

Parecer Técnico-Científico

GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível

Parecer Técnico-Científico

GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de GALAFOLD® (migalastate), conforme solicitação da Pint Pharma, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Junho de 2024

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Pint Pharma.

AUTORES: Rafael Oliveira¹, Roberto Muniz², Leticia Dias³, Gabriel Marasco⁴ e Laura Murta⁵

REVISORES: Luana Souto Barros⁶

¹ Biólogo, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health.

² Farmacêutico, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health.

³ Farmacêutica, Evidence-Based Medicine *lead* na ORIGIN Health.

⁴ Biomédico, Economic Modelling *lead* na ORIGIN Health.

⁵ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁶ Gerente de Assuntos Médicos, Doenças Raras na Pint Pharma.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A doença de Fabry, afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, além de apresentar importante morbidade e mortalidade, com redução da expectativa de vida desses pacientes. Atualmente, a base do tratamento dessa doença no Sistema Único de Saúde (SUS) é feita com terapia de reposição enzimática (TRE) com alfafalsidase ou betagalsidase, que apesar de proporcionarem benefícios clínicos, tem demonstrado menor eficácia em pacientes em estágio mais avançado da doença, com fenótipo da doença clássica mais grave, em pacientes com níveis mais elevados de GL3 no início do tratamento, ou naqueles com proteinúria intensa e histórico de dano renal grave. Ainda, acredita-se que as enzimas recombinantes estejam associadas à formação de anticorpos neutralizantes e que suas formulações tenham reatividade cruzada, diminuindo o efeito das TRE, comprometendo a atividade catalítica da enzima e a captação celular, além de acelerar o declínio da função renal. Dado o prognóstico ruim, a baixa expectativa de vida, as altas taxas de morbimortalidade relacionadas à doença, e o impacto da doença na vida dos pacientes, se faz necessário a busca por terapias mais eficazes para a doença de Fabry, por meio de mecanismos alternativos, para aumentar a eficácia de enzimas endógenas ou infundidas que irão atuar diretamente nas vias fisiopatológicas da doença. Uma opção terapêutica nesse cenário de limitações das TRES é o uso de GALAFOLD® (migalastate). Essa terapia se apresenta como uma alternativa terapêutica oral com o potencial de suprir as desvantagens relacionadas à TRE. GALAFOLD® (migalastate) possui um volume de distribuição maior do que as enzimas utilizadas na TRE, o que resulta numa maior difusão tecidual do medicamento no organismo. Além disso, a via oral apresenta vantagens perante os inconvenientes relacionados à via endovenosa, a qual se associa à necessidade do suporte de profissionais da saúde, absenteísmo no trabalho e/ou na escola, e eventos adversos (EAs) relacionados a infusão e necessidade de refrigeração ao longo da cadeia de abastecimento. Nesse cenário, GALAFOLD® (migalastate), apresenta-se como uma opção de tratamento para pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível, no contexto do SUS.

Título/pergunta: O uso de GALAFOLD® (migalastate) em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível é eficaz e seguro frente a alfafalsidase e betagalsidase?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: O uso de GALAFOLD® (migalastate) em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível é eficaz e seguro frente a alfafalsidase e betagalsidase?

Tecnologia: GALAFOLD® (migalastate)

Comparadores: Alfafalsidase e betagalsidase.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): GALAFOLD® (migalastate) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2022), Canadá (2018), da Escócia (2016) e do Reino Unido (2017).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até março de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de

buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos sete artigos que reportaram dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), os estudos FACETS e ATTRACT e suas análises complementares. O ECR FACETS comparou o uso de migalastate ao placebo. Nessa análise, a proporção de pacientes com resposta ao tratamento (redução de pelo menos 50% no número de inclusões de GL-3 por capilar intersticial renal) foi numericamente maior no grupo migalastate que no grupo placebo. Na população com mutação α -GAL observou-se redução significativa do número médio de inclusões de GL-3 e dos níveis plasmáticos de lyso-GL3 com o uso de migalastate frente ao placebo em seis meses de tratamento, além de melhora significativa nos sintomas diarreia e refluxo. Destaca-se que a melhora do sintoma diarreia foi reportada como clinicamente importante em subanálise desse desfecho. O estudo ATTRACT comparou o uso de migalastate a TRE (alfagalsidase e betagalsidase) em pacientes com doença de Fabry e mutação suscetível (mutação *GLA* responsiva). Nessa análise, o uso de migalastate levou a redução significativa no iMVE a partir do *baseline* até o mês 18, enquanto no grupo comparador, o mesmo não foi observado. Ainda, observou-se que o uso de migalastate foi comparável a TRE em termos de função renal e do desfecho clínico composto, apesar do grupo intervenção apresentar uma proporção numericamente menor de pacientes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses. Na análise de extensão, em que todos os pacientes usaram migalastate por até 30 meses, seu benefício clínico foi mantido. Em termos de segurança, o uso de migalastate foi apresentou um perfil manejável e bem tolerado.

Qualidade da evidência:

Versus placebo

Resposta	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Função renal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variáveis ecocardiográficas	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Sintomas gastrointestinais	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Versus TRE

Função renal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variáveis ecocardiográficas	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Avaliação composta de resultados clínicos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

TRE: terapia de reposição enzimática; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Síntese de informações econômicas: Um modelo econômico de Markov foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de GALAFOLD® (migalastate) para o tratamento de Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível, sob a perspectiva do SUS. Com base nos resultados da análise de custo-efetividade, observa-se que GALAFOLD® (migalastate) apresentou uma RCEI de R\$ 707.922,37 por QALY. Já nos resultados da análise de impacto orçamentário, a incorporação de GALAFOLD® (migalastate) representaria um incremento de aproximadamente R\$ 95,86 milhões acumulados em 5 anos. Vale pontuar que o incremento existe, uma vez que atualmente não há tratamentos disponíveis para a população de pacientes com doença de Fabry com início tardio.

Considerações finais: O uso de GALAFOLD® (migalastate) mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível no contexto do SUS.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	10
Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras	14
1. Contexto.....	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Identificação da proposta	15
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia	18
2.3 Fisiopatologia.....	19
2.4 Manifestações clínicas	19
2.5 Diagnóstico	21
2.6 Impacto da doença	23
2.7 Tratamento	24
2.8 Necessidades médicas não atendidas	26
3. Descrição da tecnologia proposta.....	28
3.1 Posologia e modo de administração.....	28
3.2 Mecanismo de ação	28
3.3 Informações de mercado	29
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	30
3.5 Posicionamento no mercado atual.....	30
4. Descrição das tecnologias alternativas	32
5. Evidências científicas.....	33
5.1 Questão do Estudo.....	33
5.1.1 Intervenção.....	33
5.1.2 População	33
5.1.3 Comparação.....	33

5.2	Estratégia de busca	34
5.2.1	Fontes de dados	34
5.2.2	Vocabulário controlado	34
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	39
5.4	Seleção e extração	39
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	40
5.4.2	Qualidade da evidência	41
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	41
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	43
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	65
6.	Avaliação econômica.....	66
6.1	Introdução	66
6.2	Métodos.....	67
6.2.1	População alvo	67
6.2.2	Intervenção.....	67
6.2.3	Comparadores	67
6.2.4	Desfechos considerados no modelo.....	67
6.2.5	Perspectiva	68
6.2.6	Modelo econômico.....	68
6.2.7	Horizonte de tempo e duração do ciclo	70
6.2.8	Taxa de desconto.....	70
6.2.9	Complicações relacionadas à Doença de Fabry.....	71
6.2.10	Trajetória pós DRET.....	78
6.2.11	Mortalidade.....	78
6.2.12	Dados de Utilidade.....	78
6.2.13	Custos de Medicamentos.....	79
6.2.14	Custos de Manejo da doença de Fabry.....	79
6.2.15	Custos de acompanhamento	81
6.2.16	Custos unitários e uso de recursos de reações adversas.....	82
6.2.17	Análise de sensibilidade univariada	83
6.2.18	Análise de sensibilidade probabilística	83
6.3	Resultados.....	83
6.3.1	Análise de custo-efetividade	83
6.3.2	Análise de sensibilidade univariada	84

6.3.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	84
7.	Impacto orçamentário.....	86
7.1	Métodos.....	86
7.1.1	Intervenção.....	86
7.1.2	Comparadores	87
7.1.3	Perspectiva	87
7.1.4	Horizonte temporal	87
7.1.5	Dados de custo	87
7.1.6	População alvo	88
7.1.7	Market-share	89
7.2	Resultados.....	90
7.2.1	Análise de impacto orçamentário	90
8.	Considerações finais.....	91
9.	Referências bibliográficas	93
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO -GALAFOLD®	99
	ANEXO 2. PREÇO - GALAFOLD®	100
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	101
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	102
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	103
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	104
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	106
	ANEXO 8. MICROCUSTEIO	107

Lista de siglas e abreviações

ADAs	Anticorpos neutralizantes antidrogas
AIT	Ataque isquêmico transitório
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVE	Acidente vascular encefálico
BPI	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDFPPVE	espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo
EDFSI	Espessura diastólica final do septo interventricular
EP	Erro padrão
eTFG	Taxa de filtração glomerular estimada
eTFG_{ckd-epi}	Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
eTFG_{MDRD}	Taxa de filtração glomerular estimada de acordo a dieta modificada para doença renal
eTFG_{MDRD}	Taxa de filtração glomerular estimada de acordo com <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
GL3	Globotriaosilceramida
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
GSRS	<i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
iMVE	Índice de massa ventricular esquerda
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>

LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Lyso-GL3	Globotriaosilesfingosina
MM	Migalastate-migalastate
mTFG	Taxa de filtração glomerular mensurada
NA	Não se aplica
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
S1P	Esfingosina-1-fosfato
SF-36	<i>Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
TM	Migalastate-TRE
TRE	Terapia de reposição enzimática
α-Gal A	α-galactosidase A

Lista de tabelas

Tabela 1. Manifestações clínicas características do fenótipo clássico em pacientes do sexo masculino.	20
Tabela 2. Principais tratamentos de suporte/sintomas para a doença de Fabry.	24
Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária no Brasil.	28
Tabela 4. Informações sobre patente no Brasil.	29
Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.	30
Tabela 6. Características dos medicamentos recomendados.	32
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.	33
Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.	36
Tabela 9. Estratégias de busca.	38
Tabela 10. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	40
Tabela 11. Estudos incluídos para análise.	43
Tabela 12. Resumo dos artigos incluídos (1).	44
Tabela 13. Resumo dos artigos incluídos (2).	50
Tabela 14. EAs mais comuns nos grupos migalhave e placebo durante a etapa um.	57
Tabela 15. TFG anualizada a partir do <i>baseline</i> até o mês 18.	61
Tabela 16. Avaliação composta de resultados clínicos.	61
Tabela 17. Classificação da qualidade das evidências.	65
Tabela 18. Características do estudo desenvolvido.	66
Tabela 19. AIC e BIC dos diversos modelos paramétricos ajustados aos eventos cardíacos.	72
Tabela 20. AIC e BIC dos diferentes modelos paramétricos ajustados para eventos cerebrovasculares.	72
Tabela 21. AIC e BIC dos diferentes modelos paramétricos ajustados para eventos renais.	73
Tabela 22. HR de sofrer eventos subsequentes.	74
Tabela 23. HR de sofrer um evento cerebral para pacientes com histórico de evento cardíaco anterior.	74
Tabela 24. HRs de sofrer eventos cardiovasculares por estágio de DRC.	75
Tabela 25. Distribuição de eventos cerebrovasculares.	77
Tabela 26. Distribuição de AVC por severidade.	77
Tabela 27. Distribuição de eventos cardíacos.	78
Tabela 28. Valores de utilidade usados no modelo.	78
Tabela 29. Custo de aquisição de medicamentos.	79

Tabela 30. Custo de dor e sintomas.	80
Tabela 31. Custos de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares.....	80
Tabela 32. Custos pós complicações cardiovasculares e cerebrovasculares (anual).....	81
Tabela 16. Custo anual associado a complicações renais.	81
Tabela 34. Frequência e custos dos procedimentos de acompanhamento para o manejo da doença de Fabry.	82
Tabela 35. Custos unitários de eventos adversos.	82
Tabela 36. Resultados da análise de custo efetividade – Doença de Fabry Clássica e Início tardio.	83
Tabela 37. Características da análise de Impacto Orçamentário.....	86
Tabela 38. Custos de tratamento considerados no impacto orçamentário.	87
Tabela 39. Estimativa da população elegível.	89
Tabela 40. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).	90

Lista de figuras

Figura 1. Recomendações para diagnóstico definitivo da doença de Fabry.....	22
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança	42
Figura 3. Variação a partir do <i>baseline</i> de GL-3 nos capilares intersticiais renais nos pacientes com mutações α -GAL adequadas para o tratamento de migalastate (média \pm erro padrão).....	56
Figura 4. Variação média a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 no número de inclusões de GL-3 por capilar peritubular.....	59
Figura 5. Estrutura do modelo.	69
Figura 6. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada (custos) – Cenário base...	84
Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística - Cenário base.	85
Figura 5. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	102

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

GALAFOLD® (migalastate) está sendo proposto para a seguinte indicação:

<p style="text-align: center;">Doença de Fabry (deficiência de α-galactosidase A)</p> <p style="text-align: center;">Tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível.</p>

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível.

