND	ND	NA	25% novas crises (+ cataplexia)
			Juvenil (n=3)	33,3% melhora; 66,7% piora	ND	ND	ND	ND	NA	33,3% novas crises (+ cataplexia)

Legenda: EA – Eventos Adversos, IC95% - Intervalo de Confiança; MEEM – Mini-Exame do Estado Mental, NA – Não avaliado, ND – não descrito.



TABELA 4. Desfechos de eficácia do miglustate no tratamento de NPC (Parte II).

Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2007	Patterson et al.	12 meses	Intervenção pediátrico (n=12)	Velocidade de movimentos oculares horizontais alfa: média (EP): -0,465(0,127) ms/deg.	NA	NA	NA	NDN
			Intervenção adolescente e adulto (n=20)	Velocidade de movimentos horizontais alfa - média (EP): Análise ajustada por características basais: $\Delta = -0,431$ (0,221) ms/deg Exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos (n=13): $\Delta = -0,485$ ms/deg	NA	NA	NA	20%-25% dos pacientes que apresentavam acuidade auditiva prejudicada tiveram melhora em ambos os lados.
			Controle adolescente e adulto (n=9)	Velocidade de movimentos horizontais alfa - média (EP): Análise ajustada por características basais: $\Delta = +0,074$ (0,291) ms/deg. Exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos (n=8): $\Delta = +0,234$ ms/deg	NA	NA	NA	22% piora da acuidade auditiva
			Intervenção (adolescentes/ adultos) vs. Controle	Velocidade de movimentos horizontais alfa: Análise ajustada por características basais: $-0,518$; IC95%[-1,125; 0,089]; p=0,091/ Exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos: $-0,718$; IC 95%: [-1,349; -0,088]; p=0,028) Movimentos oculares horizontais beta: Análise ajustada por características basais: $\Delta = -0,722$; IC95%: [-7,781; 6,337]; p=0,834)	NA	NA	NA	NDN
2009	Patterson et al.	66 meses	adolescente/ adulta: >12 anos (n=14)	NA	NA	NA	NA	NDN
Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou	Outros



Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade	Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
2009	Wraith et al.	ND	infantil precoce e tardia (n=10) adolescente/ adulta (n=19)	Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa (n=9): 66,7% - melhora ou estabilização Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa (n=18): 61,1% - melhora ou estabilização	NA	NA	n=29: 72.4% estáveis (8 crianças)	NDN
2010	Patterson et al.	52 meses	pediátrico: <12 anos (n=10)	Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa (n=9): <i>Baseline:</i> 2,181 (IC95%[1,3-3,0]) ms/deg; Mês 12: 1,692, IC95%[1,0-2,4]) ms/deg no mês 12; Mês 24: 2,106, IC95%[1,3-2,9]) ms/deg - melhor ou estável em 67% // Movimentos horizontais beta (n=9): <i>Baseline:</i> 28,96 IC95%:[13,99; 44,0]; Mês 12: 33,66, IC95%:[18,3-49,0]; Mês 24: 33,47, IC 95%:[17,9-49,1]	NA	NA	Mês 24: 80% estabilização/ 20% piora	NDN
2010	Wraith et al.	24 meses/ monitoramento de EA até 66 meses	adolescente/ adulto: >12 anos (12 meses - n=21, 24 meses - n=15)	Pico de velocidade de movimentos horizontais alfa: 12 meses completos (n=21) - <i>Baseline:</i> 3,06, IC95%:[2,09; 4,04], Mês 12: 2,87, IC95%:[2,03; 3,71] -Melhora ou estabilização em 61,1%, IC95%: [35,8%; 81,7%], n=18/ 24 meses completos (n=15) - <i>Baseline</i> 3,04, IC95%: [1,74; 4,34]; Mês 12: 2,57 [1,65; 3,49]; Mês 24: 3,27, IC95%: 1,22; 5,31] - // Movimentos horizontais beta (n=9): 12 meses completos (n=21) - <i>Baseline:</i> 22,42, IC95%: [17,47; 27,38]; Mês 12: 25,95, IC95%: [20,09; 31,81]/ 24 meses completos (n=15) - <i>Baseline:</i> 19,51, IC95%: [13,81; 25,20]; Mês 12: 22,98, IC 95%: [17,24; 28,73]; Mês 24: 24,85, IC955: [17,75, 31,94]	NA	NA	12 meses completos (n=19): 64,8%, IC95%: [43,5%; 87,4%] - estabilização	NDN
2017	Freihuber et al.	ND	Intervenção - Infantil Precoce (n=10) Controle - Infantil Precoce (n=16)	NA	n=7: 5,45 anos n=11: 4,42 anos	NA	NA	NDN



			Agrupado			HR=0,57; IC95%[0,22; 1,49], p=0,25	NA		
			infantil-tardia			Neuro: HR=0,36 (p<0,05); DX: HR= 0,32 (p<0,001)			
			juvenil			DX: HR=0,30 (p<0,05)			
2018 a	Patterson et al.	10 anos	Agrupado – Neuro* (n=669); DX** (n=590)	NA	NA	Neuro: HR=0,42; DX: HR: 0,49, p<0,001; Consistente em todas as idades (HR= 0,3 a 0,6)	NA	NDN	
2018 b	Patterson et al.	3,29 anos	NE	NA	NA	NA	70,5% melhora ou estabilização	NDN	
2015	Patterson et al.	média (DP): 2 (0,7) anos	infantil-precoce, infanti-tardia, juvenil, adolescente/ adulta (n=92)	NA	NA	NA	69% estabilização ou melhor (33%infantil- precoce, 50% infantil- tardia, 79% juvenil e 94% adolescente/ adulta)/ Progressão média de doença (IC 95%) = 0,038 (0,018- 0,059)/ ano	NDN	
Ano	Estudo	Período de observação	Grupos	Desfechos de Eficácia				Progressão de doença (deterioração, estabilização ou melhora) - média (IC95%)	Outros
				Movimentos Oculares	Sobrevida	Mortalidade			
2015	Fecarotta et al.	48-96 meses	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=6), juvenil (n=9), adulto (n=6), visceral (n=2)	NA	NA	NA	ND	Dismetria: 24 meses: 50% estabilização, 11% melhora; 48-96 meses: presente em 41%/ Gravidade da doença neurológica (MCSS): 56% e	



							6,25% estabilização ou melhora em pacientes com tratamento precoce ou tardio	
2013	Ginocchio et al.	ND	infantil precoce (n=2), infantil tardia (n=3) e juvenil (n=5)	87,5 % estabilização Mudança anual - Geral: 0,03; Infantil precoce: 0,12; Infantil tardia: 0,0; Juvenil: 0,02	NA	NA	37,5% estabilização; 62,5% deterioração	ND
			Geral	NA	NA	15%	NA	ND
			Infantil-precoce (n=8)	NA	NA	12,5% (falência respiratória)	Após 18 meses de terapia: 13% tiveram doença estabilizada	18 meses: 39% comprometimento do trato piramidal
2012	Héron et al.	50 meses	Infantil-Tardia (n=8)	NA	NA	12,5% (pneumonia aspirativa)	39% tiveram doença estabilizada nos primeiros 12 meses	ND
			Juvenil (n=3)	NA	NA	ND	33,3% melhora	12,5% piora da neuropatia

Legenda: EA – Eventos Adversos, EP – Erro Padrão, HR – hazard ratio, ND – Não descrito, NA – Não Avaliado, *Neuro - grupo caracterizado pelo início de sintomas neurológicos; **Dx – grupo caracterizado pela idade em que o diagnósticos de NPC foi feito; MCSS – Mean Composite Severity Score.



TABELA 5. Desfechos de segurança do miglustate para o tratamento de NPC.

Ano	Estudo	Grupos	Desfechos de segurança										
			Diarreia	Flatulência	Dor abdominal	Náusea	Perda de peso	Tremor	Cefaleia	Fadiga	Trombocitopenia	Novas convulsões	Outros
2007	Patterson et al.	Adolescentes e adultos (n=20)	85%	70%	50%	35%	65%	40%	45%	35%			25% dos pacientes adolescentes e adultos tratados com miglustate apresentaram falta de apetite; 20%, 40% e 25% dos pacientes adolescentes/ adultos que receberam miglustate, controles e pacientes pediátricos apresentaram disfagia/ 30%, 25%, 25%, 20%, 20% dos pacientes adultos tratados com miglustate apresentaram insônia, piora dos tremores, marcha espástica, depressão e parestesia, respectivamente. Outros grupos não apresentaram estes eventos
		Controle (n=9)	44%	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Pediátricos (n=12)	67%	33%	0	0	25%	22%	33%	42%			
2009	Patterson et al.	Intervenção (n=14)	50,00%				50%						Perda de peso (média (DP); variação): $\Delta = +0,56 (8,10); 9,3 - 21 \text{ kg}$
2010	Patterson et al.	Intervenção (n=12)	67%	33,30%	ND	ND	25%	58%	50%	42%			Dois pacientes descontinuaram do estudo por EA, um por depressão, perda de memória e letargia, outro por doença de Crohn
2010	Wraith et al.,	Intervenção (n=28)	89,30%	64,30%	39,30%	32,10%	75%	57,10%	39,30%	46,40%			Quatro pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos: um por estado confusional associado a insônia e paranoia, um por diarreia, um por progressão de doença e um por neuropatia axonal e tremores.
Ano	Estudo	Grupos	Desfechos de segurança										
2017	Freihuber et al.	Intervenção		70%			ND	ND	ND	ND			NDN
		Controle	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			NDN



2009	Pineda et al.	Intervenção	15,70%		16,70%					17,6% dos pacientes descontinuaram tratamento devido a óbito por progressão de doença, progressão de doença, solicitação de paciente/familiar, eventos adversos e dificuldade de deglutir.
2015	Patterson et al.	Intervenção (n=92)	11%			2%		54%	33%	33% dos pacientes tiveram novos episódios convulsivos e 54% apresentaram trombocitopenia leve.
2015	Fecarotta et al.	Intervenção	Comum		Comum	Comum		Presente		Foram detectados: epistaxe, insônia, leucopenia, problemas comportamentais, sintomas extrapiramidais, hipertransaminasemia
2013	Ginocchio et al.	Intervenção		30%		10%				10% (1 paciente) apresentou hipotonia, astenia e distensão abdominal após redução progressiva e posterior interrupção
2012	Héron et al.	Intervenção		75%						Em 3 pacientes, EAs foram graves e levaram à interrupção do tratamento: astenia e/ou diarreia persistente resolvida após retirada do miglustate

Legenda: EA – Evento Adverso, ND – Não descrito, NDN – nada digno de nota.. Dx: diagnóstico.

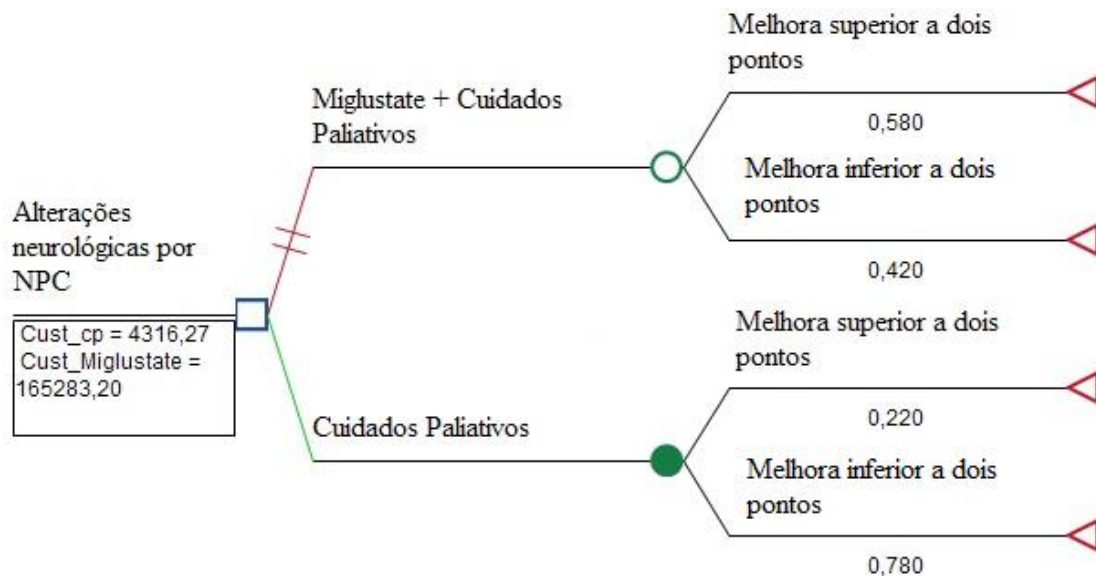


7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (ACE)

Para a análise de custo-efetividade, foi desenhado um modelo baseado em uma árvore de decisão simples, que pode ser visualizado na **Figura 2**, a seguir.

FIGURA 2. Árvore de decisão da escolha do tratamento de alterações neurológicas por NPC.



Fonte: TreeAge Pro® 2019.