1.2 Identificação da proposta

- Incorporação
- Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A doença de Fabry é um distúrbio de armazenamento lisossômico ligado ao cromossomo X, resultante da deficiência da enzima α -galactosidase A, levando ao acúmulo progressivo de glicosíngolipídeos em múltiplos órgãos, o que acarreta a disfunção, morte celular e falência de órgãos. (1,2) Trata-se de uma doença rara, sem tratamento curativo, em que os pacientes vivenciam uma série de sintomas debilitantes que impactam profundamente na qualidade de vida. (2,3) Além disso, a doença de Fabry está relacionada com altas taxas de morbimortalidade, além da baixa expectativa de vida. (2,3)

Por muitos anos o tratamento da doença era baseado no manejo dos sintomas, entretanto, novas propostas terapêuticas, como reposição enzimática com alfa-galactosidase e beta-galactosidase por via endovenosa, direcionados para a doença em si mudaram o paradigma da doença de Fabry. (3) Embora a melhora do quadro clínico dos pacientes que recebem tal tratamento,

principalmente em relação aos resultados cardíacos, renais e neurológicos, as terapias de reposição enzimática (TRE) em longo prazo têm sido associadas à formação de anticorpos neutralizantes antidrogas (ADAs), que diminuem o efeito da TRE e aceleram o declínio da função renal. (1,2,4) Apesar das limitações das TREs, essas são as únicas terapias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da doença de Fabry clássica, o que limita seu uso e, alguns pacientes. (5,6) Destaca-se ainda que no SUS, pacientes com outros fenótipos não clássicos da doença são tratados com terapias capazes de realizar prevenção de complicações e manejo dos sintomas, o que não modifica a história natural da doença. (7)

Considerando estes e outros aspectos relacionados à doença e aos tratamentos disponíveis no SUS, novas tecnologias em saúde para a doença de Fabry se fazem necessárias. GALAFOLD® (migalastate) é uma chaperona farmacológica, administrada por via oral, que se liga reversivelmente ao sítio ativo de variantes enzimáticas receptivas, estabilizando sua estrutura molecular e melhorando o tráfego para o lisossoma. Destaca-se que dentre as mutações existente que casam a doença de Fabry, apenas 35% a 50% são suscetíveis ao GALAFOLD® (migalastate). (1,5,6,8)

Neste sentido, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia e segurança para incorporação de GALAFOLD® (migalastate), sob a perspectiva do SUS, no tratamento de adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível à tratamento.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A doença de Fabry é uma doença multissistêmica, de origem genética ligada ao cromossomo X, causada por mutação no gene *GLA* (localizado no braço longo do cromossomo X, na posição Xq22), que é responsável por codificar a enzima α -galactosidase A (α -GAL A). (2,9) A atividade reduzida ou ausente desta enzima acarreta o acúmulo intralisossomal de glicosíngolipídeos (gorduras mais abundantes na membrana celular), principalmente globotriaosilceramida (GL3) e de seu metabólito globotriaosilceramídeo (lyso-GL3) em vários tipos de células. (3,9–11) Essa deposição progressiva nos lisossomos desencadeia alterações no metabolismo energético, aumento de citocinas inflamatórias, proliferação de células endoteliais e lesão de pequenos vasos, estresse oxidativo e isquemia tecidual, o que culmina em disfunção, morte celular e falência tardia de órgãos. Os órgãos mais afetados por estas alterações são rins, coração e os do sistema nervoso central. (3,10,11)

Mais de mil variantes da doença de Fabry já foram descritas, podendo haver aquelas do tipo benigna ou polimorfismos sem consequência clínica. (2,9) Devido ao caráter genético, o fenótipo e atividade enzimática das variantes tende a ser específica de cada família, sendo que a variabilidade fenotípica pode ser observada até mesmo entre pacientes com a mesma variante. A ocorrência de tal variabilidade pode estar associada à presença de variantes deletérias adicionais ou variantes de significado desconhecido no gene *GLA*, variantes em genes modificadores, doenças concomitantes e fatores ambientais. (3,11,12)

Pacientes do sexo masculino e feminino podem apresentar sintomas e órgãos afetados de modo semelhante, entretanto, a proporção dos indivíduos afetados e a idade de desenvolvimento de cada sintoma clínico diferem entre si, além do diagnóstico normalmente ocorrer em momentos distintos (idade mediana no momento do diagnóstico de 23 anos para os homens e 32 anos para as mulheres). (2)

A doença de Fabry está associada a alta mortalidade e morbidade, com reduzida expectativa de vida, o que reflete o diagnóstico tardio em atraso por muitos anos mesmo após o surgimento dos sintomas, e reforça a necessidade do início precoce do tratamento. (2,3) No estudo desenvolvido por Metha *et al.*, 2009 (13), foi verificado que a idade média ao óbito de pacientes com doença de Fabry variou de 51,8 a 54,3 anos para pacientes do sexo masculino e de 62,0 a

64,4 anos para pacientes do sexo feminino, sendo que 36% a 53% das mortes foram resultantes de doença cardíaca. A expectativa de vida foi estimada em 58,2 anos para o sexo masculino e de 75,4 anos para pacientes do sexo feminino. (14)

2.2 Epidemiologia

Segundo dados do Orphanet, a prevalência da doença de Fabry é de 1 caso a cada 15.000 nascimentos. (15) Em estudo retrospectivo conduzido na Austrália com dados de 1980 a 1996, a prevalência de doença de Fabry foi de 1 caso a cada 117.000 nascidos vivos. (16) Em estudo conduzido na Holanda, com dados entre 1970 a 1996, a prevalência de Doença de Fabry ao nascimento foi de 0,21 casos a cada 100.000 nascidos vivos, sendo de 0,42 casos a cada 100.000 nascidos vivos em homens. (17)

No Brasil, segundo a Rede Nacional de Doenças Raras (dados de 2018 a 2023), há 71 pessoas diagnosticadas com doença de Fabry. Dentre esses indivíduos, 42 (59%) são do sexo feminino e 29 são do sexo masculino (41%), e possuem uma média de idade de 36 anos. (18) Destaca-se que a Rede Nacional de Doenças Raras apresenta o Atlas Brasileiro Online de Doenças Raras com o objetivo de divulgar dados de um inquérito nacional sobre esse tipo de doença e seus dados epidemiológicos. Atualmente, essa rede coleta dados de 44 centros de coleta e conta com 20.276 registros coletados. (19)

Ainda, dados do Instituto Vidas Raras para o ano de 2017 que considerou o número de pacientes aguardando determinação para receber medicamentos por via judicial contabilizou 853 pacientes com doença de Fabry. Essa informação foi utilizada no Relatório de Recomendação nº 384 da CONITEC e no Relatório de Recomendação nº 865 da CONITEC. (20,21) Destaca-se que a discrepância dos dados da Rede Nacional de Doenças Raras e do Instituto Vidas Raras se deve principalmente ao intervalo de tempo de coleta e às fontes dos dados que são diversas.

Há escassez de estudos avaliando a prevalência da doença de Fabry na população. (9) Entre 2007 e 2008, em estudos realizados em pequena coorte de pacientes em hemodiálise, foi observado prevalência de doença de Fabry variando entre 0,36% e 0,57%, enquanto em estudo realizado na Bahia (2016), com 2.583 pacientes do sexo masculino em hemodiálise, a prevalência de doença de Fabry foi de 0,12%. (22–25)

Destaca-se que considerando que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 e 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para

Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes (26) pode-se afirmar que a doença de Fabry é uma doença rara.

2.3 Fisiopatologia

A deficiência ou ausência da enzima α -Gal A na doença de Fabry resulta no acúmulo de GL3 e seus metabólitos nos lisossomos de vários tecidos, como coração, rins, pele e endotélio vascular. (2,9) O mecanismo exato da fisiopatologia da doença de Fabry, no entanto, ainda não é totalmente elucidado. (3)

No endotélio vascular, GL3 se liga aos receptores de lipoproteínas, e fica armazenado entre as camadas íntima e média vascular. Essa ligação causa aumento da migração e adesão leucocitária, o que acarreta processo pró-inflamatório (associado a um estado pró-trombótico) e hipertrofia da musculatura vascular lisa. Como consequência final desta cascata de ativação, há produção de espécies reativas de oxigênio e diminuição de óxido nítrico, resultando em lesão e disfunção endotelial. A proliferação do músculo liso vascular e os microtrombos das arteríolas coronárias intramurais leva ainda à redução da reserva de fluxo, que pode causar infarto e fibrose. Na vasculatura cerebral, tal condição contribui para o alto risco de acidente vascular cerebral. (2)

No coração, a infiltração de GL3 pode causar hipertrofia ventricular esquerda (HVE), doença valvar, disfunção sistólica/diastólica e doença do sistema de condução. O acúmulo de GL3 ativa uma cascata inflamatória e de estresse oxidativo, que levam à remodelação e hipertrofia da matriz extracelular, culminando em necrose e fibrose dos miócitos. Acredita-se que fatores circulantes como esfingosina-1-fosfato (S1P), a hipertrofia de pequenos vasos devido à deposição de GL3, e a hipertensão (comum entre os pacientes com doença de Fabry), podem contribuir para o desenvolvimento da HVE. (2)

2.4 Manifestações clínicas

Na literatura são descritas duas manifestações clínicas da doença que variam entre os sexos. O fenótipo tipo 1 (clássico) tem início entre três e dez anos de idade entre os meninos, mais tardiamente entre as meninas, com a dor sendo a principal manifestação da doença neste período inicial. (2,9,11) Neste fenótipo clássico é o mais grave e ocorre principalmente em

homens. Seus sintomas têm início durante a infância e adolescência, levando a uma progressão crescente do comprometimento até a terceira e quarta décadas de vida. (9) Assim, entre pacientes do sexo masculino, as manifestações clínicas são bem definidas (Tabela 1), porém, o acúmulo progressivo de GL3 nos órgãos-alvo devido o avanço da idade (em torno dos 40 anos de idade) possibilita a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e de doença renal crônica. (2,4,11) Por consequência, há redução da expectativa de vida em 20 anos nos homens e em 15 nas mulheres. (27,28)

Tabela 1. Manifestações clínicas características do fenótipo clássico em pacientes do sexo masculino.

Principais manifestações

Acroparestesias (deposição de GL3 em fibras finas de nervos periféricos;

“Crises de Fabry”: crises de dor de forte intensidade e incapacitantes (mãos e pés principalmente), que podem durar minutos a semanas (pode ter início antes dos 18 anos de idade)

Sintomas gastrointestinais: vômitos, diarreia e dor abdominal após a alimentação

Angioqueratomas: pápulas vermelho escuras agrupadas, não pruriginosas predominantemente entre o umbigo e os joelhos, mas podem aparecer nos lábios, umbigo, região genital e região dorsal inferior

Hipoidrose ou anidrose (acometimento das glândulas sudoríparas), acarretando intolerância às mudanças de temperatura

Diminuição da audição

Córnea *verticillata* (depósito de GL3 na córnea)

Crises febris geralmente decorrentes de exercício físico, fadiga, estresse e mudanças rápidas de temperatura

Manifestação com aumento da idade

Acometimento renal é multifatorial e ocorre pela deposição de GL3 em todas as células renais, progredindo com hipertrofia das células endoteliais e, principalmente, dos podócitos, resultando em lesão celular, podocitúria e fusão de podócitos. Há proliferação do músculo liso vascular, liberação de mediadores inflamatórios e pró-fibróticos, aumento do estresse oxidativo, obliteração do lúmen vascular e isquemia, que determinam glomerulosclerose progressiva, espessamento da parede capilar, atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose arterial e arteriolar. As manifestações glomerulares são: hiperfiltração nas fases iniciais, albuminúria, proteinúria e diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular, que pode evoluir para doença renal estágio final (geralmente entre 40-50 anos), principalmente em homens não tratados com a forma clássica

Acometimento cardíaco: podem apresentar HVE, arritmia, angina e dispneia; as arritmias e a bradicardia decorrem do envolvimento do nodo sinusal, do sistema de condução e do desequilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático; a disfunção diastólica e a HVE concêntrica são comuns e

frequentes aos 40 anos de idade; a fibrose miocárdica ocorre progressivamente e preferencialmente na parede póstero-lateral do coração e as arritmias malignas podem ser fatais

Acometimento do SNC: tem amplo espectro, incluindo cefaleia, vertigem e tontura, AIT e AVE isquêmico

Fonte: Silva, 2022. (11) HVE: hipertrofia ventricular esquerda; SNC: sistema nervoso central; AIT: ataque isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico.

Nas mulheres, por outro lado, o fenótipo da doença de Fabry é heterogêneo devido à inativação aleatória dos cromossomos X, além da atividade enzimática ser variável, podendo até mesmo estar dentro da normalidade. Por conta disso, as manifestações clínicas em pacientes do sexo feminino com diagnóstico de doença de Fabry podem ser ausentes, ou até similares ao fenótipo clássico da doença de Fabry observada nos homens. (9,11)

2.5 Diagnóstico

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de doença de Fabry atualmente vigente, publicado em 2021, algumas doenças devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, tais como doenças reumáticas, doenças neuropsicológicas, fibromialgia, dermatomiosite, neuropatia por outras doenças hereditárias ou metabólicas, entre outras. (7)

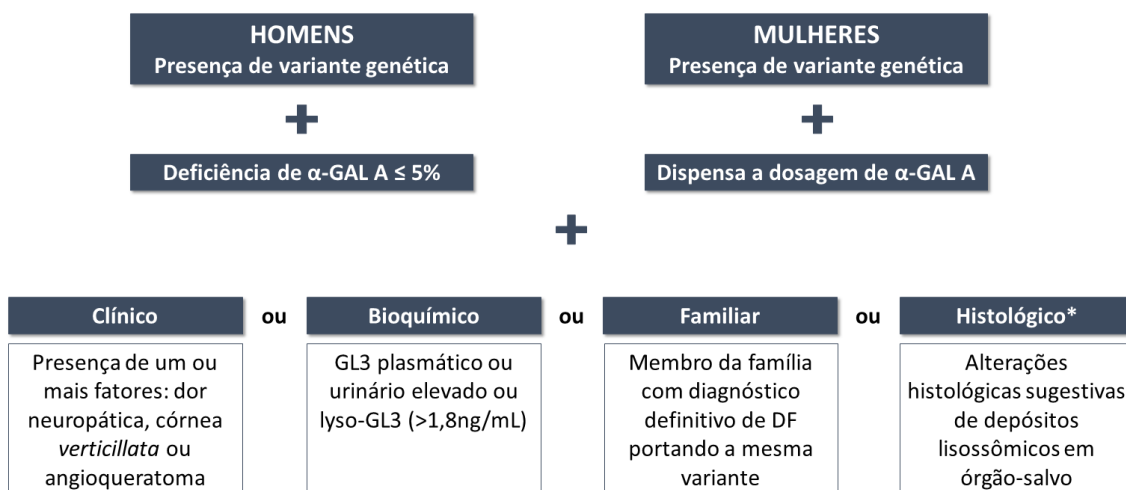
O diagnóstico da doença de Fabry deve ser confirmado por métodos laboratoriais e moleculares, aplicados de acordo com o sexo do indivíduo. Em pessoas do sexo masculino, deve-se realizar a mensuração da enzima α -Gal A em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos. Geralmente, homens com doença de Fabry não possuem atividade residual dessa enzima (0%) ou a possuem em um nível reduzido (abaixo de 3% dos valores normais). É recomendado que casos suspeitos e com níveis de atividade de α -Gal A acima de 3% dos valores normais tenham o diagnóstico confirmado por teste molecular. A investigação do ácido desoxirribonucleico (DNA), com a detecção de alterações específicas, reconhecidamente prejudiciais, no gene α GAL-A, pode ser inicialmente vista como a abordagem preferencial para diagnóstico em homens, em locais onde essa técnica esteja disponível. As mulheres podem ter uma variação de atividade enzimática que vai desde o nível muito baixo até o normal. Logo, é necessário identificar alterações específicas presentes no gene da α -Gal A. (7)

Uma vez que os níveis de GL-3 plasmático ou no sedimento urinário de 24 horas podem estar aumentados, há a possibilidade de se utilizar esses parâmetros para auxiliar no diagnóstico. Contudo, em pacientes com certas mutações no gene α -Gal A, estas variações podem não estar presentes. Achados histopatológicos de biópsias em diferentes tecidos com a presença de vacúolos citoplasmáticos contendo o acúmulo de lipídeos podem auxiliar no diagnóstico. (7)

O exame genético irá identificar a variante da doença, sendo importante para o fechamento do diagnóstico, direcionamento do tratamento e na triagem familiar para ambos os sexos. Nos casos de variantes de significado desconhecido ou novas variantes, é necessário avaliar em conjunto com o exame genético, sua associação com o fenótipo e biomarcadores, sendo recomendado ainda avaliação por especialistas e suporte de geneticistas para a confirmação do diagnóstico. (2,9,11)

A Sociedade Brasileira de Nefrologia elaborou um consenso sobre a doença de Fabry em 2022, onde apresentaram proposta de uniformização dos critérios de diagnóstico, de acordo com o sexo dos pacientes, em que consideraram a presença da variante genética associada a características clínicas, bioquímicas, histológicas e ao histórico familiar (Figura 1). (11)

Figura 1. Recomendações para diagnóstico definitivo da doença de Fabry.



Fonte: Silva, 2022. (11) * Exceção: homens com mutação patogênica e atividade da α -GAL A $\leq 5\%$, porém sem outros critérios; α -GAL A: α -galactosidase A; GL3: globotriaosilceramida; lyso-GL3: globotriaosilceramidase.

2.6 Impacto da doença

As complicações clínicas multifacetadas associadas à doença de Fabry podem ter consequências negativas duradouras no bem-estar dos pacientes, em termos de qualidade de vida, uma vez que essa doença subverte vários aspectos da vida. Dentre esses aspectos estão o impacto na percepção de si mesmo, no estado de espírito, além de dificuldades psicossociais contínuas, como depressão, ansiedade, fadiga e desemprego. Fatores subjetivos adjacentes ao tratamento, como o diagnóstico tardio, as incertezas sobre a herdabilidade, estigmatização ou o planejamento futuro, pioram a percepção do paciente em relação à doença, o que pode impactar em um acompanhamento terapêutico menos efetivo. (29)

Em uma coorte de 86 pacientes adultos com diagnóstico de doença de Fabry, a dor (69,7%), a mobilidade (36,0%), os problemas relacionados ao dia a dia, como trabalho, estudo, tarefas domésticas, atividades familiares ou de lazer (48,9%), e a ansiedade/depressão (45,4%) foram os domínios mais comumente afetados. Nesta população, as mulheres relataram insatisfação com a vida significativamente maior do que os homens. (29)

Outro estudo de coorte publicado no mesmo ano (2022), envolvendo adolescentes diagnosticados com doença de Fabry (12 a 15 anos de idade), investigou a experiência destes pacientes com a doença, em relação ao impacto desta e do tratamento em suas vidas. (30) Os pacientes receberam uma lista de sintomas associados à doença de Fabry para que avaliassem a frequência com que os vivenciavam, antes e após o início do tratamento, e essas respostas foram convertidas em um sistema de pontuação para a quantificação da frequência e gravidade dos sintomas. Os sintomas que tiveram a pontuação mais alta antes do tratamento foram “queimação nas mãos e pés”, “sensibilidade ao calor e ao frio”, “sudorese menor que o normal” e “dor”. Quatorze dos 17 sintomas medidos mostraram uma melhora pós-tratamento. Entretanto, foi observado uma piora relacionada ao sintoma ‘depressão/desânimo’, porém outros fatores não relacionados à doença de Fabry podem influenciar neste quesito. (30) Sintomas gastrointestinais relatados pelos pacientes afetaram a qualidade de vida e podem levar a situações desfavoráveis para a criança. A intolerância ao calor e ao frio em adolescentes com doença de Fabry, também relatados no estudo, tem sido associada à incapacidade de praticar exercícios, praticar esportes ou de brincar. De modo geral, os sintomas podem ser prejudiciais para o funcionamento social-adaptativo, levando a problemas nas interações sociais, na frequência escolar, na participação desportiva e nas oportunidades de emprego dos adolescentes com doença de Fabry. (30)

Os custos relacionados a doença de Fabry podem impactar diretamente no sistema de saúde público. Devido as complicações consequentes da doença, pode ser necessário a adoção de procedimentos de alta complexidade como hemodiálise, transplante renal e tratamento de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. (2,31,32)

Em estudo italiano que avaliou o custo da doença de Fabry para o sistema de saúde do país, o custo total anual por paciente foi de 142.387 EUR, sendo as terapias responsáveis por 90,5% desse valor. (33)

2.7 Tratamento

O PCDT elaborado em 2021 para a doença de Fabry apresenta recomendações para o tratamento da enfermidade, que são baseadas no manejo dos sintomas, na prevenção de complicações ocasionadas pela doença e terapia de reabilitação, uma vez que não consta neste documento, proposta de terapia curativa para a doença em si. Além do cuidado, é necessário a disponibilização de aconselhamento genético para todos os pacientes e seus familiares. A Tabela 2 apresenta as medidas de cuidados que devem fazer parte da assistência de todos os pacientes adultos com doença de Fabry, diante dos principais sintomas clínicos relacionados à doença. (7)

Tabela 2. Principais tratamentos de suporte/sintomas para a doença de Fabry.

	Manifestação	Conduta
Prevenção	Crises dolorosas	Orientar sobre fatores desencadeantes: exercício físico, mudanças de temperatura, estresse emocional
	Alto risco de eventos cardiovasculares	Fatores de risco para os pacientes de ambos os sexos: hipertensão, diabetes e dislipidemia
Neurológica	Dor neuropática	Durante as crises usar analgésicos e anticonvulsivantes para a dor crônica
	Doença neurovascular/AVE	Tratamento padrão com o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas; Tratamento de acordo com o preconizado para AVC

	Proteinúria	Uso de IECAs nos estágios iniciais e em pacientes sem estenose da artéria renal (antagonistas do receptor da angiotensina é alternativa terapêutica)
Renal	Insuficiência renal crônica	Diálise e transplante para doença avançada, conforme as indicações usuais (consultar PCDT da Anemia na doença Renal Crônica - reposição de ferro e alfaepoetina; e PCDT do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica)
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica	Uso de IECAs e antagonistas do receptor da angiotensina
	Dislipidemia	Uso de estatinas
	Arritmias	Tratamento padrão com medicamentos, marca-passo e desfibrilador
	Insuficiência cardíaca	Tratamento padrão
Psiquiátrica	Ansiedade, depressão, abuso de fármacos	Acompanhamento psiquiátrico e em centro especializado para tratamento de dor ou uso antidepressivos
Otorrinolaringológica	Náusea relacionada à vertigem	Uso de metoclopramida
Gastrointestinal	Dispepsia	Dieta/uso de inibidor da bomba de prótons
	Retardo do esvaziamento gástrico	Dieta/uso de metoclopramida
Reabilitação	-	Diante de necessidade, como àqueles com sequelas neurológicas

Fonte: Ministério da Saúde, 2021. (7) AVE: acidente vascular encefálico; AVC: acidente vascular cerebral; IECAs: inibidores da enzima conversora de angiotensina; PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Apesar do PCDT para a doença de Fabry dispor de tratamento baseado no manejo e prevenção dos sintomas relacionados à doença, em 2023 foram incorporadas no SUS, TRE direcionadas para a doença, com a administração de alfa-galactosidase (recomendada para o tratamento de doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade) e beta-galactosidase (recomendada para o tratamento de pacientes com doença de Fabry clássica). (5,6)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

A doença de Fabry, afeta negativamente na qualidade de vida dos pacientes cometidos, além de apresentar importante morbidade e mortalidade, com redução da expectativa de vida dos pacientes. (2,3)

Atualmente, no contexto do SUS a base da terapia para doença de Fabry clássica é por reposição enzimática com alfa-galactosidase ou beta-galactosidase. (5,6) Apesar dessas terapias proporcionarem melhora nos resultados cardíacos, renais e neurológicos, reduzindo o GL3 (plasmático e urinário) e lyso-GL3, por se tratarem de proteínas recombinantes exógenas, o uso de tais terapias de longo prazo está associado à formação de ADAs, que podem ser desenvolvidos a partir do terceiro mês de tratamento, e de forma permanente. Os ADAs diminuem o efeito da TRE, comprometendo a atividade catalítica da enzima e a captação celular, além de acelerar o declínio da função renal. (1,2,4)

A TRE também tem demonstrado menor eficácia em pacientes em estágio mais avançado da doença, com fenótipo da doença clássica mais grave, em pacientes com níveis mais elevados de GL3 no início do tratamento, ou naqueles com proteinúria intensa e histórico de dano renal grave. (1,2,4) Ainda, acredita-se que as enzimas recombinantes de ambas as formulações tenham reatividade cruzada, assim, a substituição dos tratamentos entre eles quando os anticorpos se desenvolvem pode trazer poucos benefícios aos pacientes. (2)

Ainda em relação à TRE, sabe-se que sua administração possui impacto negativo produtividade dos pacientes, além de levar ao dispêndio de horas de deslocamento e tempo de infusão dos pacientes e tempo dedicado dos profissionais de saúde para o desenvolvimento dessa atividade. Em estudo conduzido em pacientes com doença de Fabry e seus cuidadores no Brasil, Taiwan, Japão e Turquia, os pacientes reportaram em média uma perda de tempo de trabalho por absenteísmo de 5,0% dos dias de trabalho após a infusão em uma semana e de 3,7% do dia imediatamente após a infusão de TRE. Ainda, a média de presenteísmo foi de 28,6% nos últimos sete dias após primeira infusão e de 22,6% do dia imediatamente após a infusão. Adicionalmente foi observada uma importante carga associada ao tempo de preparo e infusão de uma dose única de TRE, assim como o tempo gasto pelos profissionais de saúde nessas atividades, que variou entre duas e três horas. Para receber cada infusão, os pacientes gastam cerca de cinco a seis horas. (34)

Ainda, no SUS, pacientes com outros tipos de fenótipo tem seu tratamento restrito a uso de terapias para prevenção de complicações e manejo dos sintomas, o que não atende às demandas terapêuticas desses pacientes. (7)

Além das questões envolvendo o tratamento, outras necessidades dos pacientes com doença de Fabry permanecem não atendidas: início precoce do tratamento, suficiente para evitar danos irreversíveis aos órgãos afetados e custos extremamente elevados. (1) Considerando o prognóstico ruim, a baixa expectativa de vida, as altas taxas de morbimortalidade relacionadas à doença, possibilidade de imunogenicidade, limitação de receptividade e o impacto da doença na vida dos pacientes, se faz necessário a busca por terapias mais eficazes para a doença de Fabry, por meio de mecanismos alternativos, para aumentar a eficácia de enzimas endógenas ou infundidas que irão atuar diretamente nas vias fisiopatológicas da doença. (1,3,35)

Uma opção terapêutica nesse cenário de limitações das TRES é o uso de GALAFOLD® (migalastate). Essa terapia se apresenta como uma alternativa terapêutica oral com o potencial de suprir as desvantagens relacionadas à TRE (imunogenicidade e administração endovenosa). GALAFOLD® (migalastate) possui um volume de distribuição maior do que as enzimas utilizadas na TRE, o que resulta numa maior difusão tecidual do medicamento no organismo. (36) Além disso, a via oral apresenta vantagens perante os inconvenientes relacionados à via endovenosa, a qual se associa à necessidade do suporte de profissionais da saúde, absenteísmo no trabalho e/ou na escola, e eventos adversos (EAs) relacionados a infusão. (30)

Nesse cenário, GALAFOLD® (migalastate), apresenta-se como uma opção de tratamento para pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível no contexto do SUS.

3. Descrição da tecnologia proposta

O GALAFOLD® (migalastate) é um fármaco que atua no trato digestivo e no metabolismo humano, indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível. Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o medicamento possui registro desde 2021 para a indicação citada anteriormente (Tabela 3). (37,38)

Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária no Brasil.

Produto	Nº de registro	Empresa detentora	Data da publicação do registro	Validade do registro
GALAFOLD® (migalastate) (38)	139000003	PINT PHARMA PRODUTOS MÉDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA	17/02/2021	12/2024

Fonte: elaboração própria.

No cenário internacional, GALAFOLD® (migalastate) possui registros na *European Medicines Agency* desde 2016 e no *Food and Drug Administration* desde 2018. (39,40)

3.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de GALAFOLD® (migalastate) é de 123 mg (uma cápsula), a ser administrado por via oral (engolidas inteiras), em dias alternados e no mesmo horário do dia. O medicamento não deve ser ingerido junto com alimentos, devendo ser respeitado período de jejum de, no mínimo, duas horas antes e duas horas após a ingestão da cápsula. (37)

3.2 Mecanismo de ação

O GALAFOLD® (migalastate) é uma chaperona farmacológica desenvolvida para se ligar de forma seletiva e reversível, com alta afinidade para sítios ativos de determinadas formas mutantes da α -Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações suscetíveis. O medicamento estabiliza estas formas mutantes no retículo endoplasmático e facilita o seu transporte adequado para os

lisossomos, onde a dissociação do GALAFOLD® (migalastate) repõe a atividade da α -Gal A, e conduz ao catabolismo de GL-3 e substratos relacionados. (37)

A identificação da mutação suscetível (amenável) é baseada em estudos *in vitro*, tendo como padrão-ouro o ensaio *Good Laboratory Practice-Human Embryonic Kidney* (GLP-HEK). O ensaio usa células HEK-293 transfectadas com GLA selvagem (atividade normal de α -Gal A) como controle e GLA mutante para medir α -Gal A na presença ou ausência de migalastate GALAFOLD® (migalastate). A suscetibilidade das mutações no gene *GLA* ao GALAFOLD® (migalastate) é determinada por teste farmacogenético *in vitro*. Os pacientes são elegíveis para tratamento com GALAFOLD® (migalastate) se a atividade alterada da α -Gal A aumentar pelo menos 1,2 vezes em relação ao valor basal e com um aumento absoluto da atividade enzimática de pelo menos 3% em relação ao GLA selvagem. (8,41)

Cabe destacar que não há necessidade de realização do Ensaio GLP-HEK, uma vez que todas as mutações conhecidas já foram testadas e são constantemente atualizadas. Dessa forma, para um paciente recém-diagnosticado, recomendamos o uso das informações com os resultados desses testes, disponíveis no site: <https://www.galafoldamenabilitytable.com/> que lista todas as mutações suscetíveis e não suscetíveis já testadas, apenas pesquisando pela mutação encontrada no diagnóstico do paciente e qual a sua classificação.

Este é o único instrumento clinicamente validado para avaliar a suscetibilidade ao GALAFOLD® (migalastate) com base no ensaio GLP HEK. Tal informação está presente e disponível tanto no referido site como na bula do produto.

3.3 Informações de mercado

GALAFOLD® (migalastate) possui patente de número BR 12 2023 022059 5 depositada em 19/07/2017 (Tabela 4).

Tabela 4. Informações sobre patente no Brasil.

Nº do pedido	Data do depósito	Data da publicação	Data da concessão	Nome do titular
BR 12 2023 022059 5	19-07-2017	-	-	AMICUS THERAPEUTICS, INC. (US)

Fonte: elaboração própria.

3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O uso de GALAFOLD® (migalastate) foi avaliado por agências internacionais de ATS, recebendo parecer de incorporação positivo pelas agências da Austrália, Canadá, Escócia e Reino Unido. Os detalhes de cada avaliação estão descritos na Tabela 5. (42–45)

Tabela 5. Avaliações de agências de ATS.

País	Ano	Status incorporação	Indicação
Canadá (42)	2018	Incorporado	Tratamento de longo prazo de adultos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry, e que tenham uma mutação α -Gal A, também passível de tratamento com terapia de reposição enzimática
Reino Unido (43)	2017	Incorporado	Tratamento da doença de Fabry em pessoas com mais de 16 anos de idade, com uma mutação <i>suscetível</i>
Escócia (44)	2016	Incorporado	Tratamento da doença de Fabry em pessoas com mais de 16 anos de idade, com uma mutação <i>suscetível</i>
Austrália (45)	2022	Incorporado	Tratamento de pacientes com doença de Fabry com idade a partir dos 16 anos e mutação <i>suscetível</i>

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

3.5 Posicionamento no mercado atual

O GALAFOLD® (migalastate) é recomendado para o tratamento de doença de Fabry em pessoas acima de 16 anos com mutação passível de tratamento pelo *Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines* (2017), pelo *Guideline do British Inherited Metabolic Disease Group* (2020) e pelo *HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease* (2022). (46–48) No cenário nacional, o GALAFOLD®

é recomendado pelo Consenso Brasileiro de Doença de Fabry (2022) para o tratamento de pacientes com idade acima de 16 anos e mutações *suscetível*. (11)

4. Descrição das tecnologias alternativas

Em 2023, veio a público a decisão de incorporação no SUS, da alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com idade ≥ 7 anos, por meio da Portaria SECTICS/MS n°26, bem como da incorporação, da betagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica, pela Portaria SECTICS/MS n°73. (5,6) Tais medicamentos são os únicos tratamentos direcionados para a doença de Fabry disponíveis no SUS.