Nesta análise, a adição do miglustate foi comparada aos cuidados paliativos exclusivos. Os cuidados paliativos foram definidos, por meio de consulta ao painel de especialistas que compõe o grupo elaborador do PCDT de Doença de Niemann Pick tipo C. O desfecho de efetividade considerado foi a uma melhora de 2 pontos no Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal considerado foi de 12 meses e, por ter período inferior a um ano, não foram aplicadas taxas de desconto. Este horizonte temporal foi escolhido pois a fonte dos dados apresentava apenas um ano de acompanhamento (38).

Os dados de efetividade foram obtidos por meio do ensaio clínico randomizado de Patterson et al., 2007, que comparou pacientes > 12 anos em uso de miglustate mais cuidados



paliativos ou que recebiam apenas cuidados paliativos (38). Os dados de efetividade utilizados podem ser vistos no **Quadro 5**, a seguir.

QUADRO 5. Parâmetro de eficácia dos tratamentos utilizados no modelo.

Grupo	Aumento \geq 2 pontos MEEM	Total	Probabilidade de aumento \geq 2 pontos MEEM
Cuidados Paliativos + Miglustate	11	19	0,58
Cuidados Paliativos	2	9	0,22

Fonte: Patterson et al., 2007 (38).

Os parâmetros de custo para medicamentos foram obtidos pela média ponderada das compras pelo governo federal, fornecida no banco de preços em saúde (BPS). Para anticonvulsivantes, considerou-se o período de março de 2018 a março de 2019. Dados de custo do miglustate foram fornecidos por fonte interna do MS, baseado em compra realizada em março de 2019. Foram estimadas as quantidades mensais necessárias e, a partir destas, foram calculados os valores anuais para cada medicamento.

Os custos de procedimentos relacionados aos cuidados paliativos foram obtidos por meio da tabela SIGTAP. Para gastrostomia, foi considerado apenas o procedimento, sem as eventuais trocas de sonda; para fisioterapia, considerou-se a quantidade mensal máxima permitida descrita no procedimento; para acompanhamento com fonoaudiólogo, considerou-se duas consultas semanais.

A relação dos procedimentos e medicamentos utilizados, bem como seus códigos e custos podem ser visualizados no **Quadro 6**, abaixo.

QUADRO 6. Custos unitários e mensais dos procedimentos e medicamentos utilizados no modelo.

Código	Procedimento	Valor Unitário	Quantidade Anual	Custo anual
CUIDADOS PALIATIVOS				
03.02.06.004-9 ^a	Atendimento fisioterapêutico em paciente com comprometimento cognitivo	R\$ 6,35	240	R\$ 1.524,00
04.07.01.021-1 ^a	Gastrostomia	R\$ 687,76	1	R\$ 687,76
03.01.07.011-3 ^a	Terapia fonoaudiológica individual	R\$ 10,90	96	R\$ 1.046,40
	Carbamazepina 200 mg cp	R\$ 0,07	3600	R\$ 268,92
BPS ^b	Ácido valpróico 250 mg cápsula	R\$ 0,24	1800	R\$ 435,60
	Fenitoína 100 mg cp	R\$ 0,16	2160	R\$ 353,59



Total:				R\$ 4.316,27
CUIDADOS PALIATIVOS + MIGLUSTATE				
MS ^c	Miglustate 100 mg cápsula	R\$ 76,52	2160	R\$ 165.283,20
	Cuidados Paliativos	R\$ 990,14	1	R\$ 4.316,27
Total:				R\$ 169.599,47

Fonte: ^aSIGTAP, ^bBPS e ^cFonte interna do Ministério da Saúde. BPS: Banco de Preços em Saúde.

O uso do miglustate no tratamento de manifestações neurológicas da NPC ocasionou um aumento anual de R\$ 165.283,20 para uma efetividade incremental de 0,36, no aumento superior a 2 pontos no MEEM. Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 459.120,00 para um aumento de 2 pontos no MEEM por paciente (Tabela 6).

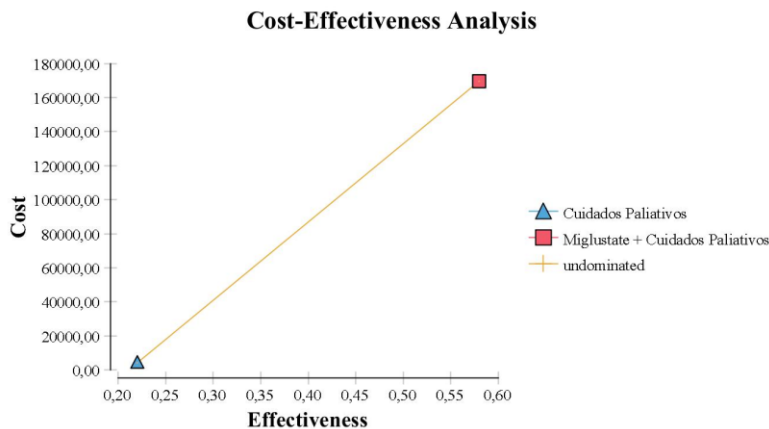
TABELA 6: Razão de custo-efetividade incremental para o miglustate associado aos cuidados paliativos versus cuidados paliativos.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI
Cuidados paliativos	R\$ 4.316,27	-	0,22	-	-
Miglustate + cuidados paliativos	R\$ 169.599,47	R\$ 165.283,20	0,58	0,36	R\$ 459.120,00

Fonte: TreeAge Pro® 2019.

Sabendo que o benefício incremental da adição do miglustate ao tratamento padrão ocasiona aumento de 0,36 na probabilidade de aumentar dois ou mais pontos no MEEM, o custo por cápsula de miglustate deveria ser de R\$5,27, levando-se em consideração a efetividade e o custo do tratamento paliativo.

FIGURA 3. Análise de custo-efetividade da adição do miglustate no tratamento de alterações neurológicas de NPC.



Fonte: TreeAge Pro® 2019.



Optamos por não realizar análise de sensibilidade devido à ausência de dados na literatura para possível variação dos parâmetros.

A análise de custo-efetividade apresenta limitações inerentes à sua metodologia. Primeiramente, os parâmetros de efetividade utilizados foram baseados em apenas um ensaio clínico randomizado, de 2007, com pequeno tamanho amostral e de qualidade metodológica incerta. Ademais, o intervalo considerado para melhora da função cognitiva é controverso, uma vez que o escore total da escala é de 30 pontos e seu ponto de corte varia de acordo com a escolaridade. Dessa forma, um aumento de dois pontos nesta escala pode não ter nenhuma significância clínica, o que não é recomendado como parâmetro de desfecho numa análise de econômica que irá embasar uma tomada de decisão.

Outra limitação refere-se à escolha do modelo utilizado: uma árvore de decisão, estática, que pode não refletir o curso da doença, suas possíveis complicações e os custos atrelados a ela. Contudo, ressalta-se que a escolha do modelo se deu devido à ausência de probabilidades de transição associadas a cada estado.

Um modelo econômico é sempre uma representação da realidade. Porém, num cenário em que os dados de efetividade são retirados de um único ensaio clínico com amostra reduzida (n=28), a validade externa fica comprometida, o que aumenta as incertezas do modelo, limitando e generalização dos achados. Deste modo, os resultados devem ser interpretados com cautela.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a análise do impacto orçamentário do miglustate via oral para o tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C, foram levadas em conta as estimativas de prevalência e incidência da patologia na população geral e a posologia da tecnologia de acordo com as orientações em bula aprovada pela ANVISA.

Sendo a Doença de Niemann-Pick do tipo C uma condição rara e de diagnóstico difícil, inexistem dados acurados quanto à sua frequência (3, 5). Deste modo, para o cálculo do número de indivíduos que serão tratados, foram utilizadas duas fontes de dados: Relatório *Orphanet* de Doenças Raras e dados de Projeção populacional fornecidos pelo Instituto Brasileiro de



Geografia e Estatística (IBGE) para os anos de 2010 a 2060^v. Foi estimado o número de indivíduos brasileiros portadores de NPC para o horizonte temporal desta análise.

De acordo com o relatório de dados de incidência e prevalência de doenças raras divulgado no portal *Orphanet* em janeiro de 2019^{vi}, a prevalência estimada da doença de Niemann-Pick C é de 1 caso para 100.000 indivíduos. Sendo este um relatório de entidade especializada em doenças raras e com extensos dados epidemiológicos disponíveis, esta foi a proporção utilizada para calcular o número de pacientes afetados pela doença. A incidência da NPC também é estimada em 1:100.000 indivíduos (6), embora existam estudos que falem em 1:89000 (54).

Como forma de prever o gasto a longo prazo, foi estipulado um horizonte temporal de cinco anos, partindo do ano de 2020. A projeção do número de indivíduos com NPC nos anos de 2020 a 2024 (total de casos e casos novos), encontra-se na **Tabela 7**, a seguir.

TABELA 7. Número de casos e casos novos da doença de NPC (2020-2024).

Ano	População BR	Casos	Casos Novos
2020	211.755.692	2.118	0
2021	213.317.639	2.133	16
2022	214.828.540	2.148	15
2023	216.284.269	2.163	15
2024	217.684.462	2.177	14

Do total de casos de NPC, nem todos os pacientes que têm o diagnóstico confirmado seriam elegíveis para o tratamento com o miglustate, pois poderiam não apresentar manifestações neurológicas. Diante da inexistência de dados na literatura sobre a proporção de indivíduos que apresentem acometimento neurológico e que, frequentemente, o diagnóstico se dá tardiamente devido, em grande parte, à sua variabilidade clínica (1), considerou-se que 100% dos pacientes com diagnóstico confirmado estariam recebendo miglustate.

Como o miglustate é indicado para o tratamento de manifestações neurológicas da doença de NPC em pacientes pediátricos e adultos, a posologia é calculada por meio da área de

^v IBGE. Tabela 2010-2060 – Projeção da População (Revisão 2018). Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-detalle-de-midia.html?view=mediaibge&catid=2103&id=2188>.

^{vi} Orphanet. Prevalence and Incidence of Rare Diseases: Bibliographic Data. Disponível em: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.



superfície corpórea (m²), conforme bula (8). Na presente análise, considerou-se que os pacientes pediátricos, bem como os adultos, utilizariam a dose máxima, com base no único ensaio clínico randomizado realizado para esta doença (38), em que a amostra pediátrica (<12 anos), teve superfície corpórea média de 1,53 m², correspondente à dose de 600 mg/ dia. Deste modo, os pacientes fariam uso de 180 cápsulas por mês (200mg/ cápsula). No **Quadro 7**, encontram-se informações relativas ao valor unitário de uma cápsula de miglustate e ao valor mensal do tratamento para um paciente.

QUADRO 7. Valor unitário e mensal do tratamento com miglustate conforme tabelas SIASG E CMED.

Tecnologia	Apresentação	Preço na base SIASG (compras públicas), R\$*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), R\$ **
Miglustate	Cápsulas gel 100 mg x180	R\$ 13.773,60	R\$ 35.442,00
	Cápsula gel 100 mg (1 unid.)	R\$ 76,52	R\$ 196,90

*Fonte interna do MS, com base em compra efetuada em 03/2019. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 22/01/2019. Não há Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) para tal tecnologia.

Além dos custos com medicamento, a análise de impacto orçamentário também considerou custos com exame diagnóstico de doenças raras conforme dados do sistema SIGTAP (Procedimento 03.03.01.021-8 – Avaliação Clínica de Doenças Raras: Eixo III – Erros Inatos do Metabolismo)^{vii}. Para tal, considerou-se que para cada caso diagnosticado, 5 indivíduos com suspeita da doença seriam submetidos a este procedimento. Os dados fornecidos no sistema online da tabela de procedimentos do SUS encontram-se no **Quadro 8**, a seguir.

QUADRO 8. Custo do diagnóstico de doenças raras - erros inatos do metabolismo conforme sistema SIGTAP.

Procedimento	Código SIGTAP	Valor SIGTAP	Indivíduos submetidos a exame para 1 diagnóstico confirmado
AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	03.01.01.021-8	R\$ 600,00	5

Fonte: SIGTAP

Nesta análise de impacto orçamentário, foram considerados três cenários. No primeiro, considerando que 100% dos pacientes com diagnóstico confirmado de NPC teriam acesso ao

^{vii} Datasus. SIGTAP: Procedimento 03.03.01.021-8 – Avaliação Clínica de Doenças Raras: Eixo III – Erros Inatos do Metabolismo. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0301010218/02/2019>.



tratamento com miglustate e seriam, de fato, tratados (acesso de 100%). No segundo, considerando prescrição gradual dos medicamentos ao longo do ano, com maior conhecimento a respeito da incorporação e maior acesso ao medicamento (50%, 60%, 70%, 80% e 90%). Diante da inexistência de outros tratamentos modificadores da doença atualmente aprovados para esta condição, não foram incluídos quaisquer outros tratamentos. No terceiro, variou-se a população elegível para o tratamento segundo dados do Relatório da Interfarma para doenças raras^{viii}. Neste cenário, 100 pacientes seriam elegíveis para o tratamento com miglustate, sendo que 100% teriam acesso ao tratamento e não seriam considerados casos incidentes ou óbitos decorrentes da doença. Deste modo, foram considerados apenas os custos do medicamento.