A Tabela 6 resume as principais características dessas terapias

Destaca-se que tais terapias são específicas para pacientes com o fenótipo clássico da doença. Pacientes com outros fenótipos são tratados de acordo com o PCDT de 2021, com terapias apenas para manejo e prevenção dos sintomas. (7)

Tabela 6. Características dos medicamentos recomendados.

Medicamento	Mecanismo de ação	Apresentação	Contraindicação
Alfagalsidase (49)	Reposição enzimática	Frasco-ampola contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável de alfagalsidase	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, podendo acarretar risco à vida por reação anafilática. Este medicamento é contraindicado para menores de sete anos
Betagalsidase (20)	Reposição enzimática	Frasco-ampola contendo 37 mg de betagalsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição	Hipersensibilidade (anafilaxia) à betagalsidase ou a qualquer outro componente da fórmula

Fonte: elaboração própria.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível
I - Intervenção	GALAFOLD® (migalastate)
C - Comparação	Placebo, alfavalsidase e betagalvsidase
O - Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria.

Pergunta: O uso de GALAFOLD® (migalastate) em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível é eficaz e seguro frente a placebo, alfavalsidase e betagalvsidase?

5.1.1 Intervenção

GALAFOLD® (migalastate).

5.1.2 População

Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível.

5.1.3 Comparação

Placebo, alfavalsidase e betagalvsidase.

No ano de 2023, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) emitiu parecer de recomendação de incorporação de alfafalsidase e betagalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry clássica a partir dos sete anos de idade (alfagalsidase) e pacientes com doença de Fabry clássica (betagalsidase). (5,6) Uma vez que tais populações englobam a indicação demandada na pergunta de pesquisa, esses comparadores foram considerados os mais adequados.

Ainda, o placebo foi considerado como uma opção terapêutica, uma vez que as TRES listadas acima são exclusivas para pacientes com fenótipo clássico da doença, enquanto a população dessa revisão contempla pacientes com todos os fenótipos. Sabe-se que no SUS, pacientes com fenótipos não clássicos são tratados apenas com terapias de manejo dos sintomas e prevenção de complicações, não sendo específicas para a doença. (7) Assim, o placebo foi considerado como comparador adequado.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliaram GALAFOLD® (migalastate) em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 8). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse

mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.

Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	("Fabry Disease"[Mesh] OR "Fabry Disease" OR "Fabry's Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency")	("migalastat" [Supplementary Concept] OR "migalastat" OR "AT1001 deoxyjirimycin" OR "GR181413A" OR "GALAFOLD" OR "N-butyldeoxygalacto-nojirimycin" OR "NB-DGJ" OR "N-butyldeoxygalactonojirimycin" OR "1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol" OR "lucerastat" OR "1-deoxy-galactonojirimycin" OR "1-deoxygalactonojirimycin" OR "1-deoxygalacto-nojirimycin" OR "migalastat hydrochloride" OR "migalastat HCl")
LILACS	("Doença de Fabry" OR "Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Angioceratoma Difuso" OR "Deficiência de alfa-Galactosidase A" OR "Doença de Anderson-Fabry")	("migalastat" OR "migalastate" OR "GALAFOLD")
BIBLIOTECA COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees</p> <p>#2 "Anderson-Fabry Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Fabry's Disease" OR "Deficiency, GLA" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "GLA Deficiency" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	<p>#4 "migalastat" OR "AT1001 deoxyjirimycin" OR "GR181413A" OR "GALAFOLD" OR "N-butyldeoxygalacto-nojirimycin" OR "NB-DGJ" OR "N-butyldeoxygalactonojirimycin" OR "1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol" OR "lucerastat" OR "1-deoxy-galactonojirimycin" OR "1-deoxygalactonojirimycin" OR "1-deoxygalacto-nojirimycin" OR "migalastat hydrochloride" OR "migalastat HCl"</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

EMBASE

('fabry disease'/exp OR 'anderson-fabry disease' OR 'anderson-fabry`s disease' OR 'fabry anderson disease' OR 'fabry disease' OR 'fabry dyslipidosis' OR 'fabry nephropathy' OR 'fabry syndrome' OR 'fabry`s disease' OR 'gla deficiency' OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome' OR 'alpha-GAL-a deficiency' OR 'angiokeratoma corporis diffusum' OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale' OR 'angiokeratoma diffusum' OR 'angiokeratoma diffusum corporis' OR 'ceramide trihexosidosis' OR 'deficiency of alpha-GAL' OR 'diffuse angiokeratoma' OR 'glycosphingolipid lipidosis' OR 'glycosphingolipidosis' OR 'glycosphingolipoidosis' OR 'hereditary dystopic lipidosis' OR 'mckusick 30150' OR 'thesaurismosis lipoidica')

('migalastat'/exp OR '1 deoxygalactonojirimycin' OR '1 deoxygalactonojirimycin hydrochloride' OR '1, 5 dideoxy 1, 5 iminogalactitol' OR 'amigal' OR 'at 1001 (iminosugar)' OR 'at1001 (iminosugar)' OR 'galafold' OR 'gr 181413 a' OR 'gr 181413a' OR 'gr181413a' OR 'hgt 3310' OR 'hgt3310' OR 'migalastat' OR 'migalastat hydrochloride')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Fabry Disease"[Mesh] OR "Fabry Disease" OR "Fabry's Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency")) AND (("migalastat" [Supplementary Concept] OR "migalastat" OR "AT1001 deoxyjirimycin" OR "GR181413A" OR "GALAFOLD" OR "N-butyldeoxygalacto-nojirimycin" OR "NB-DGJ" OR "N-butyldeoxygalactonojirimycin" OR "1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol" OR "lucerastat" OR "1-deoxy-galactonojirimycin" OR "1-deoxygalactonojirimycin" OR "1-deoxygalacto-nojirimycin" OR "migalastat hydrochloride" OR "migalastat HCl"))

Resultados: 181 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Doença de Fabry" OR "Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Angioceratoma Difuso" OR "Deficiência de alfa-Galactosidase A" OR "Doença de Anderson-Fabry")) AND (("migalastat" OR "migalastate" OR "GALAFOLD"))

Resultados: 2 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees

#2 "Anderson-Fabry Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Fabry's Disease" OR "Deficiency, GLA" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "GLA Deficiency" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"

#3 #1 OR #2

#4 "migalastat" OR "AT1001 deoxyjirimycin" OR "GR181413A" OR "GALAFOLD" OR "N-butyldeoxygalacto-nojirimycin" OR "NB-DGJ" OR "N-butyldeoxygalactonojirimycin" OR "1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol" OR "lucerastat" OR "1-deoxy-galactonojirimycin" OR "1-deoxygalactonojirimycin" OR "1-deoxygalacto-nojirimycin" OR "migalastat hydrochloride" OR "migalastat HCl"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

('fabry disease'/exp OR 'anderson-fabry disease' OR 'anderson-fabry's disease' OR 'fabry anderson disease' OR 'fabry disease' OR 'fabry dyslipidosis' OR 'fabry nephropathy' OR 'fabry syndrome' OR

'fabry's disease' OR 'gla deficiency' OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome' OR 'alpha-GAL-a deficiency' OR 'angiokeratoma corporis diffusum' OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale' OR 'angiokeratoma diffusum' OR 'angiokeratoma diffusum corporis' OR 'ceramide trihexosidosis' OR 'deficiency of alpha-GAL' OR 'diffuse angiokeratoma' OR 'glycosphingolipid lipidosis' OR 'glycosphingolipidosis' OR 'glycosphingolipoidosis' OR 'hereditary dystopic lipidosis' OR 'mckusick 30150' OR 'thesaurismosis lipoidica') AND ('migalastat'/exp OR '1 deoxygalactonojirimycin' OR '1 deoxygalactonojirimycin hydrochloride' OR '1, 5 dideoxy 1, 5 iminogalactitol' OR 'amigal' OR 'at 1001 (iminosugar)' OR 'at1001 (iminosugar)' OR 'galafold' OR 'gr 181413 a' OR 'gr 181413a' OR 'gr181413a' OR 'hgt 3310' OR 'hgt3310' OR 'migalastat' OR 'migalastat hydrochloride')

Resultados: 472 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível em uso de GALAFOLD® (migalastate);
- Comparação direta ou indireta com placebo, alfa-galactosidase e beta-galactosidase.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I e fase II, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos sem comparador, estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões

sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 12 e na Tabela 13. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 10).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

Tabela 10. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (51)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (52)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (53) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (54)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (55)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (56)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

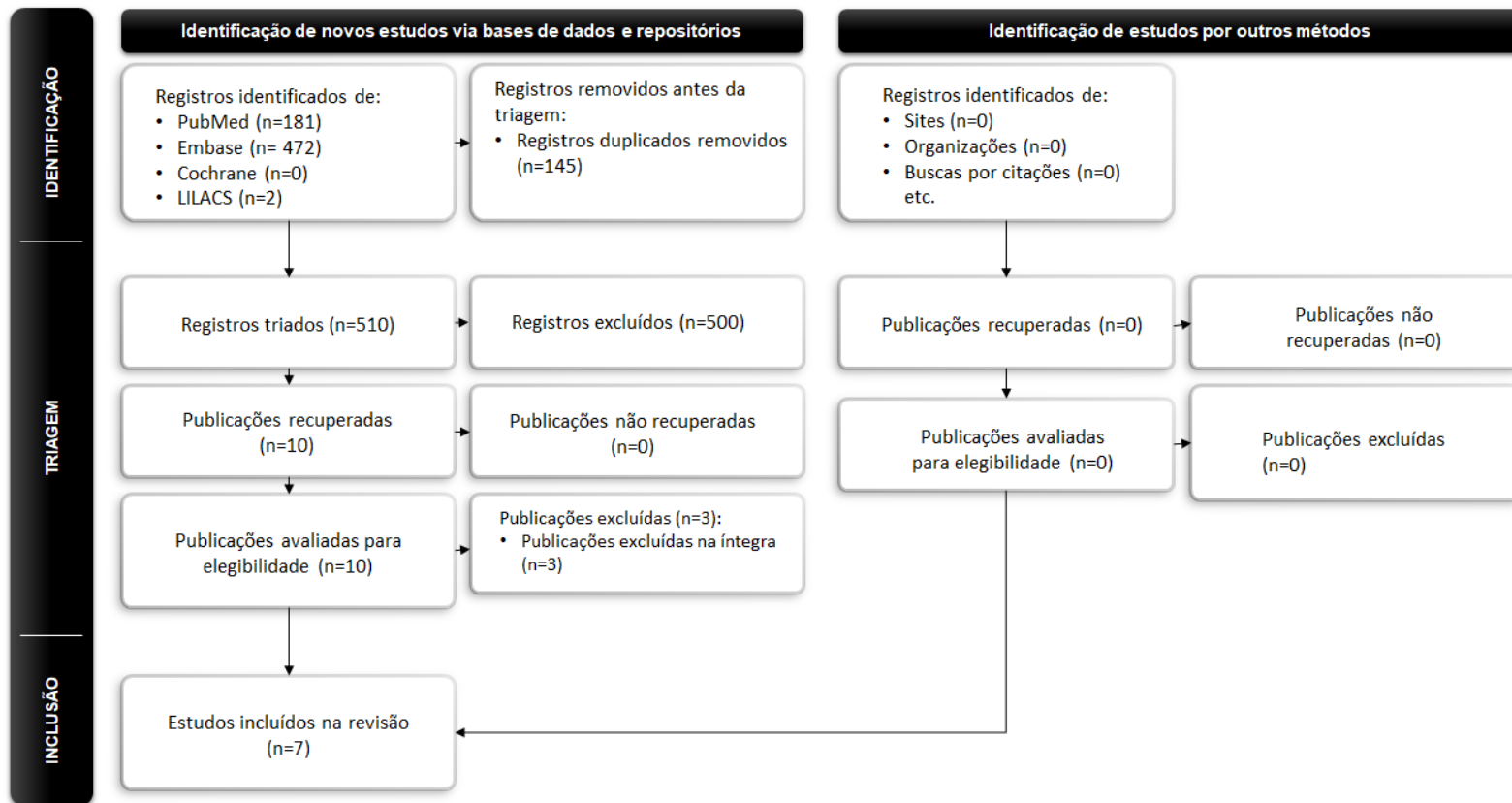
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 655 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram dez citações para leitura na íntegra. Dessas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2 e Tabela 11).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Tabela 11. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Germain <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2016	(36)
2. Hughes <i>et al.</i>	<i>Journal of medical genetics</i>	2017	(57)
3. Schiffmann <i>et al.</i>	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	2018	(58)
4. Germain <i>et al.</i>	<i>Genetics in Medicine</i>	2019	(59)
5. Hughes <i>et al.</i>	<i>American Journal of Medical Genetics</i>	2019	(60)
6. Feldt-Rasmussen <i>et al.</i>	<i>Molecular Genetics and Metabolism</i>	2020	(61)
7. Narita <i>et al.</i>	<i>Clinical and Experimental Nephrology</i>	2020	(62)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos sete artigos que reportaram dois ECRs (estudos FACETS e ATTRACT) e suas respectivas análises complementares.

O estudo FACETS comparou a eficácia e segurança entre migalastate e placebo. Além do relato do ECR, foram incluídas uma avaliação apenas do subgrupo masculino do estudo com o fenótipo clássico da doença de Fabry e uma avaliação da melhora dos quadros de diarreia em pessoas com doença de Fabry após o uso de migalastate.

O estudo ATTRACT comparou a eficácia e segurança entre migalastate e TRE. Além do relato do ECR, foram incluídas uma avaliação apenas da população japonesa do estudo, uma análise de segurança referente a substituição da terapia anterior pelo migalastate e uma análise de longo prazo da eficácia e segurança do migalastate comparada com o tratamento de reposição enzimática.

Os principais achados desses estudos estão descritos na Tabela 12 e na Tabela 13.

Tabela 12. Resumo dos artigos incluídos (1).

Autor, data	Germain, 2016 (36)	Hughes, 2017 (57)	Schiffmann, 2018 (58)
Locais de condução do estudo	Argentina, Austrália, Brasil, Canadá, Dinamarca, Egito, Espanha, Estados Unidos, França, Itália, Polônia, Reino Unido, Turquia	Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Dinamarca, Estados Unidos, França, Itália, Japão, Reino Unido	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36)
Desenho	Estudo FACETS Etapa 1: ECR duplo cego multicêntrico de fase III com 6 meses de acompanhamento. Etapa 2: Estudo aberto com migalastate com seis a 12 meses de acompanhamento	Estudo ATTRACT ECR aberto com 18 meses de acompanhamento e extensão de 12 meses apenas com migalastate	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36) Avaliação das diferenças mínimas clinicamente importantes correspondente ao GSRS nos pacientes do estudo FACETS
População	Pessoas de 16 a 74 anos diagnosticadas com doença de Fabry que nunca receberam TRE ou que pelo menos não tenham recebido nos últimos 6 meses	Pessoas de 16 a 74 anos diagnosticadas com doença de Fabry	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36)
Intervenção e comparadores	Migalastate e placebo	Migalastate e TRE (alfagalsidase e betagalsidase)	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36)
Desfechos principais	Resposta Etapa 1: Migalastate: 13 pessoas (41%) Placebo: 9 pessoas (28) p-valor = 0,30	-	-
Resposta (redução de pelo menos 50% no número de inclusões de GL-3 por capilar intersticial renal)			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Redução do número médio de inclusões de GL-3 em pacientes com mutação α -GAL

Etapa 1:

- Migalastate: -0,25 (EP: 0,10)
- Placebo: 0,07 (EP: 0,13)
- p-valor: 0,008

Etapa 2 (pacientes que trocaram placebo por migalastate):

- Migalastate: -0,33 (EP: 0,15; p-valor: 0,01)

Pacientes com mutação α -GAL

Etapa 1: não houve diferença significativa

Acompanhamento de 24 meses com migalastate:

Variação da média anualizada da TFG estimada a partir do *baseline*: -0,30 (EP:0,66) ml/min/1,73 m²

Variação da média anualizada da TFG mensurada a partir do *baseline*: -1,51 (EP:1,33) ml/min/1,73 m²

Variação a partir do *baseline* - média dos mínimos quadrados ([EP] IC 95%)

- Migalastate

eTFG_{ckd-epi}: -0,40 ([0,93] -2,27 a 1,48)

mTFG_{ioexol}: -4,35 ([1,64] -7,65 a -1,06)

eTFG_{MDRD}: -1,51 ([0,95] -3,43 a 0,40)

- TRE

eTFG_{ckd-epi}: -1,03 ([1,29] -3,64 a 1,58)

mTFG_{ioexol}: -3,24 ([2,27] -7,81 a 1,33)

eTFG_{MDRD}: -1,53 ([1,32] -4,20 a 1,13)

A percentagem de pacientes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses foi de 29% para o grupo migalastate e 44% para o grupo TRE.

Função renal

Avaliação composta de resultados clínicos

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Lyso-GL3 plasmático	Pacientes com mutação α-GAL	Em pacientes com mutações passíveis de resposta, os níveis plasmáticos permaneceram baixos e estáveis após a mudança da TRE para migalastate.
	Etapa 1: Migalastate: -11,2 (EP:4,8) Placebo: 0,6 (EP:2,4) p-valor: 0,003	
GL-3 urinário	Pacientes com mutação α-GAL	-
	Etapa 1: Migalastate: -361 (EP: 169) ng/mg de creatinina Placebo: -147 (EP: 217) ng/mg de creatinina p-valor: 0,44	
Variáveis ecocardiográficas	Pacientes com mutação α-GAL	iMVE – variação a partir da <i>baseline</i> ao mês 18 (IC 95%) g/m² – todos os pacientes
	Etapa 1: iMVE Não houve diferenças significativas entre os grupos Acompanhamento de 24 meses com migalastate:	<ul style="list-style-type: none"> Migalastate: -6,6 (-11,0 a -2,2) TRE: -8,4 (-15,7 a 2,6) EDFSI - variação a partir da <i>baseline</i> ao mês 18 (IC 95%) – todos os pacientes <ul style="list-style-type: none"> Migalastate: -0,035 (-0,077 a 0,007) TRE: 0,029 (-0,037 a 0,094)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

GSRS	<p>iMVE (variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 ou 24): -7,7 (EP:3,7; IC 95%: -15,4 a -0,01)</p> <p>EDFSI (variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 ou 24) -0,06 (EP:0,05; IC 95%: -1,67 a 0,04)</p> <p>EDFPPVE (variação a partir do <i>baseline</i> até mês 18 ou 24) 0,014 (EP:0,051; IC 95%: -1,67 a 0,045)</p> <p><i>Pacientes com mutação α-GAL</i> -</p> <p>Variação a partir do <i>baseline</i> - média dos mínimos quadrados</p> <p>Etapa 1:</p> <p>Domínio – Diarreia – todos os pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: -0,3 (p-valor = 0,03) • Placebo: 0,2 • p-valor = 0,03 <p>Domínio – Refluxo – pacientes com sintoma no <i>baseline</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate (pessoas com sintoma no <i>baseline</i>): -0,6 (p-valor = 0,047) <p>Etapa 2 e Acompanhamento de 24 meses</p> <p>Domínio – Diarreia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: -0,5 (IC 95%: -0,9 a -0,1) • Migalastate (pessoas com sintomas no <i>baseline</i>): -1,0 (IC 95%: -1,5 a -0,4) 	<p>Espessura diastólica final do septo interventricular - variação a partir da <i>baseline</i> ao mês 18 (IC 95%) – todos os pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 0,058 (-0,200 a 0,140) • TRE: 0,037 (-0,051 a 0,124) 	<p>Melhora nos sintomas de diarreia - Análise de diferença mínima clinicamente importante – etapa um</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 43% • Placebo: 11% • p-valor: 0,02
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

	<p>Domínio – Indigestão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: -0,4 (IC 95%: -0,7 a -0,04) • Migalastate (pessoas com sintomas no <i>baseline</i>): -0,5 (IC 95%: -0,8 a -0,06) <p>Domínio – Constipação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: -0,4 (-0,7 a 0,0) • Migalastate (pessoas com sintomas no <i>baseline</i>): -0,5 (-1,1 a 0,0) 		
	<p>Varição a partir do <i>baseline</i></p> <p>Etapa 1 e mês 6 a mês 24</p> <p>Não foram observadas diferenças entre os grupos placebo e migalastate desde o início até o mês 6; nem piora com migalastate entre 6 e 24 meses.</p> <p>Acompanhamento de 24 meses (<i>baseline</i> a mês 24)</p> <p>Domínio – vitalidade</p> <p>4,0 (IC 95%: 0,1 a 8,0)</p> <p>Domínio – Saúde geral</p> <p>4,5 (IC 95%: 0,2 a 8,9)</p> <p>Não foram observadas diferenças entre os grupos placebo e migalastate desde o início até o mês 6; nem piora com o migalastate entre 6 e 24 meses.</p>	<p>Varição a partir do <i>baseline</i> ao mês 18 [média (IC 95%)]</p> <p>Componente físico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 0,96 (-1,0 a 2,9) • TRE: -1,92 (-6,7 a 2,8) <p>Componente mental</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 0,08 (-3,3 a 3,4) • TRE: -0,41 (-4,3 a 3,5) <p>Varição a partir do <i>baseline</i> ao mês 18 [média (IC 95%)]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 0,15 (-0,56 a 0,88) • TRE: -0,19 (-0,98 a 0,59) 	-
SF-36			
Dor			
Segurança	EAs graves	EAs emergentes do tratamento	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Etapa 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 5 pacientes (15%) • Placebo: 2 pacientes (6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 94% • TRE: 95%
Etapa 2:	5 eventos	EAs graves <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: 19% • TRE: 33%
Acompanhamento de 24 meses:	11 eventos	

Fonte: elaboração própria. DP: desvio padrão; EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EDFPPVE: espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo; EDFSI: espessura diastólica final do septo interventricular; EP: erro padrão; eTFG_{ckd-epi}: taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI; eTFG_{MDRD}: taxa de filtração glomerular estimada de acordo a dieta modificada para doença renal; GL-3: globotriaocilceramida; GSRS: *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*; IC: intervalo de confiança, iMVE: índice de massa ventricular esquerda; mTFG_{ioexol}: taxa de filtração glomerular mensurada por *clearance* de ioexol; SF-36: *Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey*; TFG: taxa de filtração glomerular; TRE: terapia de reposição enzimática.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Tabela 13. Resumo dos artigos incluídos (2).

Autor, data	Germain, 2019 (59)	Hughes, 2019 (60)	Feldt-Rasmussen, 2020 (61)	Narita, 2020 (62)
Locais de condução do estudo	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)
Desenho	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57) Análise de segurança após mês 18 – pacientes que trocaram de TRE para migalastate	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57) Extensão até o mês 30	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)
População	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36) Subgrupo de homens com o fenótipo clássicos da doença de Fabry e variantes passíveis de tratamento com migalastate	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57) Pacientes japoneses
Intervenção comparadores	Idem a Germain <i>et al.</i> , 2016 (36) e Comparação do uso de migalastate entre pessoas com o fenótipo clássico e outras pessoas	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57) MM – migalastate-migalastate TM – TRE-migalastate	Idem a Hughes <i>et al.</i> , 2017 (57)
Desfechos principais				
Resposta (redução de pelo menos 50% no número de inclusões de GL-3 por capilar intersticial renal)	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

GL-3 em células glomerulares	Redução de inclusões de GL-3 no mês 12 (n/N)	-	-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: Células endoteliais glomerulares: 3/9 Células mesangiais: 3/9 Podócitos: 0/9 • Outras pessoas: Células endoteliais glomerulares: 8/31 Células mesangiais: 14/31 Podócitos: 6/31 			
GL-3 por capilar peritubular	Alteração nas inclusões de GL-3 por capilar peritubular – média ([DP] IC 95%)	-	-	-
	<p>Migalastate mês zero a seis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: -0,80 [(-0,78) -1,80 a 0,10] • Outras pessoas: -0,10 [(0,30) -0,20 a 0,00] <p>Placebo mês zero a seis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: 0,30 [(0,94) -0,60 a 1,20] • Outras pessoas: -0,05 [(0,10) -0,10 a 0,00] <p>Migalastate depois de placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: -0,70 [(0,91) -1,70 a 0,20] 			

	Outras pessoas: -0,10 [(0,24) -0,30 a 0,10)			
Função renal	<p>Varição da taxa anualizada a partir do <i>baseline</i> - eTFG_{ckd-epi} – média ([DP] IC 95%) ml/min/1,73m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenótipo clássico: -0,30 ([3,76] IC 95%: -2,80 a 2,25) Outras pessoas: -0,30 ([4,47] IC 95%: -2,00 a 1,40) <p>Média (DP) da variação da taxa anualizada - mTFG_{ioexol} – ml/min/1,73m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenótipo clássico: -3,00 ([6,04] IC 95%: -7,65 a 1,64) Outras pessoas: -1,00 ([8,66] IC 95%: -4,39 a 2,33) 	-	<p>Varição da taxa anualizada a partir do <i>baseline</i> até o mês 30 - eTFG_{ckd-epi} - média ([mediana] IC 95%) ml/min/1,73m²</p> <ul style="list-style-type: none"> MM: -1,70 ([-1,90] -2,70 a -0,80) TM mês 0 a 18: -2,00 ([-0,80] -5,70 a 1,60) TM mês 19 a 30: -2,10 ([1,20] -9,00 a 4,80) 	<p>Varição da taxa anualizada a partir do <i>baseline</i> até o mês 18 – eTFG_{ckd-epi} – média ml/min/1,73m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Migalastate: -1,80 TRE: 1,60 <p>Varição da taxa anualizada a partir do <i>baseline</i> até o mês 18 – eTFG_{ioexol} – média ml/min/1,73m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Migalastate: -7,6 TRE: -6,4
Avaliação composta de resultados clínicos	-	-	<ul style="list-style-type: none"> MM: 32,30% tiveram qualquer evento clínico EM mês 0 a 18: 40% tiveram qualquer evento clínico cerebrovasculares EM mês 19 a 30: 20% tiveram qualquer evento clínico 	Um evento renal no grupo migalastate e um evento cardíaco no grupo TRE
Lyso-GL3 plasmático	<p>Varição a partir do <i>baseline</i> – média ([DP] IC 95%) nmol/L</p> <ul style="list-style-type: none"> Fenótipo clássico: -36,80 ([35,78] -69,90 a -3,70) 	-	<p>Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês 30 – média ([mediana] IC 95%) nmol/L</p> <ul style="list-style-type: none"> MM: 3,60 ([0,80] -1,50 a 8,70) 	<p>Varição a partir do <i>baseline</i> até o mês 30 – média (IC 95%) nmol/L</p> <ul style="list-style-type: none"> Migalastate: -0,04 (-1,80 a 1,70)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

	<ul style="list-style-type: none"> • Outras pessoas: -7,66 ([20,27] -16,60 a 1,30) 			<ul style="list-style-type: none"> • EM mês 0 a 18: -1,30 ([-0,03] -3,80 a 1,20) • EM mês 19 a 30: 4,90 ([1,50] -4,10 a 13,90)
GL-3 urinário	-	-	-	
Ecocardiografia	<p>iMVE –variação a partir da <i>baseline</i> ao mês 24 - média ([DP] IC 95%) g/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: -16,70 [(18,64) IC 95%: -31,10 a -2,40] • Outras pessoas: -3,20 [(18,66) IC 95%: -12,50 a 6,10] 	-	<p>iMVE – variação a partir do <i>baseline</i> – média ([mediana] IC 95%) g/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> • MM: -3,80 ([-4,6] -8,90 a 1,30) • EM mês 0 a 18: -2,80 ([-7,70] -12,50 a 6,90) • EM mês 19 a 30: -0,30 ([-0,30] -8,60 a 9,70) 	<p>iMVE – variação a partir do <i>baseline</i> – média g/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migalastate: -13,80
GSRS	<p>Variação a partir do <i>baseline</i> no domínio diarreia - média ([DP] IC 95%:)</p> <p>Etapa um</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: -0,30 ([0,77] -1,00 a 0,40) • Outras pessoas: 0,20 ([0,46] -0,20 a 0,70) <p>Baseline ao mês 24- média (DP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenótipo clássico: -0,90 (1,66) • Outras pessoas: -0,50 (1,01) 	-	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

SF-36	-	-	-	-
Dor	-	-	-	-
Segurança	Cefaleia – evento mais frequente <ul style="list-style-type: none"> Fenótipo clássico: 29% Outras pessoas: 42% 	Não houve descontinuações devido a EAs e não foram identificadas alterações clínicas significativas.	EA emergente ao tratamento – pessoas que apresentaram ≥1 evento <ul style="list-style-type: none"> MM: 97% ME: 100% EAs graves <ul style="list-style-type: none"> MM: 33,3% EM mês 0 a 18: 46,70% EM mês 19 a 30: 20,00% 	EAs <ul style="list-style-type: none"> Migalastate: 100%

Fonte: elaboração própria. DP: desvio padrão; EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EDFPPVE: espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo; EDFSI: espessura diastólica final do septo interventricular; EP: erro padrão; eTFG_{ckd-epi}: taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI; eTFG_{MDRD}: taxa de filtração glomerular estimada de acordo a dieta modificada para doença renal; GL-3: globotriaocilceramida; GSRS: *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*; IC: intervalo de confiança, iMVE: índice de massa ventricular esquerda; mTFG_{ioexol}: taxa de filtração glomerular mensurada por *clearance* de ioexol; SF-36: *Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey*; TFG: taxa de filtração glomerular; TRE: terapia de reposição enzimática.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

Estudo FACETS

Germain, 2016 – análise primária

Germain *et al.*, 2016 (36) conduziram um ECR multicêntrico de fase III constituído por duas etapas com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de migalastate frente ao placebo no tratamento de pacientes com doença de Fabry.

Foram incluídos pacientes de 16 a 74 anos com diagnóstico genético de doença de Fabry, que nunca receberam TRE ou pelo menos não tenham sido tratadas nos últimos seis meses. Os pacientes também deveriam ter uma mutação no gene da enzima α -GAL que codifica uma proteína mutante responsiva ao migalastate, ou seja, que é uma mutação suscetível a esse fármaco.