Ainda, considerando que mesmo que o paciente passe a receber o tratamento com miglustate e que os demais cuidados relacionados à doença devem ser mantidos (acompanhamento com diferentes especialidades: nutrição, fisioterapia, terapia ocupacional, uso de medicamentos sintomáticos, entre outros), estes custos não foram incluídos na análise. Deste modo, ressalta-se que os custos da análise de impacto orçamentário apresentados são **incrementais** à terapia modificadora da doença oferecida a estes pacientes.

As estimativas de impacto orçamentário com a incorporação do miglustate estão descritas a seguir.

Análise de Impacto Orçamentário de Exame Específico para Diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo

Nesta análise, considerou-se que, para cada paciente diagnosticado por meio deste exame, cinco deveriam ser submetidos a este procedimento. Deste modo, para o número de casos da doença de Niemann Pick C, em 2020, 10.739 indivíduos realizariam o exame. A partir dos anos subsequentes, apenas os correspondentes aos novos casos seriam testados.

Em 2020, o custo estimado com exames para o diagnóstico da Doença de Niemann-Pick tipo C seria de R\$ 6.352.670,76. Para os demais anos (2021 a 2024), os custos adicionais seriam menores que R\$100.000,00 por ano, totalizando R\$ 6.530.533,86 para o horizonte de 5 anos adotado. O cálculo do impacto orçamentário, por ano, pode ser visto na **Tabela 8**, abaixo.

^{viii} Interfarma. Doenças raras: a urgência do acesso à saúde. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>. Acesso em 09/04/2019.



TABELA 8. Impacto orçamentário dos custos de exame para diagnóstico de erros inatos do metabolismo (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Exame diagnóstico valor/ano
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 6.352.670,76
2021	213.317.639	2.133	16	R\$ 46.858,41
2022	214.828.540	2.148	15	R\$ 45.327,03
2023	216.284.269	2.163	15	R\$ 43.671,87
2024	217.684.462	2.177	14	R\$ 42.005,79
AIO exame DX 5 anos:				R\$ 6.530.533,86

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário; Br: brasileira.

Análise de Impacto orçamentário do miglustate

Para esta análise, inicialmente, foram considerados apenas os custos relacionados ao miglustate com base em valor fornecido por fonte interna do MS, baseado em compra realizada em março de 2019.

Neste cenário, 100% dos pacientes com diagnóstico confirmado da Doença de Niemann-Pick tipo C seriam elegíveis ao tratamento e teriam acesso ao medicamento. Deste modo, para todos os pacientes com NPC tratados, o custo total relacionado ao medicamento ao final de 5 anos seria de R\$ 1.774.927.694,84. As estimativas dos custos podem ser observadas na **Tabela 9**, por mês e por ano.

8.1. CENÁRIO 1: CUSTOS COM MIGLUSTATE E EXAMES DIAGNÓSTICOS COM ACESSO DE 100%

Considerando acesso de 100%, os custos com o miglustate e de exame confirmatório para o diagnóstico da Doença de Niemann Pick tipo C seriam de R\$ 1.781.458.228,70 no horizonte de 5 anos. Na **Tabela 10** podem ser observados os custos do miglustate e do exame diagnóstico no horizonte de 5 anos.



TABELA 9. Análise de impacto orçamentário com base nos custos do miglustate (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Acesso	Valor Unitário SIASG	Valor/mês	Valor/ ano
2020	211.755.692	2.118	0	100%	R\$ 162.035,46	R\$ 29.166.381,99	R\$ 349.996.583,92
2021	213.317.639	2.133	16	100%	R\$ 163.230,66	R\$ 29.381.518,33	R\$ 352.578.219,90
2022	214.828.540	2.148	15	100%	R\$ 164.386,80	R\$ 29.589.623,79	R\$ 355.075.485,43
2023	216.284.269	2.163	15	100%	R\$ 165.500,72	R\$ 29.790.130,07	R\$ 357.481.560,90
2024	217.684.462	2.177	14	100%	R\$ 166.572,15	R\$ 29.982.987,06	R\$ 359.795.844,70
						AIO Miglustate 5 anos:	R\$ 1.774.927.694,84

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. Br: brasileira.

TABELA 10. Análise de impacto orçamentário de custos com medicamento e exames diagnósticos (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Valor/ ano	Exame diagnóstico valor/ano	Custos/Ano	
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 349.996.583,92	R\$ 6.352.670,76	R\$ 356.349.254,68	
2021	213.317.639	2.133	15,61947	R\$ 352.578.219,90	R\$ 46.858,41	R\$ 352.625.078,31	
2022	214.828.540	2.148	15,10901	R\$ 355.075.485,43	R\$ 45.327,03	R\$ 355.120.812,46	
2023	216.284.269	2.163	14,55729	R\$ 357.481.560,90	R\$ 43.671,87	R\$ 357.525.232,77	
2024	217.684.462	2.177	14,00193	R\$ 359.795.844,70	R\$ 42.005,79	R\$ 359.837.850,49	
						AIO miglustate + exames:	R\$ 1.781.458.228,70

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. Br: brasileira.



8.2. CENÁRIO 2: CUSTOS COM MIGLUSTATE E EXAME DIAGNÓSTICO COM ACESSO VARIÁVEL

Neste cenário, utilizou-se acesso variável, com aumento gradual ao longo dos 5 anos. Após a incorporação, o acesso simulado para o primeiro ano foi de 50%, considerando a difusão parcial da incorporação do medicamento e processos regulatórios quanto à aquisição e acesso ao medicamento. A partir do primeiro ano, há aumento gradual de 10% ao ano, chegando a uma cobertura de até 90%.

Considerando a variabilidade de acesso ao medicamento, o impacto orçamentário estimado para os anos de 2020 a 2024 seria de R\$ 1.386.680.040,26 apenas para o miglustate. Quando se considerou o valor dos exames diagnósticos, o impacto orçamentário calculado foi de R\$ 1.393.210.574,12. Nesta simulação, o custo dos exames no horizonte temporal não sofreu alterações e permaneceram os valores fornecidos na **Tabela 8**.

As análises que consideraram as variações de acesso podem ser observadas nas **Tabelas 11 e 12**, a seguir.



TABELA 11. Análise de impacto orçamentário do miglustate com acesso variável (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Acesso	Valor Unitário SIASG	Valor/mês	Valor/ ano
2020	211.755.692	2.118	0	50%	R\$ 81.017,73	R\$ 14.583.191,00	R\$ 174.998.291,96
2021	213.317.639	2.133	16	60%	R\$ 114.261,46	R\$ 20.567.062,83	R\$ 246.804.753,93
2022	214.828.540	2.148	15	70%	R\$ 164.386,80	R\$ 29.589.623,79	R\$ 355.075.485,43
2023	216.284.269	2.163	15	80%	R\$ 132.400,58	R\$ 23.832.104,06	R\$ 285.985.248,72
2024	217.684.462	2.177	14	90%	R\$ 149.914,94	R\$ 26.984.688,35	R\$ 323.816.260,23
						AIO Miglustate 5 anos:	R\$ 1.386.680.040,26

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. Br: brasileira.

TABELA 12. Análise de impacto orçamentário do miglustate e do exame diagnóstico com acesso variável (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Valor/ ano	Exame diagnóstico valor/ano	Custos/Ano	
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 174.998.291,96	R\$ 6.352.670,76	R\$ 181.350.962,72	
2021	213.317.639	2.133	16	R\$ 246.804.753,93	R\$ 46.858,41	R\$ 246.851.612,34	
2022	214.828.540	2.148	15	R\$ 355.075.485,43	R\$ 45.327,03	R\$ 355.120.812,46	
2023	216.284.269	2.163	15	R\$ 285.985.248,72	R\$ 43.671,87	R\$ 286.028.920,59	
2024	217.684.462	2.177	14	R\$ 323.816.260,23	R\$ 42.005,79	R\$ 323.858.266,02	
						AIO miglustate + exames:	R\$ 1.393.210.574,12

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário. Br: brasileira.



8.3. CENÁRIO 3

Neste cenário 100 pacientes com doença de Niemann Pick tipo C seriam elegíveis para tratamento com miglustate^{ix}. Deste modo, considerando-se os custos com medicamentos, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 172.681.200,00. Os resultados desta análise podem ser vistos na Tabela 13, a seguir.

TABELA 13. Análise de impacto orçamentário em população elegível em relatório Interfarma (2020-2024).

Pacientes Elegíveis	Custo mensal SIASG*	Custo Anual	AIO 5 anos
100	R\$ 2.878.020,00	R\$ 34.536.240,00	R\$ 172.681.200,00

*Fonte interna do MS, com base em compra efetuada em 03/2019, sendo o valor unitário de R\$ 76,52.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O ensaio clínico randomizado incluído neste estudo teve qualidade metodológica incerta, na medida em que não forneceu informações sobre cegamento de participantes e pacientes, não sendo possível depreender, pelo padrão dos desfechos avaliados, se o fato de o estudo ter sido *open label* poderia ter resultado em algum tipo de viés. Além disso, a análise dos dados, embora por intenção de tratar, não foi realizada do modo mais apropriado (mITT). Não houve cálculo de tamanho amostral formal e os grupos apresentaram diferenças nas características basais. O julgamento do risco de viés, por domínio, encontra-se na **Figura 4**.

^{ix} Número obtido diretamente pelo MS, de acordo com relatório da Interfarma de 2018.



	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
Patterson et al., 2007							

FIGURA 4. Sumarização do risco de viés do ECR incluído, por domínio da ferramenta da Cochrane.

A coorte incluída neste PTC foi apresentada por meio de resumo para evento científico. Devido a restrições de conteúdo e espaço, característicos deste tipo de material, diversas informações a respeito da metodologia do estudo deixaram de ser fornecidas, prejudicando a sua avaliação. Deste modo, considerou-se que o estudo tem alto risco de viés, considerando-se os itens da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*. Os demais estudos, séries de caso, pelo próprio desenho metodológico, têm qualidade metodológica baixa, sem controle de variáveis de confusão e grupo comparador.

A evidência científica resultante do conjunto de estudos incluídos nesse PTC teve qualidade muito baixa, considerando-se o alto risco de viés dos estudos incluídos para todos os desfechos considerados. A tabela de sumário de evidências (*Summary of Findings, SoF*), para cada desfecho, encontra-se a seguir (Tabela 14). A seguir encontra-se, também, a tabela de sumarização das evidências (Tabela 15).



TABELA 14. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*summary of findings (SOF)* do software GRADE PRO).

Certainty assessment							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Movimentos oculares sacádicos alfa (HSEM α) (seguimento: variação 12 meses para 24 meses)									
4	ensaios clínicos randomizados estudos observacionais	muito grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	Observou-se tendência de redução na velocidade dos movimentos oculares no grupo intervenção (0,518; IC95%: [-1,125; 0,089]; p=0,091). Quando excluídos pacientes em uso de benzodiazepínico, houve redução da velocidade a favor do miglustate 0,718; IC 95%: [-1,349; -0,088]; p=0,028) (38). Três estudos apresentaram dados de análise de extensão para as populações pediátrica (<12 anos) e adolescente/ adulta do ensaio clínico randomizado. Observou-se que 2/3 ou mais da amostra tiveram este parâmetro melhorado ou estabilizado em até 24 meses. Embora tenha apresentado grande parcela de indivíduos com boa resposta ao tratamento, não existe comparador ou indícios de que tais alterações estejam associadas ao tratamento, sendo que na análise inicial não houve diferença entre os grupos (42, 46, 47).	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
Cognição (seguimento: 12 meses)									
4	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	grave ^{e,f}	nenhum	Embora o grupo intervenção tenha apresentado discreta melhora nos escores médios de MEEM ($\Delta=1,2$; DP=2,5) em relação ao grupo controle ($\Delta=-0,3$; DP=2,8), não houve diferença com significância estatística entre os grupos (p=0,165) (38). Em dois estudos, mais de 2/3 da amostra teve melhora ou estabilização da cognição em até 24 meses (45, 49). Em um estudo observou-se que houve melhora nos escores médios do MEEM tanto para quem completou 12 meses de terapia (n=18; <i>Baseline</i> : 22,94, IC95%:[20,28; 25,61]; 24,06, IC95%: [21,18; 26,93], com melhora ou estabilização em 77,8%), quanto para quem completou 24 meses (n=6; <i>Baseline</i> : 19,5, IC 95%: [12,21; 26,79]; Mês 12: 21,17, IC 95%:[13,94; 28,39]) nos primeiros 12 meses. Ao final dos 24 meses houve declínio dos escores médios em relação aos 12 meses (Mês 24: 19,33, IC 95%: [9,98; 28,69]) (47).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Crises convulsivas



Certainty assessment							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{c,g}	não grave	não grave	nenhum	Em um dos estudos, observou-se que mais de 2/3 da amostra teve melhora ou estabilização dos episódios convulsivos. Aproximadamente 19% dos pacientes com as formas infantil precoce e tardia e 33% dos pacientes juvenis apresentaram novas crises (39, 40).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida									
1	estudo observacional	grave ^h	não grave	grave ⁱ	não grave	nenhum	Para pacientes em uso de miglustate, o tempo médio de sobrevida foi de 5,45 anos e, para os controles, 4,42 anos (41).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Progressão de doença									
7	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{c,g,j}	grave	grave ^k	nenhum	Doença teve estabilização ou melhora em mais de dois terços dos pacientes, com base nos escores de incapacidade, em diferentes períodos de seguimento (de 24 a 96 meses) (39, 40, 44-48)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Incapacidade									
4	estudo observacional	muito grave ^{b,h}	grave ^{g,j}	não grave	não grave	nenhum	Os estudos que avaliaram os escores de incapacidade sugerem que houve estabilização da doença com o uso de miglustate, embora não nenhum estudo tenha incluído grupo comparador (39, 40, 44, 48). Em apenas um estudo (40), observou-se que mais de 60% dos pacientes juvenis e infantis precoce apresentaram deterioração neurológica. Os demais apresentaram melhora ou estabilização do quadro.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Deambulação



Certainty assessment							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
9	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,j}	não grave	não grave	nenhum	O único ensaio clínico incluído (38) evidenciou que não houve diferença na deambulação para os grupos intervenção e controle, embora os resultados tenham sido inicialmente favoráveis ao miglustate. Os estudos de extensão e as análises post hoc, que não incluíram grupo controle, apresentaram melhora ou estabilização dos escores de deambulação, no entanto (42, 45-47). Nas demais séries de casos, mais de 60% dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização deste parâmetro, com exceção de um estudo, em que apenas 25% apresentou estabilização (39, 44, 48, 49).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Manipulação

4	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{g,j}	não grave	não grave	nenhum	Pelo menos 50% dos pacientes em uso de miglustate apresentaram melhora ou estabilização de escores de manipulação, em diferentes tempos de seguimento (39, 44, 48, 49).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	----------------------	-----------	-----------	--------	---	---------------------	------------

Linguagem

4	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{g,j}	não grave	não grave	nenhum	Houve melhora da deglutição em mais de 60% dos pacientes, embora aos 18-96 meses, os sintomas ainda persistiam em 50% (40). Um estudo, em contrapartida, encontrou que apenas 12,5% dos pacientes apresentaram estabilização dos escores para linguagem (39).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	----------------------	-----------	-----------	--------	---	---------------------	------------

Deglutição



Certainty assessment							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
10	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,j}	não grave	grave ^e	nenhum	No único ensaio clínico randomizado incluído, o grupo intervenção apresentou pequena melhora na deglutição dos quatro tipos de alimentos testados (15%-35%), enquanto 12% a mais de controles apresentaram dificuldade de deglutir alimentos sólidos. A diferença só foi significativa para <i>cookies</i> (38). Para os estudos de extensão e análises post hoc, foi relatada alta frequência de pacientes que apresentaram melhora ou estabilização deste domínio, que não teve significância estatística no estudo principal (42, 45-47). Nas demais séries de caso, foi observada a mesma tendência (39, 44, 48, 49). Em um estudo, a piora da deglutição resultou na necessidade de 37,5% dos pacientes de terem alimentação por sonda nasoenteral ou por gastrostomia (40).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade									
2	estudo observacional	grave ^{h,i}	grave ^{c,j}	não grave	grave ^e	nenhum	Os resultados quanto aos efeitos do miglustate sobre mortalidade são conflitantes. Em coorte retrospectiva com crianças, não houve diferença no risco de mortalidade entre os grupos (HR=0,57, IC95%: [0,22; 1,49], p=0,25) (41). Já em série de casos com número muito maior de pacientes, observou-se que houve redução significativa do risco de mortalidade (HR = 0,49, p<0,001) (43).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos Adversos									
10	ensaios clínicos randomizados estudo observacional	muito grave ^{a,b}	grave ^{c,g,j}	não grave	não grave	nenhum	Os eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais (diarreia, flatulência, desconforto abdominal) e perda de peso. Estes eventos se resolveram após redução ou retirada do medicamento. Falta de apetite, tremores, trombocitopenia, cefaleia e novos episódios convulsivos também foram relatados (38-42, 46-50).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: ECR – Ensaio Clínico Randomizado; HR – *hazard ratio*; IC 95% - Intervalo de confiança 95%, MEEM: Mini exame do estado mental; **Explicações:** a. Alto risco de viés pela ferramenta Cochrane; b. Inclusão de série de casos; c. Heterogeneidade metodológica entre estudos; d. Desfecho substituto; e. Intervalo de confiança amplo; f. Grande número de perdas, com redução do n em até 3x; g. tempos de seguimento diferentes; h. Limitação de Informações (resumo); i. Inclui apenas pacientes com uma forma de doença (de quatro possíveis); j. subgrupos diferentes; k. baseada em escores de incapacidade; l. Alto Risco de viés pela (NOS).



TABELA 15. Sumarização de evidências para tomada de decisão.

Qual a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento da doença de Niemann Pick tipo C (NPC)?	
POPULAÇÃO:	Manifestação neurológica da doença de Niemann-Pick tipo C
INTERVENÇÃO:	Miglustate
COMPARADOR:	Cuidado padrão (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, medicamentos para controle de sintomas) ou nenhum comparador nas séries de caso e análises de extensão do ECR.
DESEFECHOS PRINCIPAIS	Benefícios: Redução de progressão neurológica da doença, melhoria em escores de incapacidade
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS)

Avaliação

Problema
O problema é uma prioridade?
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
<ul style="list-style-type: none">• A NPC é uma doença hereditária, rara, com prevalência estimada de 1:100.000^x. Apresenta manifestações neuroviscerais, com deterioração neurológica progressiva, resultando em incapacidade e morte prematura (2, 5).• O miglustate é, atualmente, o único tratamento modificador da doença registrado para manifestações neurológicas da doença de Niemann Pick tipo C(55). Usualmente os pacientes recebem medicamentos para controle de sintomas e fazem acompanhamento com equipe multidisciplinar com vistas a melhorar a qualidade de vida (5, 55).
Efeitos desejáveis
Quão substanciais são os efeitos desejáveis antecipados?
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
<ul style="list-style-type: none">• Estabilização ou melhora nos escores de incapacidade e sub escores - deambulação, manipulação, linguagem e deglutição: tendência à estabilização dos escores de deambulação e deglutição - ausência de diferença entre intervenção e comparador (38); melhora ou estabilização em mais de 50% da amostra em uso de miglustate (7, 39, 40, 42, 44-49);• Estabilização ou melhora dos movimentos oculares: ausência de diferença entre intervenção e comparador em análise ajustada por características basais; Diferença com significância estatística a favor do miglustate com em pacientes que não utilizavam benzodiazepínicos (-0,718; IC 95%: [-1,349; -0,088]; p=0,028) (38); estabilização ou melhora em mais de 60% dos pacientes em uso de miglustate (39, 46, 47);• Estabilização ou melhora na função cognitiva: tendência a favor do miglustate, porém sem diferença entre os grupos (p=0,165) (38); melhora ou estabilização em mais de 55% dos pacientes em uso de miglustate (45, 47, 49);

^x Orphanet. Prevalence and Incidence of Rare Diseases: Bibliographic Data. Disponível em: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.



- Melhora ou estabilização de episódios convulsivos: Melhora em mais de 60% dos pacientes com as formas infantil precoce, tardia e juvenil em uso de miglustate (39); ocorrência de novas crises e cataplexia em 21% de pacientes pediátricos em uso de miglustate (40);
- Estabilização da progressão de doença (controverso): Estabilização ou melhora em mais de 60% dos pacientes em uso de miglustate (42, 44, 45, 47, 48); estabilização em menos de 40% dos pacientes em uso de miglustate (39, 40); Deterioração em 20% (46) e em 62,5% (39); e
- Aumento de sobrevida e redução na mortalidade: ausência de diferença estatisticamente significativa entre intervenção (5,45 anos) e controle (4,42 anos) na forma infantil precoce, com HR=0,57; IC95%[0,22; 1,49], p=0,25 (41, 43); redução do risco de mortalidade para pacientes em uso de miglustate, com significância estatística para as formas infantil tardia e juvenil (43).

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais são os efeitos indesejáveis antecipados?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Sintomas gastrointestinais (diarreia, desconforto abdominal, náusea, vômito e flatulência) – 50% a 89,5% (42, 47)
- Alterações hematológicas (trombocitopenia) – 54% (48)
- Perda de peso (sem prejuízo de crescimento em crianças) – 16,10% - 75% (47, 50)
- Tremores – 2% - 58% (46, 48)
- Outros eventos adversos: novos episódios convulsivos (48), cefaleia – 33-50% (38, 46), fadiga – 35% - 46,40% (38, 47). Insônia, problemas comportamentais, falta de apetite, alteração de enzimas hepáticas e disfagia também foram relatados, embora com menor frequência (38, 49);
- Maioria dos desfechos sobre a eficácia do miglustate são descritivos, sem comparador e sem teste estatístico. A definição de melhora é subjetiva, sendo difícil mensurar qual é a significância clínica de um desfecho de melhora ou de estabilidade.

Certeza na evidência

Qual a certeza global na evidência dos efeitos?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- A qualidade geral da evidência é **muito baixa**. Segue o julgamento para desfechos específicos:
- Qualidade de evidência muito baixa para estabilização ou melhora em parâmetros de movimentos oculares;
- Qualidade de evidência muito baixa quando à estabilização ou melhora da função cognitiva;
- Qualidade de evidência muito baixa a respeito da estabilização ou melhora de crises convulsivas;
- Qualidade de evidência muito baixa quanto a ganhos em sobrevida e redução de mortalidade;
- Qualidade de evidência muito baixa para progressão de doença;
- Qualidade muito baixa para melhora ou estabilização nos escores de incapacidade e seus sub escores (deambulação, manipulação, linguagem e deglutição);
- Qualidade de evidência muito baixa para eventos adversos.

Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza importante sobre a variabilidade de quanto as pessoas dão valor ao desfecho principal?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA



- Medicamento via oral, 3x ao dia.
- Há relatos de descontinuidade do tratamento devido à falta de percepção de eficácia, dificuldade de deglutição, progressão de doença e óbito (47, 50).
- Desfecho avaliado por meio de ECR é pouco importante (movimento sacádico ocular) e pode não ser relevante do ponto de vista do paciente, seus cuidadores e família.

Balanço entre efeitos (riscos e benefícios)

O balanço entre risco e benefício favorece a intervenção ou o comparador?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:
- Ausência de diferença entre grupo intervenção e comparador em deglutição, deambulação, cognição e movimentos oculares ajustados por características basais em pacientes com as formas adolescente e adulta da doença;
- Escores de incapacidade e sub escores com tendência à estabilização da doença;
- Tendência à estabilização de episódios convulsivos, porém ocorrência de novas crises;
- Tendência à estabilização da função cognitiva e progressão de doença;
- Ausência de diferença na sobrevida e mortalidade em pacientes com a forma infantil precoce da doença, comparados ao grupo controle;
- Eventos adversos gastrointestinais, perda de peso e tremores são frequentes. Menos comumente, pode ocorrer fadiga, cefaleia, insônia, alterações comportamentais, novos episódios convulsivos e trombocitopenia; e
- Descontinuidade ao tratamento devido à dificuldade de deglutir medicamento, progressão de doença, solicitação de pacientes e familiares, percepção de ausência de efeito do tratamento e óbito.

Necessidade de recursos (Impacto Orçamentário)

Quão altos são os recursos requeridos (custos)?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Avaliação impacto orçamentário:
- Acesso 100% (2020 a 2024)
- Somente população SUS.
- Ano 1 - R\$ 356,3 milhões
- 5 anos: R\$ 1,78 bilhão

FIGURA 5. Análise de impacto orçamentário de custos com medicamento e exames diagnósticos (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Valor/ ano	Exame diagnóstico valor/ano	Custos/Ano
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 349.996.583,92	R\$ 6.352.670,76	R\$ 356.349.254,68
2021	213.317.639	2.133	15,61947	R\$ 352.578.219,90	R\$ 46.858,41	R\$ 352.625.078,31
2022	214.828.540	2.148	15,10901	R\$ 355.075.485,43	R\$ 45.327,03	R\$ 355.120.812,46
2023	216.284.269	2.163	14,55729	R\$ 357.481.560,90	R\$ 43.671,87	R\$ 357.525.232,77
2024	217.684.462	2.177	14,00193	R\$ 359.795.844,70	R\$ 42.005,79	R\$ 359.837.850,49
AIO miglustate + exames:						R\$ 1.781.458.228,70

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário.



- Acesso variável (50% - 60% - 70% - 80% - 90%);
- Somente população SUS
- Ano 1: R\$ 181,3 milhões
- 5 anos: R\$ 1,4 bilhão

FIGURA 6. Análise de impacto orçamentário do miglustate e do exame diagnóstico com acesso variável (2020-2024).