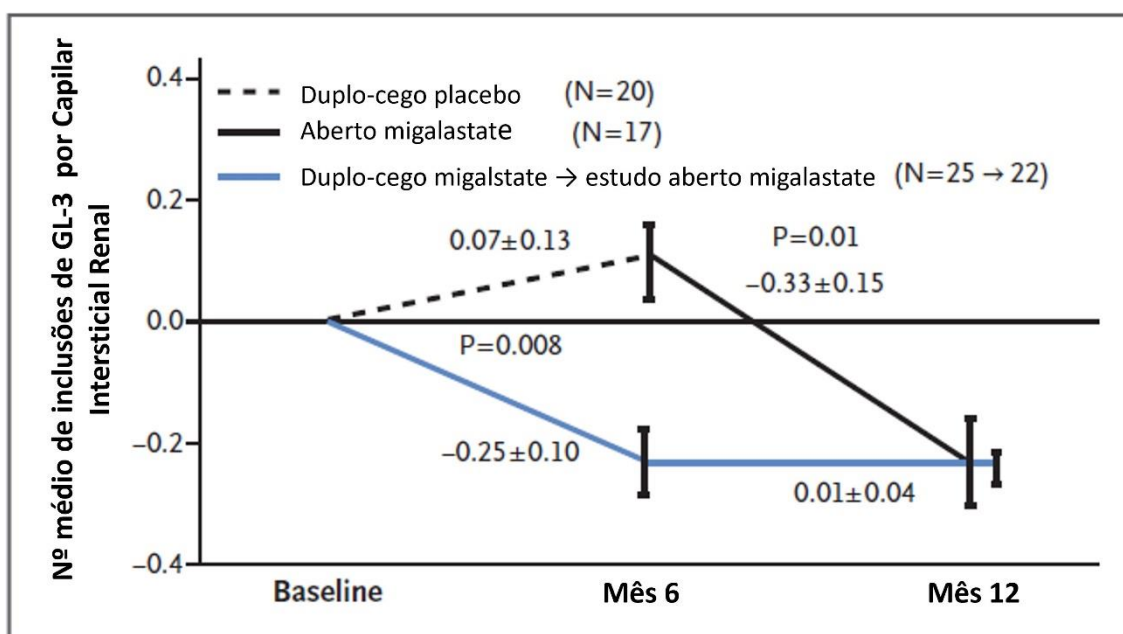
O estudo foi conduzido em duas etapas. A etapa um consistiu em uma análise randomizada duplo-cega de pessoas diagnosticadas com doença de Fabry. Os pacientes foram alocados entre os grupos intervenção, no receberam migalastate 150 mg, e o grupo placebo, recebendo tratamento em dias alternados e foram acompanhados ao longo de seis meses. Essa etapa foi duplo-cega e os pacientes que completaram a etapa um estavam elegíveis para a etapa dois. Neste segmento do estudo, todos os pacientes passaram a receber migalastate e foram acompanhados sem cegamento por mais seis meses e, posteriormente, por mais um ano.

O desfecho primário foi porcentagem de pacientes que apresentaram resposta, definida como redução $\geq 50\%$ no número de inclusões de GL-3 por interstício capilar renal após seis meses de tratamento. Esse desfecho foi avaliado na etapa um. Os desfechos secundários foram: níveis plasmáticos de lyso-GL3, GL-3 urinário, função renal, variáveis ecocardiográficas, desfechos relatados pelo paciente (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)*, *Medical outcomes study 36-item Short-Form health survey [SF-36]*, componente de gravidade da dor do *Brief Pain Inventory – Short Form [BPI]*). Além disso, a segurança também foi avaliada.

Dentre a população com intenção de tratar (ITT), foram incluídos 33 pacientes no grupo migalastate e 34 no grupo placebo, sem nenhuma diferença significativa nas características de *baseline* entre os grupos. Considerando apenas as pessoas com mutações α -GAL suscetíveis para o tratamento com migalastate, foram incluídas 50 pessoas (grupo migalastate = 28 e grupo placebo = 22). Em relação aos fenótipos, 60% dos pacientes apresentavam mutações associadas ao fenótipo clássico da doença, 2% associadas ao fenótipo não clássico, 6% associadas a ambos os fenótipos e 32% com mutações ainda não classificadas.

Após seis meses de tratamento, considerando a população ITT, 13 pacientes do grupo migalastate (41%) e nove do grupo placebo (28%) apresentaram resposta (p -valor=0,30). Na população com mutação α -GAL suscetível foi verificado uma redução significativamente maior no número médio de inclusões de GL-3 por interstício renal no grupo migalastate do que no grupo placebo em seis meses. Uma redução significativa desse parâmetro também foi observada após 12 meses de acompanhamento nos pacientes que deixaram de usar placebo e passaram a utilizar migalastate na etapa dois (Figura 3).

Figura 3. Variação a partir do *baseline* de GL-3 nos capilares intersticiais renais nos pacientes com mutações α -GAL adequadas para o tratamento de migalastate (média \pm erro padrão).



Fonte: Adaptado de Germain, 2016. (36)

Na etapa um, em seis meses de uso do migalastate, os níveis plasmáticos de lyso-GL3 apresentaram maior redução que com o uso de placebo na população com mutações α -GAL adequadas para o tratamento de migalastate. Na etapa dois, os pacientes que passaram a usar migalastate também apresentaram redução. Naqueles que mantiveram o uso de migalastate, os níveis se estabilizaram. Nessa mesma população, não houve redução significativa nos níveis de GL-3 urinário ao longo da etapa um do estudo (Tabela 12).

Ainda na população com mutação α -GAL suscetível, não houve alteração significativa na função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) e mensurada (mTFG), na etapa

um do estudo. No entanto, no acompanhamento de 24 meses houve redução da eTFG e mTFG (Tabela 12).

Pacientes com mutação α -GAL suscetível, não foram reportadas diferenças significativas entre os grupos na etapa um. Ainda para esses pacientes em uso de migalastate em 18 ou 24 meses em redução significativa no índice de massa ventricular esquerda (iMVE) em relação do *baseline* (variação a partir do *baseline* até mês 18: -7,7 [erro padrão {EP}: 3,7; IC 95%: -15,4 a -0,01]). A espessura diastólica final do septo interventricular (EDFSI) (variação a partir do *baseline*: -0,06 [EP:0,05; IC 95%: -1,67 a 0,04]) apresentou redução numérica de 5,2% no acompanhamento 24 meses das pessoas que utilizaram migalastate em relação ao *baseline*.

Dentre os desfechos relatados pelos pacientes (pacientes com mutação α -GAL suscetível), houve melhora de alguns sintomas gastrointestinais ao longo da etapa um do estudo (diarreia e refluxo). Uma melhora significativa foi observada quanto o sintoma de indigestão ao longo do acompanhamento de 24 meses. Em relação ao SF-36 e a avaliação de dor, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo migalastate e placebo na etapa um do estudo.

Na etapa um, os EAs observados no grupo migalastate foram semelhantes aos do grupo placebo. Os EAs que ocorreram com maior frequência estão listados Tabela 14.

Tabela 14. EAs mais comuns nos grupos migalastate e placebo durante a etapa um.

Etapa um		
n (%)	Migalastate (n = 34)	Placebo (n = 33)
Cefaleia	12 (35)	7 (21)
Nasofaringite	6 (18)	2 (6)

Fonte: Germain *et al.*, 2016 (36) EA: evento adverso.

Na etapa 2, a cefaleia permaneceu sendo o EA mais frequente (9 de 63 pacientes [14%]). Nesta mesma etapa, a dor relacionada ao procedimento de biópsia renal também foi um dos EAs mais ocorridos (7 de 63 paciente [11%]). Na extensão de acompanhamento do estudo, proteinúria (9 de 57 pacientes [16%]), cefaleia (6 de 57 pacientes [11%]) e bronquite (6 de 57 pacientes [11%]) tiveram destaque como EAs mais frequentes. Nenhum EA resultou em descontinuação do tratamento.

EAs graves foram observados em sete pacientes durante a etapa um (cinco no grupo migalastate e dois no grupo placebo), cinco durante a etapa dois e onze durante a extensão do acompanhamento do estudo. Dentre eles apenas fadiga e parestesia foram classificados como possivelmente relacionados ao tratamento. Dois pacientes descontinuaram migalastate devido a ocorrência de EAs não relacionados a tratamento. Não foram relatados eventos de óbito.

Schifmann, 2018 – análise da melhora dos quadros de diarreia

Schifmann *et al.*, 2018 (58) relataram a avaliação das diferenças mínimas clinicamente importantes (definida como uma redução de 0,33 a partir do *baseline*) relacionadas aos quadros de diarreia nos pacientes com doença de Fabry e mutações passíveis de tratamento do estudo FACETS (36) (n=50). Esse desfecho foi relatado pelo paciente e foi avaliado por meio da ferramenta GSRS. Além disso, foi realizada uma análise de correlação entre os quadros de diarreia e número de inclusões renais de GL-3 e os níveis plasmáticos de lyso-GL3.

Dos 50 pacientes com doença de Fabry e mutação suscetível (mutação α -GAL suscetível), 28 (56%) apresentavam sintomas de diarreia no *baseline*. Ao longo da etapa um do estudo, 12 pacientes (43%) do grupo migalastate apresentaram melhora de 0,33 no *score* do domínio relacionado a diarreia do GSRS. Em contrapartida, dois pacientes (11%) do grupo placebo apresentaram melhora (p-valor=0,02). No subgrupo de pessoas que apresentavam diarreia no *baseline*, 12 pacientes (71%) apresentaram melhora de 0,33 no *score* do domínio relacionado a diarreia do GSRS. No grupo placebo, dois pacientes (20%) apresentaram melhora (p-valor=0,02).

Participantes que tiveram uma redução $>0,1$ no número de inclusões de GL-3 estavam 5,6 vezes mais propensos a apresentar melhora nos quadros de diarreia do que aqueles que não tiveram redução (p-valor = 0,031). A mesma relação não foi observada levando em consideração os níveis plasmáticos de lyso-GL3.

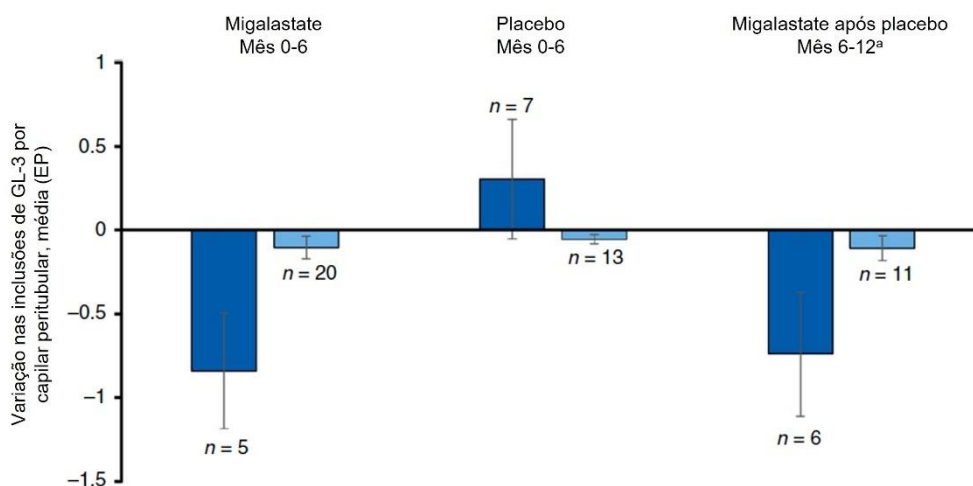
Germain, 2019 – análise do subgrupo contendo apenas homens com o fenótipo clássico da doença de Fabry e mutações suscetível (mutação α -GAL suscetível)

Germain *et al.*, 2019 (59) analisaram o subgrupo contendo apenas homens com o fenótipo clássico da doença de Fabry e mutações suscetíveis do estudo FACETS (36). Para tanto, foi feita uma divisão de dois grupos: fenótipo clássico (n=14) e outros pacientes (n=36). O grupo

“fenótipo clássico” era composto por homens com homens com α -GLA A de células mononucleares do sangue periférico residual <3% do normal e envolvimento de múltiplos órgãos. O grupo “outros pacientes” foi composto por mulheres e homens que não estavam dentro dos critérios do grupo “fenótipo clássico”. Foram analisados os mesmos desfechos descritos em Germain *et al.*,2016 (36). Não foram realizados testes estatísticos com os dados apresentados.

A variação da média do número de inclusões de GL-3 por capilar peritubular em cada segmento do estudo favoreceu numericamente o uso de migalastate frente ao placebo em ambos os subgrupos (Tabela 13, Figura 4).

Figura 4. Variação média a partir do *baseline* até o mês 12 no número de inclusões de GL-3 por capilar peritubular.



Valores do <i>baseline</i>	Migalastate Mês 0-6		Placebo Mês 0-6		Migalastate após placebo	
	Clássico	Outros pacientes	Clássico	Outros pacientes	Clássico	Outros pacientes
<i>n</i>	5	20	7	13	7	13
Média (DP)	2.0 (2.4)	0.3 (0.4)	0.9 (0.9)	0.3 (0.2)	1.1 (1.5)	0.2 (0.2)

Fonte: Germain, 2019. (59) DP: desvio padrão; EP: erro padrão. Azul claro: outros pacientes; azul escuro: fenótipo clássico.

A média ([DP] IC 95%:) da variação anualizada da taxa de eTFG_{CKD-EPI} a partir do *baseline* até o mês 24 foi -0,3 ([3,76] -2,80 a 2,25) no grupo fenótipo clássico, e -0,3 ([4,47] -2,0 a 1,4) no grupo outros pacientes. A média da taxa de variação anualizada da mTFG_{ioexol} foi -3,0 ([6,04] -7,65 a 1,64) no grupo fenótipo clássico, e -1,0 ([8,66] -4,39 a 2,33) no grupo outros pacientes.

O migalastate reduziu iMVE nos dois grupos. A variação média ([DP] IC 95%:) a partir do *baseline* até o mês 24 foi -16,7 ([18,64] -31,1 a -2,4), no grupo fenótipo clássico, e -3,2 ([18,66] -12,5 a 6,1) no grupo outros pacientes. Também houve melhora no escore do domínio relacionado a diarreia do GRS e redução dos níveis plasmáticos de lyso-GL3 (Tabela 13). O EA mais frequente foi cefaleia tanto no grupo fenótipo clássico (n=4 [29%]) como no grupo outros pacientes (n=15 [42%]).

Estudo ATTRACT

Hughes, 2017 – análise primária

Hughes *et al.*, 2017 (57) conduziram um ECR aberto, multicêntrico e de fase III com objetivo de comparar a eficácia e segurança do migalastate e da TRE (alfagalsidase e betagalsidase).

Os pacientes elegíveis tinham de 16 a 74 anos, diagnóstico genético de doença de Fabry, TRE iniciada no mínimo 12 meses antes do *baseline*, uma mutação *GLA* responsiva e eTFG ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Os pacientes elegíveis foram randomizados numa proporção 1,5:1 e alocados no grupo migalastate (na dose de 150 mg em dias alternados) ou continuar com TRE. O estudo durou 18 meses e foi seguido de um acompanhamento de mais 12 meses, no qual todos os pacientes utilizaram migalastate. O relato descrito no artigo destaca apenas o período inicial do estudo de 18 meses.

Os desfechos co-primários foram as variações a partir do *baseline* até o mês 18 da taxa de filtração glomerular estimada e calculada pela fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (eTFG_{CKD-EPI}) e da taxa de filtração glomerular mensurada pelo *clearance* de ioexol (mTFG_{ioexol}).