Ano	População Br	Casos	Casos Novos	Valor/ ano	Exame diagnóstico valor/ano	Custos/Ano
2020	211.755.692	2.118	0	R\$ 174.998.291,96	R\$ 6.352.670,76	R\$ 181.350.962,72
2021	213.317.639	2.133	16	R\$ 246.804.753,93	R\$ 46.858,41	R\$ 246.851.612,34
2022	214.828.540	2.148	15	R\$ 355.075.485,43	R\$ 45.327,03	R\$ 355.120.812,46
2023	216.284.269	2.163	15	R\$ 285.985.248,72	R\$ 43.671,87	R\$ 286.028.920,59
2024	217.684.462	2.177	14	R\$ 323.816.260,23	R\$ 42.005,79	R\$ 323.858.266,02
AIO miglustate + exames:						R\$ 1.393.210.574,12

Legenda: AIO – Análise de Impacto Orçamentário.

- Acesso 100%
- População elegível: 100 pacientes
- Impacto orçamentário em 5 anos: R\$ 172,7 milhões

FIGURA 7. Análise de impacto orçamentário do miglustate com população elegível segundo dados da Interfarma (2020-2024).

Pacientes Elegíveis	Custo mensal SIASG*	Custo Anual	AIO 5 anos
100	R\$ 2.878.020,00	R\$ 34.536.240,00	R\$ 172.681.200,00

*Fonte interna do MS, com base em compra efetuada em 03/2019, sendo o valor unitário de R\$ 76,52.

Valor unitário do miglustate (cápsula) considerado para incorporação de R\$ 76,52 (MS)^{xi}

Custo-efetividade

A razão custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou o comparador?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- O miglustate é o único tratamento farmacológico modificador do curso da doença com aprovação em bula;
- Nenhum dos estudos utilizou comparador ativo com outro fármaco modificador da atividade da doença;
- Comparado aos cuidados paliativos, a adição do miglustate ao tratamento ofertado atualmente resulta em RCEI de R\$ 459.120,00;

Equidade

Qual seria o impacto da equidade em saúde?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Único medicamento modificador de doença aprovado (55);
- O acesso ao medicamento, atualmente, dá-se por meio de ações de judicialização; e

^{xi} Fonte Interna do Ministério da Saúde.



- Atualmente é oferecido pelo SUS para outras condições que não NPC (Doença de Gaucher^{xii}).

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Provavelmente aceitável por ser único medicamento modificador de doença, além de ser de fácil uso (oral);
- Medicamento já adquirido para o tratamento da doença de Gaucher, o que facilita a ampliação do uso;
- Possibilidade de redução de gasto com a redução/eliminação do fator judicialização;
- O PBAC foi a única agência internacional que avaliou o miglustate e considerou os dados de efetividade insuficientes para justificar os custos adicionais em relação à terapia paliativa.

Viabilidade de implementação

A implementação da intervenção é viável?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- O medicamento se encontra contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
- O paciente deve manter o uso de medicamentos para controle de sintomas e acompanhamento periódico com equipe especializada. Deste modo, a oferta do miglustate geraria um ônus adicional ao tratamento que é proporcionado atualmente.
- Haverá necessidade de readequação da rede para distribuição do medicamento mediante diagnóstico confirmado.

10. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU*; *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud*, *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso de miglustate para o tratamento da doença de Niemann-Pick tipo C.

^{xii} Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Doenca_de_Gaucher.pdf, acesso em 27/02/2019.



Embora o uso do miglustate tenha sido aprovado pelas agências de regulação sanitária de diferentes países, existem poucos relatórios baseados em avaliações de tecnologia em saúde disponíveis.

O PBAC^{xiii}, em 2013, concluiu que os dados de efetividade clínica do miglustate eram insuficientes, considerando que não houve evidência aceitável que associasse aumento de sobrevida associada ao uso do miglustate. Além disso, a razão de custo-efetividade incremental do medicamento não foi considerada aceitável em relação ao controle, a terapia padrão (paliativa).

Não foram encontrados relatórios de recomendação nas agências *SBU*, *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud*, *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)* e *NICE*. Na página do CADTH^{xiv}, foi encontrada uma avaliação para o miglustate, mas para outra indicação terapêutica (Doença de Gaucher), em que a recomendação foi negativa pelos mesmos motivos que o PBAC não recomendou o uso do miglustate para a Doença de Niemann-Pick tipo C.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Niemann-Pick tipo C é uma condição genética rara, altamente incapacitante e sem cura. Pode ter acometimento neurológico ou sistêmico, sendo o último caracterizado por visceromegalia e, em casos mais graves, comprometimento pulmonar(5).

Na doença neurológica, ocorre alteração de movimentos sacádicos horizontais em 100% dos pacientes (38). Paralelamente, podem ocorrer ainda alterações na deambulação/ marcha, manipulação (comprometimento da força e controle motor), linguagem e deglutição, componentes da Escala de Incapacidade de Iturriaga (51). Em alguns estudos, uma versão modificada da escala, proposta por Pineda et al., 2010, foi utilizada. Para compor o escore final, são incluídas avaliações de ocorrência de episódios convulsivos e os movimentos oculares (23). Entretanto, a doença ainda pode trazer limitações relacionadas ao prejuízo cognitivo ou alterações psiquiátricas(2, 5).

^{xiii} PBAC: MARCH 2013 PBAC OUTCOME - SUBSEQUENT DECISIONS NOT TO RECOMMEND. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.PBS.GOV.AU/INFO/INDUSTRY/LISTING/ELEMENTS/PBAC-MEETINGS/PBAC-OUTCOMES/2013-03/SUBSEQUENT-DECISIONS-NOT-TO-RECOMMEND](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/subsequent-decisions-not-to-recommend);

^{xiv} CADTH: MIGLUSTAT [ZavescaTM – Actelion]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Zavesca_2004Nov24.pdf



O tratamento é baseado no acompanhamento de equipe multidisciplinar e envolve a ação de equipe médica, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, nutricionista e enfermeiros, com o objetivo de reduzir os efeitos negativos decorrentes das limitações, além de melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (tratamento padrão) (4, 5).

Atualmente, o miglustate é o único tratamento modificador da doença aprovado por diferentes agências de regulação. Seu uso tem sido empregado com o objetivo de estabilizar a doença neurológica ou promover melhoras no quadro, com atenuação ou reversão dos sintomas (1, 2, 4).

No presente PTC foram avaliadas a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento das manifestações neurológicas da NPC. Os estudos incluídos têm risco de viés incerto (38) ou alto (39-50). Portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Os estudos que avaliaram os escores de incapacidade dos pacientes com NPC evidenciaram que houve aumento discreto deste parâmetro no período considerado com o uso do miglustate (39, 48). No estudo que estratificou a diferença nos escores de incapacidade pela forma da doença, observou-se que quanto mais precoce a forma neurológica, maior o aumento dos escores (infantil precoce>infantil tardia> juvenil). Dos pacientes avaliáveis, metade apresentou estabilização nos escores de manipulação e deglutição e, com menor frequência, dos de deambulação e linguagem (39). Embora tenha ocorrido aparente piora da incapacidade, as alterações nos escores foram pequenas, possivelmente indicando estabilização da doença. Em outro estudo, observou-se que quase dois terços dos pacientes com as formas infantil precoce e juvenil um terço dos juvenis apresentaram piora nos escores de incapacidade e três quartos apresentaram estabilização (40).

No estudo que comparou grupo de indivíduos tratados e não tratados, embora o grupo controle médio tenha apresentado piores resultados para deambulação e as análises tenham mostrado diferença a favor do miglustate, não houve significância estatística (38). Em estudos de extensão e post-hoc derivados deste ECR, foram relatados altos índices de estabilização ou melhora na deambulação, tanto para pacientes pediátricos (80%) (46, 56) quanto adultos (66,7% a 89,5%) (42, 45, 47). Entretanto, deve-se atentar para o fato de que, no ECR, os resultados não tiveram significância estatística para adolescentes e adultos. Deambulação em pacientes pediátricos não foi avaliada no ensaio clínico (45). Nos demais estudos, que incluíram apenas indivíduos em uso de miglustate, foi relatada estabilização ou melhora em mais de dois terços das amostras (44, 48, 49).



Em estudos em que foram avaliadas distonia e linguagem, foram incluídos apenas pacientes em uso de miglustate. Mais de dois terços da amostra (com as diferentes formas de NPC neurológica) apresentaram melhora ou estabilização em ambos parâmetros em um período de 2 a 3 anos (44, 48). Em estudo que avaliou efeitos a longo prazo do miglustate, observou-se melhora ou estabilização de distonia e linguagem, também em mais de dois terços da amostra. Entretanto, aos 48 – 96 meses, alterações ainda estavam presentes em mais da metade dos pacientes (49).

No ensaio clínico de Patterson et al. 2007, foi observada melhora de pequena parcela dois pacientes em uso de miglustate na deglutição dos quatro tipos de alimento utilizados (água, purê, sólidos macios e 1/3 de cookie). Dentre os controles, observou-se piora de 12% dos pacientes para deglutir sólidos macios e o cookie, porém somente houve diferença com significância estatística entre os grupos para o último tipo de alimento. A maioria dos pacientes pediátricos não apresentava alterações de deglutição no início do estudo, por isso não foram esperadas melhoras durante os doze meses de terapia (38).

Os estudos de extensão e a análise post hoc que derivaram do ensaio clínico citado anteriormente (38) apresentaram altas frequências de melhora ou estabilização da deglutição a longo prazo (24-66 meses) (42, 45, 47). Mais uma vez, deve-se ressaltar que estas análises não tiveram significância estatística no estudo inicial. Pacientes pediátricos mantiveram capacidade de deglutição estável ou apresentaram melhora (45, 46), embora menos de 20% apresentasse este domínio alterado no *baseline* (38).

Em duas séries de caso, cujos dados são provenientes de registros internacionais de doença, observou-se que mais de dois terços apresentou melhora ou estabilização na capacidade de deglutição em 2 – 3 anos em uso de miglustate (44, 48). Em outra análise da eficácia do miglustate a longo prazo, observou-se que, embora tenha ocorrido estabilização ou melhora de disfagia e deglutição em mais da metade dos pacientes em 24 meses, as alterações ainda estavam presentes em 40-50% (49).

No único ensaio clínico randomizado incluído, os movimentos oculares sacádicos horizontais alfa foram avaliados como desfecho primário, por estarem presentes na totalidade dos pacientes que apresentam manifestações neurológicas da doença. A análise deste parâmetro em indivíduos adultos em uso de miglustate e controles (tratamento padrão) mostrou que não houve diferença entre os grupos na análise ajustada por características basais.



Com a exclusão de pacientes em uso de benzodiazepínicos, medicamento que interfere neste parâmetro, observou-se diferença a favor do grupo intervenção (38).

Ainda em relação aos movimentos sacádicos horizontais alfa, as análises de extensão realizadas derivadas do estudo citado anteriormente evidenciaram que houve melhora ou estabilização nos movimentos oculares alfa nos primeiros doze meses, com piora até os 24 meses, tanto para pacientes pediátricos (46) quanto adultos (47).

Quando considerados os movimentos horizontais beta, Patterson et al., 2007 não encontraram diferenças entre os grupos nos 12 meses de tratamento (38) (Patterson et al., 2007). Nas análises de extensão, houve deterioração nos primeiros 12 meses, com posterior estabilização até os 24 meses em pacientes <12 anos (46). Nos adolescentes e adultos, houve deterioração progressiva nestes movimentos (47).

Quanto à cognição, no ensaio clínico randomizado incluído observou-se que os grupos intervenção e tratamento de pacientes adolescentes/ adultos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em 12 meses de terapia (38). Já no estudo de extensão que derivou dele, observou-se melhora de 1,12 pontos na média do MEEM (de 22,94 a 24,06) em 12 meses. Neste período, houve estabilização ou melhora de aproximadamente três quartos dos pacientes (47). Embora não haja grande diferença em termos quantitativos, um indivíduo com estas pontuações deixaria de ter prejuízo cognitivo leve para apresentar função cognitiva normal, considerando-se um ponto de corte de 24 (52). Ainda neste mesmo estudo, dentre os pacientes que completaram 24 meses de tratamento, observou-se que houve aumento médio nos escores de MEEM nos primeiros 12 meses. A melhora observada não se manteve ao final dos 24 meses, retornando aos valores basais (47). Pacientes com as formas infantil precoce, infantil tardia e juvenil foram avaliados por testes para avaliação de atrasos de desenvolvimento e prejuízo cognitivo (Escala de Desenvolvimento Mental de Griffith e Escala de Wechsler-Bellevue) após 24 meses de tratamento. Observou-se que a maioria dos pacientes (58%) apresentaram estabilização das alterações cognitivas e atrasos no desenvolvimento. Cerca de 11% dos pacientes apresentaram melhora deste parâmetro (49).

Dentre os estudos que avaliaram a ocorrência de episódios convulsivos, observou-se que houve estabilização do quadro em até um terço dos pacientes com as formas infantil precoce, infantil tardia e juvenil (39). Em contraste, em outro estudo que incluiu pacientes com a mesma forma da doença, foram observados novos episódios convulsivos nos três grupos, sendo que no infantil tardio e no juvenil também ocorreu cataplexia (40).



A maior parte dos pacientes apresentou estabilização neurológica nas diferentes formas da doença (38, 40, 44-48). Em dois estudos que estratificaram a análise, observou-se que melhoras ou estabilização variaram conforme idade de apresentação inicial dos sintomas neurológicos, sendo mais frequentes nos grupos em que o surgimento se deu mais tardiamente (40, 48). Em contraste, em uma série de casos foi observado que aproximadamente um terço dos pacientes avaliados (infantil precoce, infantil tardia e juvenil) apresentaram deterioração do quadro neurológico e os demais, estabilização (39).

Apenas dois estudos avaliaram sobrevida e mortalidade associada ao uso do miglustate (41, 43) e os resultados são controversos. Em coorte de pacientes com NPC infantil precoce (16 em uso de miglustate e 10 controles), o grupo intervenção teve média sobrevida maior de aproximadamente um ano. Entretanto, a comparação entre os grupos não mostrou diferença com significância estatística (41). Em contrapartida, em coorte que foi realizada análise de sobrevida de 669 pacientes desde o momento do surgimento do primeiro sintoma neurológico (Neuro) e de 590 pacientes desde o diagnóstico (Dx), tratados e não tratados com miglustate, observou-se que o medicamento teve associação com redução de risco de mortalidade nos grupos Neuro e Dx, consistente em ambos os grupos para pacientes com a forma infantil tardia e no grupo Dx de pacientes juvenis. O último estudo inclui amostra total bastante superior à coorte de portadores com a forma infantil precoce (43). Entretanto, faltam dados que permitam a comparação dos resultados de ambos os estudos, visto que não há informações sobre o número de expostos ao miglustate nos grupos e número de pacientes por categoria de NPC.

Os eventos adversos mais comumente relatados foram alterações relacionadas ao trato gastrointestinal – diarreia, flatulência e desconforto abdominal – e perda de peso (38, 40-42, 46, 47, 49). Na maior parte das vezes, tais sintomas foram relatados como transitórios, resolvendo-se com a adoção de dieta pobre em dissacarídeos e/ ou com redução da dose e posterior aumento progressivo. Entre crianças, não foram relatados casos de prejuízo de crescimento secundário à perda de peso.

Tremores (38, 39, 46, 47, 49), cefaleia e fadiga (38, 46, 47) também foram frequentes entre os pacientes em uso de miglustate, sintomas não relatados no grupo controle. Embora em menor frequência, falta de apetite, insônia, depressão, alterações comportamentais, parestesia e alterações em células sanguíneas (trombocitopenia (48, 49) e leucopenia(49)).

Foram relatados como motivos para descontinuação do tratamento progressão de doença, dificuldade de ingerir o medicamento (eu um caso foi necessária reformulação da



cápsula), solicitação de pacientes e familiares, eventos adversos graves não relacionados à doença, percepção de falta de efetividade (47, 50).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC apontaram que as evidências disponíveis não são conclusivas quanto aos ganhos clinicamente relevantes para o paciente com alterações neurológicas decorrentes da Doença de Niemann-Pick Tipo C. Sendo assim, devido à escassez de estudos com boa qualidade metodológica, à falta de maior detalhamento em alguns deles e a resultante baixa qualidade da evidência, a CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 03 de abril de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C.



13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 25/2019 foi realizada entre os dias 24/04/2019 a 13/05/2019. No total, foram recebidas 947 contribuições, sendo 924 por meio do formulário de Experiência e Opinião e 23 pelo Técnico-Científico. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE O DOCUMENTO

13.1.1. Experiência e Opinião

Perfil dos participantes

Foram recebidas 921 contribuições de pessoa física e 3 de pessoa jurídica.

Dentre as contribuições de pessoa física, a maioria foi proveniente de indivíduos do sexo feminino, brancos e tinham entre 18 – 59 anos. Os contribuintes ficaram sabendo desta consulta por meio de amigos, colegas ou profissionais de saúde (57%), por redes sociais (30%), por associações e entidades de classe (8%) e os demais por outros meios. Aproximadamente metade das contribuições foram de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 36% eram de interessados no tema, 13% de profissionais de saúde e 2% de pacientes.

Dentre as contribuições de pessoa jurídica, uma foi proveniente de empresa e duas de grupos/associação/organização de pacientes. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.



TABELA 1. Contribuições da Consulta Pública nº 2[5/2019] – Experiência e Opinião – de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa Física	921 (99,7%)
Paciente	21 (2%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	451 (49%)
Profissional de saúde	118 (13%)
Interessado no tema	331 (36%)
Pessoa Jurídica	3 (0,3%)
Empresa	1 (33,3%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0
Instituição de saúde	0
Instituição de ensino	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Grupos/ associação/ organização de pacientes	2 (66,7%)
Outros	0

TABELA 2. Características demográficas de todos os participantes da Consulta Pública nº [25/2019] – Experiência e Opinião.

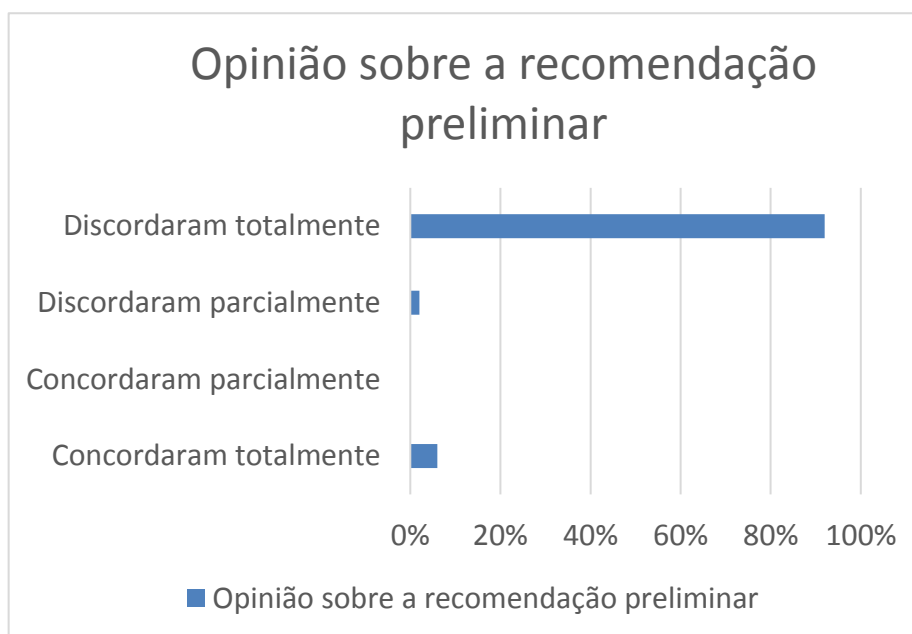
Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	641 (70%)
Masculino	280 (30%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	16 (2%)
Branco	673 (73%)
Indígena	1 (0)
Pardo	193 (21%)
Preto	38 (4%)
Faixa etária	
Menor 18 anos	7 (1%)
18 a 24 anos	59 (6%)
25 a 39 anos	425 (46%)
40 a 59 anos	370 (40%)
60 anos ou mais	60(7%)
Regiões Brasileiras	
Norte	1 (0)
Nordeste	70 (8%)
Sul	249 (27%)
Sudeste	590 (64%)
Centro-Oeste	14 (2%)



Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 924 contribuições recebidas, a maioria (92%) discordou da recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C. Na figura 1, a seguir, encontra-se o quantitativo de opiniões por categoria.

Figura 8. Distribuição das opiniões sobre a recomendação preliminar – Consulta Pública nº [25/2019].



Dentre as 55 avaliações que concordaram totalmente, apenas 11 apresentaram comentários, dos quais sete estavam equivocados e apresentaram críticas à recomendação preliminar. Foram apresentados comentários sobre a necessidade do medicamento para viver e a dificuldade no custeio do medicamento por meios próprios. Algumas falas são exemplificadas a seguir:

Dificuldade no custeio do medicamento por meios próprios:

“A inclusão do miglustate na lista do SUS é fundamental tendo em vista se tratar de um medicamento de altíssimo custo, impossível de ser adquirido pela família do paciente, sendo da eficácia constatada em todos os países do mundo onde é utilizado”

Necessidade do medicamento e de maior visibilidade sobre a doença:



“acho muito importante que haja interesse da sociedade para esta doença”

Quatro avaliações concordaram parcialmente com a recomendação preliminar, embora nenhuma tenha apresentado comentários. Quinze contribuições discordaram parcialmente, dentre as quais doze foram vazias. Os comentários apresentados foram relacionados à eficácia do medicamento, dificuldade no custeio do medicamento por meios próprios e o direito de pacientes ao acesso de medicamentos. Alguns comentários são ilustrados a seguir:

Eficácia do medicamento:

“Tenho 3 pacientes com diagnóstico da doença, sendo 2 irmãos. Um dos irmãos já faleceu por complicações da doença. Iniciou o tratamento em uma fase já avançada da doença. O irmão, filho do mesmo casal, iniciou o tratamento com +- 10 meses de idade e está apresentado um curso evolutivo diferente do irmão. Uma progressão muito mais lenta da doença (...) vejo que o diagnóstico precoce, seguido de um tratamento precoce tem mudado a história natural de certas doenças. ”

Dificuldade no custeio do medicamento por meios próprios:

“(...) a não incorporação do medicamento na rede SUS deixariam as pacientes (neste caso existem duas pessoas na mesma família que são portadores da Niemann-Pick tipo C) sem fazer uso da medicação pela mesma tem um custo bastante elevado para as condições financeira da família. ”

Direito ao acesso a medicamentos:

“Discordo porque acho que todos devem ter acesso aos remédios pelo sus e não depender do julgamento do juiz! A pessoa com doença rara deve ter isso como direito.”

Ao todo, 850 avaliações discordaram totalmente da recomendação preliminar contra a incorporação do miglustate. Destas, quatrocentas e treze apresentaram comentários diversos justificando a discordância, alguns dos quais são semelhantes aos apresentados em outras categorias. Alguns destes comentários são apresentados a seguir:

“Dever do Estado e direito de todos”



“Todos os indivíduos têm que ter direito a saúde pública e com isso aos medicamentos necessários para viverem com dignidade.”

“Doentes com doenças raras tem o direito a estes medicamentos pelo SUS e gratuitamente em função de estarem em estado crítico e de extrema vulnerabilidade em seu estado de saúde...”

“Proibir ou não oferecer condições para tratamento vai totalmente em desacordo com a igualdade que o SUS TANTO PRERROGA”

Necessidade do medicamento para viver

*“*DISCORDO TOTALMENTE pois deixaram de lado as crianças com Niemann Pick, essas crianças precisam do medicamento p viver (...)”*

“É uma necessidade do paciente, questão de vida ou morte, não pode ser negado.”

Disponibilização para Doença de Gaucher

“Os pacientes com os dois tipos da doença devem ter acesso à medicação pelo SUS.”

“É um medicamento já autorizado pela Anvisa, já disponibilizado pelo SUS, e todo esse prejuízo só ocorre porque uma portaria autoriza apenas para uma doença e não para as duas para a qual ele é destinado. Vamos diminuir a burocracia para os pacientes de Niemann Pick e conseguindo, assim, uma enorme redução nos custos.”

Indicação em bula

“Porque na Anvisa já está aprovado para as duas doenças, Niemann Pick tipo C e Gaucher.”

“Antes de autorizar alguma coisa, vcs precisam a bula do medicamento e autorizar o uso para todas as doenças escritas na bula”

Eficácia no Brasil e no Mundo

“O medicamento tem mostrado ser eficaz para pacientes NPC de todos os países do mundo, conforme informações repassadas pela



ANPB - Associação Niemann-Pick Batten Brasil. Se possível, gostaria de saber os argumentos para a recomendação preliminar da CONITEC ter sido negativa.”

“(…) Já atendemos casos de doença de Niemann pick C e verificamos que a incorporação da medicação reduz os sintomas e aumenta a qualidade de vida dos pacientes, já provado nos estudos. Além disso, a máxima da saúde pública de oferecer a melhor medicação pelo menor preço vai ser respeitada ao ser incorporada nesta doença evitando-te mandados judiciais o que vai encarecer é muito o setor saúde (…)”

“O miglustate é o único medicamento aprovado pela ANVISA que interfere na história natural da doença de Niemann-Pick C, proporcionando uma estabilização (ou pelo menos uma diminuição do ritmo de progressão) do quadro neurológico”

“A medicação, comprovadamente, prolonga a vida de pessoas que sofrem de doenças raras, por conter o desenvolvimento rápido de alguns quadros graves.”

Custos do tratamento

“Como doença rara, sei que o medicamento é muito caro. Salvo em situações financeiras excepcionais, outros doentes dificilmente terão chance de ter acesso ao medicamento é o momento de o Estado atuar, utilizando o meu dinheiro de contribuinte, que faz parte do tesouro, para ajudar. Gostaria de ver meu dinheiro dando a estas pessoas acesso ao medicamento”

“Tá certo que o remédio é de alto custo. Mas ele melhora a evolução da doença. Assim evitando internações. Diárias de hospitais também são muito cara! Que Deus de sabedoria. “

“O Miglustate é um medicamento caríssimo que se não for incorporado vai interromper o tratamento de muitos. (...) O governo deve sim dar esse suporte na saúde desses cidadãos, tornando esse corte um absurdo a humanidade.”