Os desfechos secundários foram a variação anualizada da eTFG usando o *Modification of Diet in Renal Disease* (eTFG_{MDRD}), avaliação composta de resultados clínicos (eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares), variáveis ecocardiográficas, desfechos relatados pelo paciente (SF-36 e BPI [Pain Severity Component]) e níveis plasmáticos de lyso-GL3. A segurança também foi um desfecho analisado.

Assim, foram incluídos 36 pacientes no grupo migalastate e 24 no grupo TRE. As características de *baseline* entre os grupos foram similares. Dos pacientes incluídos, 36% apresentavam

mutações associadas ao fenótipo clássico da doença, 40% ao fenótipo não clássico, 4% a ambos os fenótipos e 21% ainda estavam sem classificação de fenótipo.

Migalastate e TRE apresentaram efeitos comparáveis sobre função renal. Os autores definiram como critério de comparabilidade médias anualizadas dentro de 2,2 ml/min/1,72 m² e sobreposição acima de 50% dos IC 95% para ambos os desfechos co-primários (Tabela 15).

Tabela 15. TFG anualizada a partir do *baseline* até o mês 18.

	Migalastate, média±EP* (IC95%), n=34	TRE, média±EP* (IC95%), n=18	Médias dentro de 2,2 ml/min/1,72 m ²	Sobreposição acima de 50% dos IC 95%
eTFG _{CKD-EPI}	-0,40±0,93 (-2,27 a 1,48)	-1,03±1,29 (-3,64 a 1,58)	Sim	Sim
mTFG _{ioexol}	-4,35±1,64 (-7,65 a -1,06)	-3,24±2,27 (-7,81 a 1,33)	Sim	Sim
eTFG _{MDRD}	-1,51±0,95 (-3,43 a 0,40)	-1,53±1,32 (-4,20 to 1,13)	NA	NA

Fonte: Hughes, 2017. (57) *média dos quadrados mínimos. EP: erro padrão; eTFG_{ckd-epi}: taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI; eTFG_{MDRD}: taxa de filtração glomerular estimada de acordo a dieta modificada para doença renal; IC: intervalo de confiança; mTFG_{ioexol}: taxa de filtração glomerular mensurada por *clearance* de ioexol; NA: não se aplica; TRE: terapias de reposição enzimática.

Avaliação composta de resultados clínicos constituiu no registro de eventos clínico renais, cardíacos ou cerebrovasculares ao longo do estudo. A percentagem de pessoas que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses foi de 29% para o grupo migalastate e 44% para o grupo TRE (Tabela 16).

Tabela 16. Avaliação composta de resultados clínicos.

n (%)	Migalastate (n=34)	TRE (n=18)
Renal	8 (24%): Proteinúria (6), Redução TFG (2)	6 (33%): Proteinúria (4), Redução TFG (3)
Cardíaco	2 (6%): dor no peito, taquicardia ventricular e dor no peito	3 (17%): falha cardíaca, dispneia, arritmia

Sistema nervoso central	0 (0%)	1 (6%): ataque isquêmico transitório
Morte	0 (0%)	0 (0%)
Evento qualquer	10 (29%)	8 (44%)

Fonte: Hughes, 2017. (57) TRE: terapias de reposição enzimática; TFG: taxa de filtração glomerular.

Foi verificada uma redução significativa no iMVE a partir do *baseline* até o mês 18 no grupo migalastate (-6,60 g/m² [IC 95%: -11,00 a -2,20]). Uma redução não significativa foi verificada no grupo TRE (-2,00 g/m² [IC 95%: -11,00 a 7,0]). Não houve variação significativa nos parâmetros EDFSI e espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDFPPVE).

Em pacientes com mutações suscetível ao tratamento com migalastate, os níveis plasmáticos de lyso-GL3 permaneceram estáveis no grupo migalastate. Os *scores* de SF-36 e BPI *Severity Component* permaneceram sem alteração ao longo dos 18 meses de estudo nos dois grupos.

A frequência de EAs emergentes ao tratamento foi semelhante nos grupos migalastate e TRE (94% e 95%, respectivamente). Os eventos mais frequentes no grupo migalastate foram nasofaringite (33%) e cefaleia (25%). Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à ocorrência de EAs e não foram registrados óbitos. EAs graves foram mais comuns no grupo TRE (33%) do que no grupo migalastate (19%).

Hughes, 2019 – segurança relacionada troca de TRE por migalastate

Hughes *et al.*, 2019 (60) avaliaram a segurança relacionada a troca de TRE por migalastate a partir de dados de EAs do estudo ATTRACT (57). A coorte um foi constituída pelos pacientes que trocaram a TRE por migalastate no *baseline* do estudo. A coorte dois foi constituída pelos pacientes que passaram a utilizar migalastate após o mês 18 do estudo.

Na coorte um, os EAs ocorreram em ≥20% dos pacientes. Nos primeiros 18 meses, os mais frequentes foram nasofaringite (33%) e cefaleia (25%) e, durante os 30 meses de estudo, os mais frequentes foram nasofaringite (42%), cefaleia (36%) e influenza (27%). Na coorte dois, os EAs mais frequentes durante o uso de TRE ao longo dos primeiros 18 meses do estudo foram nasofaringite (33%), cefaleia (24%) e tosse (24%). Após a troca por migalastate os EAs mais frequentes foram nasofaringite (33%), diarreia (27%), vômito (27%), influenza (20%) e cefaleia (20%).

Feldt-Rasmussen, 2020 – avaliação do acompanhamento de 30 meses

Feldt-Rasmussen *et al.*, 2020 (61) reportaram dados referentes ao período desde o *baseline* até o mês 30 do estudo ATTRACT (57). Nesta parte do estudo os pacientes que receberam migalastate durante os primeiros 18 meses continuaram recebendo migalastate (grupo um [migalastate-migalastate {MM}]) e aqueles que receberam TRE, passaram a receber migalastate (grupo dois [TRE- migalastate {TM}]). Após o acompanhamento inicial de 18 meses, os pacientes do estudo ATTRACT (57) foram seguidos por mais 12 meses, totalizando 30 meses de acompanhamento.

Para o grupo um (MM), os resultados de eficácia e segurança foram calculados durante todo o período de 30 meses. Para o grupo dois (TM), os resultados de eficácia e segurança foram comparados entre o período inicial de 18 meses e o período subsequente de 12 meses com migalastate (ou seja, após a mudança de tratamento).

No grupo um, a variação média da taxa anualizada de eTFG_{CKD-EPI} a partir do *baseline* foi -1,70 ml/min/1,73 m² (mediana: -1,9; IC 95%: -2,7 a -0,8). No grupo dois a variação média da taxa anualizada de eTFG_{CKD-EPI} ao longo dos 18 meses foi -2,00 ml/min/1,73 m² (mediana: -0,8; IC 95%: -5,7 a 1,6), e no período subsequente foi de -2,10 ml/min/1,73 m² (mediana: 1,2; IC 95%: -9,0 a 4,8).

Na avaliação composta de resultados clínicos foi verificado a ocorrência de qualquer evento clínico em dez pacientes (32,3%) do grupo um. Durante os primeiros 18 meses de acompanhamento, seis pacientes do grupo dois (40%) apresentaram qualquer evento clínico. Durante o período subsequente, três pacientes do grupo dois (20%) apresentaram qualquer evento clínico.

No grupo um, o iMVE, no geral, permaneceu estável do *baseline* até o mês 30 de acompanhamento. No grupo dois, a variação média do iMVE ao longo dos 18 meses foi -2,80 g/m² (mediana -7,70 g/m²; IC 95%: -12,50 a 6,90) e no período subsequente a média não variou.

A variação média do nível plasmático de lyso-GL3 a partir do *baseline* no grupo um foi 3,60 nmol/L (mediana 0,8; IC 95%: -1,5 a 8,7). No grupo dois a variação durante os 18 meses foi -1,30 nmol/L (mediana -0,03; IC 95%: -3,80 a 1,20) e no período subsequente foi 4,90 nmol/L (mediana 1,50; IC 95%: -4,10 a 13,90).

No grupo um, 32 pacientes (97%) tiveram pelo menos um EA em qualquer momento do estudo, os quais 14% podem estar relacionados ao tratamento com migalastate. No grupo dois, todos os pacientes sofreram ao menos um EA em qualquer momento do estudo. Não foram registrados óbitos e nem descontinuação devido a eventos adversos.

No grupo um, os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram nasofaringite (42%), cefaleia (36%) e influenza (27%). No grupo dois, os EAs mais comuns relacionados ao tratamento foram nasofaringite (27%) no período de 18 meses e nasofaringite (33%), vômito (27%) e diarreia (27%) no período subsequente.

Narita, 2020 – análise de subgrupo da população japonesa

Narita *et al.*, 2020 (62) relataram os resultado do estudo ATTRACT (57) referente ao subgrupo de pacientes japoneses (migalastate [n=5] e TRE [n=1]). O relato também considerou os dados da extensão do estudo. Os métodos e os desfechos definidos são os mesmos descritos em Hughes *et al.*, 2017 (57). As análises realizadas foram apenas descritivas.

Na população japonesa, em 18 meses, a variação média da taxa anualizada de eTFG_{CKD-EPI} no grupo migalastate foi -1,80 mL/min/1,73m² e no grupo ERT de 1,60 mL/min/m². A variação média da taxa anualizada de mTFG_{ioexil} no grupo migalastate foi -7,60 mL/min/1,73m² e no grupo ERT foi de -6,40 mL/min/m². Nos cinco pacientes que receberam migalastate do mês 18 até o mês 30, a função renal se manteve estável por todo período (variação média da taxa anualizada de eTFG_{CKD-EPI} = -2,94; DP: 2,93 mL/min/1,73m²).

Quanto a função cardíaca, a população japonesa apresentou maior variação de iMVE do que a população geral (-13,08 g/m² versus -6,60 g/m²).

Dentre a população japonesa, ocorreu um evento renal (proteinúria) no grupo migalastate e um evento cardíaco (insuficiência cardíaca congestiva) no grupo TRE.

Nos pacientes japoneses que utilizaram migalastate, o nível médio plasmático de lyso-GL3 permaneceu estável até o mês 30 (-0,04 nmol; IC 95%: -1,80 a 1,70). Todos os pacientes japoneses tiveram algum EA ao longo dos 30 meses de acompanhamento. Nenhum evento foi considerado grave.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE para a comparação com placebo variou de moderada a alta de acordo com o desfecho. Isso se deu principalmente pois para o desfecho primário, apenas a população ITT foi avaliada e essa população não era exclusiva para pacientes com mutação suscetível. Na comparação com TRES, a qualidade da evidência variou de moderada a baixa de acordo com o desfecho, principalmente por se tratar de um estudo aberto, o que impactou em todos os desfechos e por usar alguns desfechos substitutos.

Tabela 17. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
<i>Versus placebo</i>	
Resposta	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função renal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variáveis ecocardiográficas	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Sintomas gastrointestinais	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
<i>Versus TRE</i>	
Função renal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variáveis ecocardiográficas	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Avaliação composta de resultados clínicos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. TRE: terapia de reposição enzimática; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

6. Avaliação econômica

6.1 Introdução

Uma avaliação econômica foi realizada a fim de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com doença de Fabry clássica e doença de Fabry de início tardio com mutações suscetíveis, sob a perspectiva do SUS.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022). (Tabela 18)

Tabela 18. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais diagnosticados com doença de Fabry com mutações suscetíveis: <ul style="list-style-type: none">• Doença de Fabry clássica• Doença de Fabry de início tardio
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	GALAFOLD® (migalastate)
Comparadores	Terapia de reposição enzimática (TRE) com alfafalsidase ou betagalsidase
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	Anos de vida (AV) e Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da doença de Fabry
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Efetividade
Tipo de modelagem	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

A população de pacientes modelada consiste em pacientes adultos e adolescente com 12 anos ou mais diagnosticados com Doença de Fabry clássica e doença de Fabry de início tardio com mutações suscetíveis. Os pacientes com doença de Fabry clássica e de início tardio são modelados separadamente utilizando diferentes probabilidades de transição e os resultados do modelo são agregados considerando a proporção de pacientes com doença de Fabry clássica e de início tardio.

6.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o GALAFOLD® (migalastate).

6.2.3 Comparadores

Foram considerados como comparadores as TRE com alfa-galactosidase ou beta-galactosidase para os pacientes com doença de Fabry clássica e, para os pacientes com doença de Fabry de início tardio, foi considerado que atualmente esses pacientes não possuem uma opção específica de tratamento, sendo então considerado o melhor cuidado de suporte (BSC) como comparador para essa população.

6.2.4 Desfechos considerados no modelo

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por AV e QALY.

6.2.5 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

6.2.6 Modelo econômico

Um modelo de Markov composto por 11 estados de saúde foi desenvolvido: sem sintomas, acroparestesia (dor), sintomas, doença renal em estado terminal (DRET), complicações cardíacas (CC), acidente vascular cerebral (AVC), DRET e CC, DRET e AVC, CC e AVC, DRET e CC e AVC, e morte. De forma semelhante a Rombach *et al.*, 2013 (63) os pacientes progridem de assintomáticos para dor ou para sintomas, de sintomas para um estado de complicação única, de uma complicação única para duas complicações e então para o estado de complicação tripla.

As probabilidades de transição basais dependentes da idade de sintomas para complicações (eventos cerebrovasculares, cardíacos, renais) foram derivadas das curvas digitalizadas de Kaplan-Meier (KM) relatadas em Beck *et al.*; 2018 (64) e implementadas no modelo. Curvas KM para homens foram usadas para representar pacientes clássicos de Fabry e curvas KM para mulheres para representar pacientes não clássicos.

Os valores de *hazard ratio* (HR) foram incluídas no modelo para ajustar o risco de complicações subsequentes após a ocorrência de complicações primárias (por exemplo, o HR de experimentar um evento cardíaco após um evento renal). Os HR são aplicados nas probabilidades de transição basais dependentes da idade de Beck *et al.*; 2018. (64) Esses HR foram extraídos da literatura disponível. (65–67) Foi utilizado um HR máximo para pacientes que experimentam um terceiro evento.

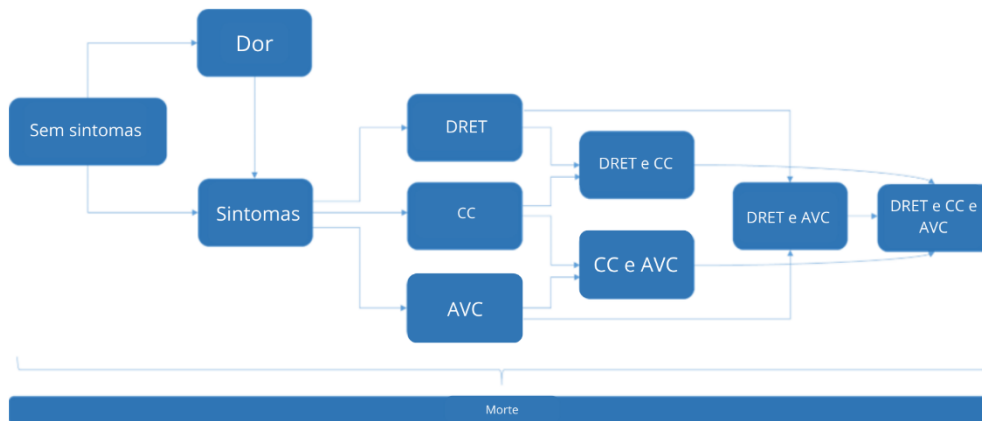
As probabilidades anuais de mudança entre estados de saúde pré-evento (sem sintomas, dor, sintomas) foram assumidas independentemente da intervenção modelada (migalastate, TRE, BSC) (sem sintomas, acroparestesia, sintomas) e foram retiradas de Rombach *et al.*, 2013. (63)

Devido à disponibilidade limitada de dados, as seguintes suposições foram feitas:

- As transições de estado para o curso não tratado da doença de Fabry foram baseadas no período anterior à introdução da TRE, com base em Banikazemi *et al.*, 2007; (68)
- A TRE apenas diminui a probabilidade de progredir para o próximo estado de saúde na hierarquia do modelo, ou seja, os pacientes não melhoram, mas pioram mais lentamente;

- Nenhuma distinção foi feita entre alfacalsidase e betagalsidase em termos de eficácia e segurança.