“Todo medicamento de alto custo com eficácia comprovada no tratamento do paciente deve ser disponibilizado gratuitamente pelo governo!”

Outros

“Inacreditável que a CONITEC mais uma vez comporta-se negando o tratamento para uma condição genética, neurodegenerativa e com evidências clínicas e científicas sobre o benefício do uso do miglustate na estabilização dos sintomas na doença de Niemann Pick tipo C. Não há outro tratamento disponível. (...) Negar o tratamento para uma condição tão debilitante como essa é como cometer um crime, meus pacientes encontram-se estaveis do posnto de vista neurológico desde que iniciaram o tratamento.tenho experiencia suficiente em diagnóstico, manejo clinico e tratamento medicamentoso. Todos os meus 11 pacientes sao judicializados, ou seja, o governo já gasta 5X a mais para tratar judicialmente esta condição do que ncorporar por uma valor mais baixo e acessivel.Vergonhosa essa posição de colocar uma venda nos olhos e achar que os pacientes com doenças raras devem estar condenados a morte. Neste momento já estao em tratamento e há indicação formal em todas as agencias regulatórias do mundo para tratar pacientes com NPC com manifestações neurológicas. Portanto não estamos mais discutindo eficácia, pois isso já está bem documentados. Estamos discutindo somente acesso - que não pode ser negado.”

“É necessário desburocratizar ao máximo o acesso a medicamentos dessa importância para pacientes com doenças raras.”

“O SUS deve arcar com tratamentos seja lá qual for o custo”

“Como o estado acha possível se esquivar da responsabilidade de tratar da saúde de uma maneira completa. Ele não pode escolher o que quer pagar...”



13.1.2. Técnico-Científico

Perfil dos participantes

Ao todo, foram recebidas 23 contribuições, das quais 20 foram provenientes de pessoa física e três de pessoa jurídica.

Dentre as contribuições de pessoa física, a maioria foi de indivíduos do sexo masculino, brancos, com idade entre 25-49 anos. As contribuições foram feitas por profissionais de saúde (65%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (20%) e interessados no tema (15%). A maioria ficou sabendo por meio de amigos, colegas ou profissionais de saúde (48%), pelo site da CONITEC (22%), por redes sociais (17%) ou por outros meios (13%).

As contribuições de pessoa jurídica foram provenientes de empresa fabricante da tecnologia avaliada (33,4%), instituição de saúde (33,3%) e outra (33,3%). As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas tabelas 3 e 4, abaixo.

TABELA 1. Contribuições da Consulta Pública nº [25/2019] – Técnico- Científica – de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa Física	20 (87%)
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4 (20%)
Profissional de saúde	13 (65%)
Interessado no tema	3 (15%)
Pessoa Jurídica	3 (13%)
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (33,3%)
Instituição de saúde	1 (33,3%)
Instituição de ensino	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Grupos/ associação/ organização de pacientes	0
Outros	1 (33,3%)



TABELA 2. Características demográficas de todos os participantes da Consulta Pública nº [25/2019] – Técnico-Científica.

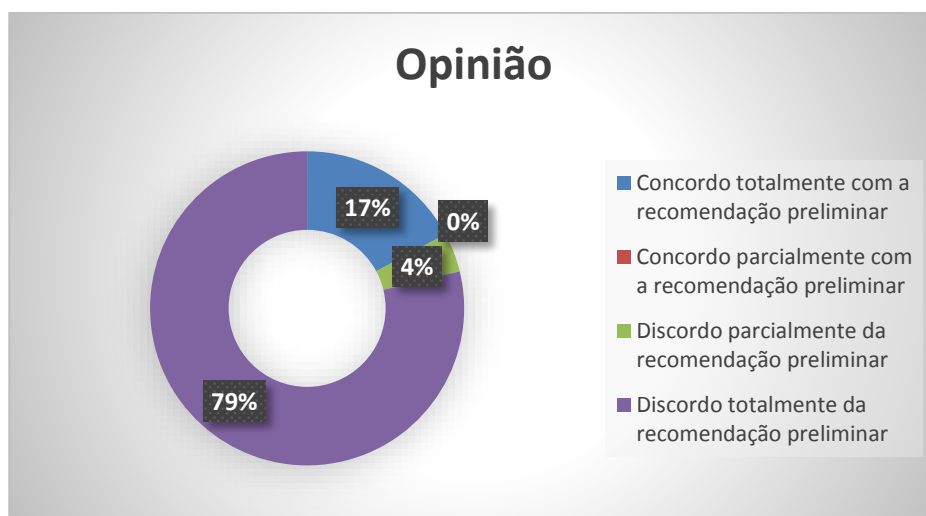
Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	8 (40%)
Masculino	12 (60%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0
Branco	14 (70%)
Indígena	0
Pardo	6 (30%)
Preto	0
Faixa etária	
Menor 18 anos	0
18 a 24 anos	2 (10%)
25 a 39 anos	7 (35%)
40 a 59 anos	9 (45%)
60 anos ou mais	2 (10%)
Regiões Brasileiras	
Norte	1 (4%)
Nordeste	2 (9%)
Sul	2 (9%)
Sudeste	13 (57%)
Centro-Oeste	5 (22%)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

A maioria das contribuições discordaram da recomendação preliminar contra a incorporação do miglustate. A distribuição de pode ser vista na figura 2, a seguir.



Figura 9. Distribuição das opiniões sobre a recomendação preliminar segundo contribuições em formulário técnico-científico - CP nº [25/2019].



Dentre as 23 contribuições recebidas, doze apresentaram comentários justificando sua opinião. Para aquelas que concordaram com a recomendação inicial, apenas uma apresentou comentário, ilustrado a seguir:

“Medicamento não foi majoritariamente efetivo comparando benefícios vs efeitos adversos. Não aumentou a sobrevida dos pacientes e nem mesmo obteve uma resposta significativa na qualidade de vida dos mesmos. Além disso o alto custo para o orçamento da nação é muito grande para demonstrar pouco resultado para os pacientes. Outros tratamentos são feitos para melhorar a qualidade de vida do paciente com essa doença, que pode ser mais efetivo que o miglustate em si.”

Apenas uma contribuição concordou parcialmente com a recomendação preliminar e apresentou suas ressalvas em relação à decisão inicial:

“Embora as evidências sejam limitadas, trata-se de uma doença progressiva e incurável, que leva o indivíduo à incapacidade e à morte. Não há outro tratamento que mude a história natural desta condição. Portanto, é desejável que tenhamos à disposição uma medicação que pode retardar a progressão da doença.”



Dentre aqueles que discordaram totalmente, foram feitos comentários que abrangem tópicos que surgiram entre as contribuições provenientes do formulário de experiência e opinião. A seguir, são ilustrados alguns deles:

“A UNICA MEDICAÇÃO DISPONIVEL NO MOMENTO PARA TRATAMENTO DA DOENÇA. E MOSTROU SER EFICAZ PARA IMPEDIR A PROGRESSAO DE SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA, E TAMBEM E REMISSAO DE OUTROS SIANAIS E SINTOMAS.”

“diversos estudos clínicos embasam a indicação do Miglustate como droga eficaz para controle da evolução dos sintomas neurológicos na doença de Niemann-Pick-C. a não inclusão da droga poderá causar prejuízo irreversível à saúde destes pacientes.”

“Sou médico neurologista há 15 anos. Estou envolvido em pesquisa, diagnóstico e tratamento de muitos pacientes com doenças raras e envolvimento do sistema nervoso. A NPC é uma doença rara, sistêmica e de evolução progressiva. Temos recentemente o uso do medicamento miglustat que vem se mostrando cada vez mais importante na estabilização dos sintomas clínicos. Dorga que modifica o curso natural da doença e que impacta sobretudo de maneira consistente na estabilização clínica neurológica.”

“Um absurdo. Se tivesse algum familiar destes que voltaram desfavoravelmente, duvido que esse fosse o resultado. Só dói quando vc sente na pele. Infelizmente o ser humano está egoista.”

“Apesar de estar colocado que não há literatura suficiente, temos estudos em adultos e crianças mostrando resultados positivos e devemos ter em mente que esta é uma doença rara e como tal, as evidências podem demorar a serem constatadas em função do número de pacientes.”

“A medicação tem comprovação de melhora da qualidade de vida do paciente, é importante avaliar as alterações e a partir de um estudo individualizado recomendar ou não o uso da medicação.”



“Niemann-Pick é uma doença rara, de incidência estimada de 1:150.000 sendo difícil a realização de um estudo com um N adequado para chegar-se a uma conclusão estatística definitiva sobre a eficácia, ou não, do medicamento ora em discussão. Por outro lado, entendo que, sendo aprovada a medicação, mecanismos de controle e avaliação contínua devem ser adotados, para que novas avaliações sobre os resultados do tratamento, na diferentes faixas etárias de acometimento da enfermidade, possam trazer à luz, de forma mais concreta, se tal forma terapêutica deve ser, ou não, mantida.”

Evidências Científicas

Das 23 contribuições, seis apresentaram anexos, dos quais quatro eram sugestões de artigos científicos. A maioria foi contemplada na revisão de literatura e foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (justificativa para exclusão no relatório da tecnologia). Apenas um estudo, de **Deodato et al., 2017** (57) não foi localizado na busca. Em avaliação, concluiu-se que este estudo não atende aos critérios de seleção previamente estabelecidos, visto que se trata de relato de 2 casos de pacientes com esfingolipidoses, não identificadas como NPC.

Dois estudos sugeridos não foram localizados na busca por terem sido publicados posteriormente à redação do relatório da tecnologia:

O estudo de **Rego et al., 2019** é uma revisão de literatura que apresenta aspectos neurobiológicos de sintomas psiquiátricos e neurocognitivos associados à doença de NPC. Faz uma breve descrição sobre o manejo destes sintomas, sendo uma das opções terapêuticas o miglustate. Relata efeitos positivos do miglustate baseado em relatos e séries de caso, bem como no único ensaio clínico randomizado realizado com estes pacientes. Entretanto, são estudos com qualidade metodológica baixa e que fornecem evidências de qualidade muito baixa. Pelo fato de ser uma revisão narrativa, não atendeu aos critérios de inclusão para o presente relatório (58).

No estudo multicêntrico de **Pineda et al., 2019**, foram relatados fatores associados à progressão de doença e os efeitos do miglustate neste parâmetro e em mortalidade em 63 pacientes com NPC. Estes pacientes foram estratificados de acordo com idade do início dos



sintomas neurológicos e por tempo de tratamento – tratados por ≥ 1 ano e por <1 ano + não tratados. Os autores encontraram que a progressão média de doença geral, embora tenha sido maior no grupo controle do que no intervenção, não teve diferença com significância estatística entre os grupos (3,54 (DP=3,36) e 1,32 (DP=1,15) pontos/ ano, respectivamente). Em modelo de regressão linear que considerou os escores de incapacidade e tempo, observou-se que pacientes infantis em uso de miglustate tiveram progressão de doença significativamente menor que o grupo controle (aumento anual no escore de incapacidade: 2,06, IC 95%: [1,70 – 2,43] e 4,97, IC 95%: [3,48 – 6,46]). Para os demais grupos, não houve diferença com significância estatística entre os grupos. Quanto ao desfecho de mortalidade, observou-se redução ou atraso da mortalidade significativo no grupo miglustate para os pacientes infantis ($p=0,031$). Para os demais grupos, não foi observada diferença com significância estatística (59).

O estudo de **Pineda et al., 2019** tem alto risco de viés pelo fato de ter um grupo comparador inadequado, pois agrupa indivíduos não tratados que receberam miglustate, mesmo que por tempo reduzido; por ter um tamanho amostral pequeno, que se torna ainda mais reduzido quando a estratificação é feita por formas da doença; e por ter uma avaliação dúbia de desfechos, já que utilizou uma escala unificada de avaliação de incapacidade, que combinou três escalas diferentes, o que deixa dúvidas quanto à sua validade (59).

A empresa fabricante do medicamento contribuiu com uma síntese dos benefícios apresentados pelo medicamento. Alguns segmentos deste material podem ser vistos a seguir:

“Miglustate possui indicação para tratamento de doença de Gaucher do tipo 1 leve a moderada para as quais a terapia de substituição enzimática é considerada inadequada, bem como para a doença de NPC. Contudo, apenas Gaucher possui tratamento com cobertura à nível federal no SUS através de PCDT, publicado na Portaria SAS/MS nº 4 de 22/06/2017. (...) Apesar das limitações, em todos os estudos há concordância de que a estabilização da doença é o principal objetivo para os pacientes de NPC com manifestações neurológicas (2, 42). (...) Mesmo com essas limitações, nos estudos de vida real com miglustate, observa-se que seu uso estabiliza a doença e melhora alguns dos parâmetros importantes que, se não controlados, podem levar a consequências graves como broncoaspiração e morte. Em um dos



principais registros de NPC, publicado em 2015 por Patterson e col (33), demonstrou-se que o uso de miglustate estabiliza a melhora da doença em uma média de 2 anos. Em 2018, o mesmo grupo de avaliadores apresentou um pôster no simpósio da SSIEM com o estudo Survival, que avalia o maior registro de pacientes com NPC, incluindo dados do Brasil, mostrando uma tendência clara de redução da mortalidade com o tratamento com miglustate. A diferença na mediana de sobrevida dos pacientes tratados com miglustate foi aproximadamente 10 anos superior versus pacientes sem tratamento e a maior sobrevida foi consistente em pacientes de todas as idades no início das manifestações neurológicas (42), o que indica o impacto positivo que o tratamento da NPC com miglustate pode trazer aos pacientes. Muito embora não exista atualmente tratamento curativo para a doença de NPC, miglustate é a única opção aprovada e disponível para impedir a progressão da doença e melhorar a sobrevida dos pacientes (42). Miglustate acompanhado de tratamento de suporte ameniza os sintomas da doença, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes (3,9).”

As novas evidências sugeridas e a contribuição da empresa fabricante dos medicamentos não mudariam a direção da recomendação preliminar, considerando-se a qualidade da evidência gerada pelo estudo e dos materiais que embasaram o relatório apresentado pela Janssen.

Análise econômica e Impacto Orçamentário

A empresa Janssen, fabricante do Zavesca[®], enviou um relatório de contribuição que apresentou a mesma análise de custo-efetividade proposta no PTC da tecnologia, com críticas ao desenvolvimento deste tipo de análise para doenças raras:

“Com relação às análises farmacoeconômicas, a razão de custo-efetividade incremental calculada para o miglustate é de R\$ 459.120,00. É importante ressaltar que diversos autores consideram este um tipo de análise inadequada para o



tratamento de doenças raras, como é o caso de NPC. Há desafios multifatoriais nas avaliações econômicas para doenças raras e as metodologias hoje existentes, em geral, não suportam a tomada de decisão para essas patologias. Assim, não existindo consenso para as análises de incorporação de doenças raras, o modelo de custo-efetividade, embora seja utilizado, é limitado (38–40). (...). Se tomarmos como base a diferença do preço de aquisição praticado às Secretarias Estaduais de Saúde (PMVG) para atendimento aos pacientes que têm sido tratados atualmente e o preço SIASG, encontramos neste fator, por si só, uma economia importante para o sistema de saúde brasileiro. Adicionalmente, a incorporação federal permite a aquisição de miglustate de maneira conjunta para todas as condições clínicas com indicação aprovada para tratamento com esta molécula. Com base nas informações acerca do perfil de segurança e eficácia, principalmente demonstrado pelo estudo de mundo real Survival (sobre o impacto de miglustate na sobrevivência dos pacientes com NPC), a Janssen discorda totalmente da recomendação preliminar de não incorporação de miglustate no SUS(...).”

Quanto à análise de impacto orçamentário, foram propostos 4 cenários fazendo ajustes de dose por faixa etária com base nos dados de prevalência (a); nos dados da Interfarma para doentes com NPC (b); na população ajustada, considerando o cenário real versus projeção epidemiológica (c); e baseado na população com referência nos dados da Interfarma.

Para o primeiro cenário proposto, foram feitas duas análises:

- Acesso de 100%, resultando em AIO em 5 anos de R\$ 839.176.344,30.
- Acesso progressivo de 10% ao ano, iniciando por 50%. O AIO acumulado de 50 anos foi de R\$590.534.879,08.

Para o segundo cenário, não foram apresentados resultados. Para o terceiro, considerou-se o potencial epidemiológico versus demanda no SUS, que extrapolou dados existentes após a publicação do PCDT da Doença de Gaucher, com acesso progressivo (50% - 90%). O AIO em 5 anos foi de R\$312.884.146,08.



No último cenário, considerou-se o número de indivíduos elegíveis para tratamento indicado pelo relatório de Doenças Raras da Interfarma de 2018, em que o acesso seria de 100%. O AIO em 5 anos estimado foi de R\$ 27.437.597,72.

Contribuições para além dos aspectos citados

A Associação Niemann-Pick Batten Brasil enviou carta solicitando reconsideração da recomendação inicial de não incorporação do miglustate no SUS:

“Em que pese o relatório de recomendação divulgado pela CONITEC se mostre não favorável à incorporação da medicação ao SUS para o tratamento de Niemann Pick C, alegando que as evidências disponíveis não são conclusivas quanto aos ganhos clinicamente relevantes com uso da medicação Miglustat, a experiência desta Associação e sua procuradora jurídica demonstram que a realidade é bastante diferente.”

A referida carta apresenta dados sobre a doença de NPC, bem como diferentes laudos médicos recomendando o tratamento com miglustate por se tratar do único tratamento modificador disponível. Apresenta também uma solicitação encaminhada ao Ministério da Saúde, pelo Ministério Público (MP), em 2010, solicitando à SCTIE avaliação do miglustate para incorporação no Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE). O processo encaminhado na época para o MP solicitado ainda retorno ao MP no período de um mês acatando à recomendação e apresentação de relatório de avaliação em seis meses, com desenvolvimento de PCDT para a condição.

13.2. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Em geral o uso de miglustate não resultou em ganhos significativos na sobrevida, bem como diferenças em deambulação, deglutição e cognição em relação aos controles. Estudos de extensão que incluíram apenas pacientes adultos e pediátricos mostraram que houve tendência à estabilização em alguns parâmetros avaliados, no entanto estes desfechos de estabilidade e melhora são descritivos, sem grupo comparador atrelado e não refletiam significância



estatística. A melhora na estabilização da doença foi o benefício mais relatado na Consulta Pública. A análise de custo-efetividade da inclusão do miglustate aos cuidados paliativos comparada aos cuidados paliativos exclusivos, para um desfecho de melhora de 2 pontos em escala de função cognitiva resultaria em RCEI de R\$459.120,00 e o impacto orçamentário em 5 anos foi de R\$ 1,4 a 1,8 bilhão, considerando-se dados epidemiológicos internacionais e de R\$ 173 milhões para a população elegível estimada pela Interfarma.

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o Plenário considerou que não foram adicionadas novas informações ou evidências científicas sobre a eficácia e segurança do miglustate para o tratamento de manifestações neurológicas da Doença de Niemann-Pick Tipo C, permanecendo importantes incertezas sobre o desempenho do medicamento, principalmente devido à baixa qualidade metodológica, alto risco de viés e a falta de maior detalhamento na condução dos estudos, além do expressivo impacto econômico frente à escassez de evidências robustas de eficácia do tratamento.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 78ª reunião do plenário do dia seis de junho de 2019 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do miglustate para o tratamento de manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 451/2019.



15. DECISÃO

PORTARIA Nº 35, DE 23 DE JULHO DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar o miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE SUBSTITUTA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



16. REFERÊNCIAS

1. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: An expert-based clinical description. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1).
2. Evans WRH, Hendriksz CJ. Niemann-pick type C disease -The tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *Psychiatrist*. 2017;41(2):109-14.
3. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:16.
4. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1).
5. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. *Drugs*. 2014;74(1):61-74.
6. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1).
7. Imrie J, Dasgupta S, Besley GTN, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(1):51-9.
8. Zavesca. Farm Resp.: Fernanda Mendes– CRF/RJ 7807. Rio de Janeiro. Fabricado por: Almac Pharma Services Limited, Armagh, Irlanda do Norte Actelion. 2014.
9. JPT H, S G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
10. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in meta-analysis. . 2011;2009.
11. Santos-Lozano A, Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Ann Transl Med*. 2015;3(22):360.
12. Coutinho MF, Santos JI, Alves S. Less Is More: Substrate Reduction Therapy for Lysosomal Storage Disorders. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7).
13. Sedel F, Chabrol B, Audoin B, Kaphan E, Tranchant C, Burzykowski T, et al. Normalisation of brain spectroscopy findings in Niemann–Pick disease type C patients treated with miglustat. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):927-36.
14. Ribas GS, Pires R, Coelho JC, Rodrigues D, Mescka CP, Vanzin CS, et al. Oxidative stress in Niemann-Pick type C patients: A protective role of N-butyl-deoxyojirimycin therapy. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2012;30(6):439-44.
15. Bowman EA, Velakoulis D, Desmond P, Walterfang M. Longitudinal Changes in White Matter Fractional Anisotropy in Adult-Onset Niemann-Pick Disease Type C Patients Treated with Miglustat. *JIMD Rep*. 2018;39:39-43.
16. Bowman EA, Walterfang M, Abel L, Desmond P, Fahey M, Velakoulis D. Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. *J Neurol*. 2015;262(9):2106-14.
17. Pineda Marfa M, Del Socorro Pérez Poyato M, Del Mar O'Callaghan Gordo M, Macías Vidal J, Josep Coll i Coll M, Aracil A. Niemann-Pick disease type C when to give and discontinue treatment with substrate inhibitor therapy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2011;15:S26.
18. Abel LA, Walterfang M, Stainer MJ, Bowman EA, Velakoulis D. Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:160.
19. Giugliani L, Van Der Linder V, Van Der Linden Junior H, Lourenc_o CM, De Araújo Leão EKE, Arita JH, et al. Disease duration and survival in Brazilian Niemann-Pick disease type C



- patients: Preliminary data on potential impact of miglustat. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;117(2):S50-S1.
20. Heitz C, Epelbaum S, Nadjar Y. Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):166.
 21. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, et al. Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in niemann-pick disease type C: Iranian pediatric case series. *J Child Neurol*. 2013;28(12):1599-606.
 22. Nadjar Y, Hutter-Moncada AL, Latour P, Ayrignac X, Kaphan E, Tranchant C, et al. Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):175.
 23. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99(4):358-66.
 24. Jacklin E, Imrie J, Jones S, Wraith E. Review of 11 patients with NPC1 treated with miglustat. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;99(2):S22.
 25. Poyato MSP, Marfa MP, Vilaseca MA, Gordo MMO, Macias J, Coll MJ. Cerebral PET and disability evaluation in patients with Niemann Pick disease Type C treated with miglustat. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:S13.
 26. Freihofer C, Vanier MT, Brassier A, Broue P, Chabrol B, Eyer D, et al. Miglustat therapy in early infantile Niemann-Pick C patients: A retrospective survival study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2015;38(1):S304.
 27. Fecarotta S, Astarita L, Bruschini D, Pisani L, Romano A, Del Giudice E, et al. Efficacy of miglustat on the neurological involvement in Italian patients with niemann-pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98(1-2):70.
 28. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Imrie J, Schwierin B, Bembi B. Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *Journal of Neurology*. 2009;256:S167.
 29. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:S115.
 30. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multi-centre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *Journal of Neurology*. 2009;256:S39-S40.
 31. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009;98(3):243-9.
 32. Pineda M, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). *Journal of Neurology*. 2014;261:S243.
 33. Pineda M, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, et al. Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013;36(2):S263.
 34. Pineda M, Mengel E, Wijburg FA, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, et al. Longitudinal outcomes from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C (NP-C). *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013;17:S39.
 35. Patterson M, Pineda M, Sedel F, Mengel E, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective survey of miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S34.



36. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, et al. Longitudinal data from the international registry for Niemann-Pick disease type C (NPC). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014;111(2):S85.
37. Patterson MC, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98(1-2):61.
38. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):765-72.
39. Ginocchio VM, D'Amico A, Bertini E, Ceravolo F, Dardis A, Verrigni D, et al. Efficacy of miglustat in Niemann-Pick C disease: a single centre experience. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):329-35.
40. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(1).
41. Freihuber C, Dahmani B, Brassier A, Broue P, Cancès C, Chabrol B, et al. Effects of miglustat therapy on neurological disorder and survival in early-infantile niemann-Pick disease type C: A national French retrospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21:e2.
42. Patterson M, Vecchio D, Jacklin E, Wraith E. Long-term clinical trial with miglustat in Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S33-S4.
43. Patterson MC, Garver WS, Giugliani R, Imrie J, Jahnova H, Meaney FJ, et al. Does miglustat treatment confer a benefit on survival in NP-C? Insights from a large observational cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41:S181.
44. Patterson MC, Vanier MT, Mengel E, Moneuse P, Rosenberg D, Schwierin B, et al. Miglustat treatment is associated with stabilised disability scores in patients from the International NPC Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41:S181.
45. Wraith E, Vecchio D, Jacklin E, Luzy C, Giorgino R, Patterson M. Disease stability in patients with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;96(2):S46.
46. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 2010;25(3):300-5.
47. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):351-7.
48. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:65.
49. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:22.
50. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Imrie J, Hahnell K, Bembi B. Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C: An update. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;13:S114.
51. Iturriaga C PM, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*. 2006;249(1):1-6.



52. Folstein FF FS. Mini Mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.
53. Brucki SMD NR, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61.
54. Wassif CA CJ, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, Ory DS, Ponting CP, Bailey-Wilson JE, Beisecker LG, Porter FD. . High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genetics in Medicine.* 2015;18(1):41-8.
55. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140.
56. Wraith JE, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:877-87.