Figura 5. Estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria. DRET: Doença renal em estado terminal; CC: Complicações cardíacas; AVC: Acidente vascular cerebral.

6.2.6.1 Eventos Cerebrovascular e cardíacos

Os eventos cerebrovasculares são estratificados em AVC e ataque isquêmico transitório (AIT), e taxas de letalidade são aplicadas aos eventos agudos de AVC. Os AVC não fatais são subdivididos por gravidade: leve não incapacitante, moderadamente incapacitante e gravemente incapacitante.

Os eventos cardíacos são estratificados em arritmias, SCA, insuficiência cardíaca (IC) e procedimentos cardíacos, em conformidade com as definições adotadas por Beck *et al.*, 2018. (64) SCA e IC foram associados a uma taxa de letalidade aguda.

Para todos os eventos cerebrovasculares e cardíacos, a mortalidade excedente em relação à população geral é aplicada em pacientes que sobreviveram à ocorrência do evento. Utilidades e custos diferentes são atribuídos dependendo do evento.

6.2.6.2 Doença renal em estado terminal

Os eventos renais são definidos como DRET (ou seja, Taxa de filtração glomerular (TFG) <15 ml/min/1,73m²). Após ocorrência da DRET, todos os pacientes são designados para diálise. Pacientes com DRET em diálise têm mortalidade excedente em comparação com a população geral. Uma proporção de pacientes receberá transplante renal - isso não é modelado como um estado de saúde separado, nem inclui regressão da doença para um estágio de DRC inferior, mas sim custos únicos são aplicados à proporção de pacientes com DRET.

6.2.6.3 Descontinuação

A interrupção do tratamento foi observada em alguns ensaios clínicos para TREs, (68) enquanto a prática clínica e o estudo ATTRACT mostraram pouca, se alguma, interrupção. Consultas com especialistas clínicos locais sugeriram que a interrupção na prática clínica é improvável. As interrupções observadas em ensaios clínicos estavam associadas a reações associadas à infusão (RAIs), que podem ser controladas em ambientes clínicos com medicamentos adicionais e provavelmente seriam em torno de 1% no total. Portanto, o modelo assume uma probabilidade anual de interrupção de 0,05% ao ano com a TRE. Na falta de dados sobre interrupção do tratamento, no caso base, foi assumido um risco de interrupção negligenciável (risco de interrupção = 0%) para GALAFOLD® (migalastate) e TRE.

6.2.7 Horizonte de tempo e duração do ciclo

O modelo considera um horizonte temporal *lifetime* (88 anos). O horizonte *lifetime* visa capturar o impacto potencial nos custos e nos resultados ao longo da vida do paciente. A duração do ciclo considerada no modelo foi de 1 ano.

6.2.8 Taxa de desconto

Para o presente modelo, foi adotada a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde.

6.2.9 Complicações relacionadas à Doença de Fabry

6.2.9.1 Risco de ocorrer eventos para um paciente em TRE

Para modelar o risco de eventos cardíacos, cerebrovasculares e renais, foram ajustadas distribuições paramétricas às curvas de KM digitalizadas, que indicavam a idade no primeiro evento após o início da alfa-galactosidase, conforme relatado no Estudo de Resultados de Fabry (ERF). (64)

Os dados do ERF foram escolhidos para informar o risco base de eventos, pois foi o maior estudo (N=672) identificado a partir de uma revisão sistemática de estudos observacionais que relataram o risco de eventos desagregados (por exemplo, sobrevida livre de eventos cardíacos, sobrevida livre de eventos cerebrovasculares, sobrevida livre de eventos renais em vez de sobrevida livre de eventos) por idade e gênero.

Os dados observados de Beck *et al.*, 2018 (64) foram utilizados para ajustar modelos paramétricos padrão, como exponencial, Weibull, Gompertz, log-logístico, log-normal e distribuições gama generalizadas, utilizando o pacote flexsurv no R.

A qualidade do ajuste em relação aos dados de KM e a seleção do modelo foram baseadas em uma avaliação preliminar visual do ajuste do modelo em relação aos dados de KM observados, utilizando gráficos de diagnóstico associados a cada uma das distribuições consideradas. Além disso, o critério de informação de Akaike (AIC) e o critério de informação bayesiano (BIC) foram utilizados para cada uma das distribuições ajustadas, com valores mais baixos indicando melhor ajuste.

As Tabela 19,

Tabela 20 e Tabela 21 apresentam o AIC e BIC para diferentes modelos paramétricos ajustados aos dados de KM cardíacos, cerebrovasculares e renais de Beck *et al.*, 2018. (64) As seguintes distribuições foram selecionadas para cada tipo de evento:

- Para eventos cardíacos em mulheres, o melhor ajuste baseado em AIC/BIC foi observado com a distribuição Gama Generalizada. No entanto, o Gompertz foi selecionado pela simplicidade de implementação porque a diferença AIC/BIC entre essas duas distribuições era insignificante.
- Para eventos cardíacos em homens, a distribuição Weibull foi selecionada porque produziu o melhor ajuste com base no AIC/BIC.

- Para eventos cerebrovasculares em mulheres, a distribuição de Gompertz e Weibull apresentou os menores AIC e BIC. A distribuição Gompertz foi selecionada devido a uma cauda de distribuição mais plausível.
- Para eventos cerebrovasculares em homens, a distribuição Lognormal foi selecionada porque produziu o melhor ajuste com base em AIC/BIC.
- Para eventos renais em homens, a distribuição Weibull foi selecionada porque produziu o melhor ajuste com base no AIC/BIC.
- Para eventos renais em mulheres, a distribuição Gama Generalizada foi selecionada porque produziu o melhor ajuste com base no AIC/BIC.

Tabela 19. AIC e BIC dos diversos modelos paramétricos ajustados aos eventos cardíacos.

População	Homens		Mulheres	
Modelagem	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1476	1476	1600	1607
Exponencial	1698	1698	1850	1854
Log-normal	1481	1481	1644	1652
Log-logístico	1477	1477	1625	1633
Gama Generalizada	1476	1476	1591	1602
Gompertz	1498	1498	1594	1601
Distribuição selecionada	Weibull		Gompertz	

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação bayesiano.

Tabela 20. AIC e BIC dos diferentes modelos paramétricos ajustados para eventos cerebrovasculares.

População	Homens		Mulheres	
Modelagem	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	505	513	636	644
Exponencial	590	594	758	762
Log-normal	502	510	648	655
Log-logístico	504	512	639	647
Gama Generalizada	504	516	637	648
Gompertz	514	521	636	644
Distribuição selecionada	Log-normal		Gompertz	

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação bayesiano.

Tabela 21. AIC e BIC dos diferentes modelos paramétricos ajustados para eventos renais.

População	Homens		Mulheres	
Modelagem	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	813	821	221	229
Exponencial	868	872	224	228
Log-normal	821	828	221	228
Log-logístico	816	823	221	229
Gama Generalizada	812	824	223	234
Gompertz	813	821	223	230
Distribuição selecionada	Weibull		Log-normal	

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação bayesiano.

6.2.9.1.1 Variação relativa no risco de eventos em pacientes com histórico prévio

Para entender como o risco de complicações muda em pacientes que têm eventos cardíacos, cerebrovasculares ou renais adicionais, inicialmente foram consultados estudos observacionais em pacientes com a doença de Fabry. Não foram encontrados estudos sobre Fabry que relatassem aumento no risco de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares ou aumento no risco de doença cardíaca ou cerebrovascular após eventos renais. Um estudo em pacientes com Fabry relatou um aumento no risco de eventos cerebrovasculares em pacientes com doença vascular, mas essa relação foi insignificante (HR de 1,062 [0,14-8,093]) (69) e contradiz estudos não relacionados à doença de Fabry, que mostraram um risco maior de eventos cerebrovasculares em pacientes com infarto do miocárdio (70), IC, fibrilação atrial e angina. (66) Portanto, para entender essas relações quando dados de estudos sobre Fabry não estavam disponíveis ou estavam em desacordo com as evidências existentes, usamos dados de estudos não relacionados à Fabry. Os HR estão resumidos na Tabela 22, enquanto a abordagem para calcular esses HR é explicada nas seções seguintes.

Tabela 22. HR de sofrer eventos subsequentes

Transição de eventos	HR	Referências
Cardíaco > Cerebrovascular	1,60	(66,67)
Cardíaco > DRET	1	Suposição
DRET > Cardíaco	3,42	(67)
DRET > Cerebrovascular	3,42	(67) / Suposição
Cerebrovascular > Cardíaco	1,54	(67) / Suposição
Cerebrovascular > DRET	1	Suposição

Fonte: Elaboração própria. HR: Hazard Ratio; DRET: Doença renal em estado terminal

Aumento no risco de eventos cerebrovasculares seguido de eventos cardíacos

O aumento no risco de eventos cerebrovasculares após eventos cardíacos como para arritmias, SCA e IC, estão apresentados na Tabela 23. Dada a distribuição dos eventos cardíacos reportados em Currie *et al.*, 2019 (67), um HR de 1,60 (IC 95% 1,14 - 2,25) para experimentar eventos cerebrais após eventos cardíacos anteriores foi utilizado no modelo.

Tabela 23. HR de sofrer um evento cerebral para pacientes com histórico de evento cardíaco anterior.

Tipo de evento cardíaco	HR de sofrer evento cerebral	Referências
Arritmica	2,12 (1,47 – 3,06)	(66)
SCA	1,16 (0,82 – 1,62)	(66)
IC	1,42 (1,05 – 1,92)	(66)
Procedimentos cardíacos	1,42 (1,05 – 1,92)	(67)

Fonte: Elaboração própria. HR: Hazard Ratio; SCA: Síndrome coronariana aguda; IC: Insuficiência cardíaca.

Aumento no risco de DRET após eventos cardíacos

Foi assumido que o risco de DRET não aumenta para pacientes que experimentaram eventos cardíacos (HR = 1). Essa suposição foi feita devido à falta de evidências consistentes em pacientes com doença de Fabry e porque é conservadora para o GALAFOLD® (migalastate).

Aumento no risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares após DRET

O aumento no risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares após DRET foi baseado em um estudo observacional retrospectivo populacional usando o CPRD (67), que relatou HR para eventos cardiovasculares por estágio de Doença renal crônica (DRC) versus o estágio de referência G2 da DRC.

Foi calculado um HR de sofrer eventos cardiovasculares para pacientes com DRET versus pacientes sem DRET de 3,42 (IC 95% 2,95 - 3,90) inferindo a distribuição de pacientes nos estágios de DRC usando Ramaswami *et al.* 2019 (71) e Beck *et al.* 2018. (64) Especificamente, a partir de Ramaswami *et al.*, 2019 (71) assumiu-se que o TGF_e segue uma distribuição normal com uma média de 89,04 e desvio padrão de 26,49. Isso permitiu calcular a distribuição de pacientes em cada estágio de DRC. Posteriormente, essa distribuição foi normalizada para as proporções relatadas por estágio de DRC. Os valores considerados no modelo estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. HRs de sofrer eventos cardiovasculares por estágio de DRC.

Estágio de DRC	HR para eventos cardiovasculares	Distribuição de pacientes por estágio de DRC
G1: ≥90 ml/min/1,73 m ²	0,7 (0,55-0,89)	48,30%
G2: 60–89 ml/min/1,73 m ²	1 (1-1)	37,60%
G3a: 45–59 ml/min/1,73 m ²	1,28 (1,21-1,36)	9,30%
G3b: 30–44 ml/min/1,73 m ²	1,65 (1,54-1,77)	3,72%
G4: 15–29 ml/min/1,73 m ²	2,21 (2-2,45)	1,09%
G5b: 15 ml/min/1,73 m ²	3,42 (2,46-4)	-

Fonte: Elaboração própria. DRC: Doença renal crônica.

Aumento no risco de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares

Embora houvesse evidências consideráveis sugerindo um aumento no risco de eventos cardíacos, como o infarto do miocárdio, após um evento cerebral (70), a maioria dos estudos relata riscos em vez de riscos relativos. Portanto, o aumento no risco de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares foi obtido de Arends *et al.*, 2017 (65), assumindo que o aumento no

risco de experienciar eventos cardíacos é equivalente ao aumento no risco de qualquer evento após evento cerebral.

Aumento no risco de DRET após eventos cerebrovasculares

Foi assumido que o risco de DRET não aumenta para pacientes que tiveram eventos cerebrovasculares (HR = 1). Essa suposição foi feita devido à falta de evidências consistentes em pacientes com doença de Fabry e porque é uma análise conservadora para o GALAFOLD® (migalastate).

6.2.9.2 Risco relativo de eventos com GALAFOLD® (migalastate) versus TRE

O modelo considera de forma conservadora que GALAFOLD® (migalastate) possui a mesma eficácia do que a TRE. Dessa forma, os resultados versus TRE refletirão diferenças em termos de custo, somente.

6.2.9.3 Risco relativo de eventos com BSC versus TRE

O modelo considera o risco relativo de ocorrência de eventos com BSC versus TRE usando taxas de risco. As probabilidades de transição pré-evento são consideradas idênticas entre pacientes tratados com BSC e pacientes tratados com TRE. Os pacientes em BSC têm um risco maior de sofrer qualquer evento do que os pacientes em TRE, com base em uma taxa de risco de 2,13 (IC 95% 1,0 – 4,76) extraída de Banikazemi *et al.*, 2007.

6.2.9.4 Severidade dos eventos - Eventos cerebrovasculares

Os eventos cerebrovasculares foram inicialmente separados em AVC e AIT com baseado na distribuição desses eventos em uma população do Reino Unido, devido à disponibilidade limitada de dados em pacientes com a Doença de Fabry. A distribuição entre AVC e AIT foi calculada usando estimativas de incidência de primeiro AVC e AIT (72) na população em geral. (73) A proporção de eventos cerebrovasculares que eram AVC parecia ligeiramente maior em pacientes com Fabry, o que sugere que as suposições do foram conservadoras.

Tabela 25. Distribuição de eventos cerebrovasculares.

Evento cerebrovascular	Homens	Mulheres
AVC	74%	53%
AIT	26%	47%

Fonte: Elaboração própria. AVC: Acidente vascular cerebral; AIT: Acidente isquêmico transitório.

Os eventos cerebrovasculares identificados como AVC foram então classificados de acordo com a gravidade (se o evento foi ou não fatal). A distribuição caso-base da gravidade do AVC (Tabela 26) foi baseada em um estudo populacional OXVASC que, utilizando Escala de Rankin Modificada (mRS), acompanhou o estado funcional de sobreviventes de AVC após 3 meses. (74) Em uma análise de cenário, o estado funcional um mês após o AVC em pacientes com fibrilação atrial foi examinado. (75)

Tabela 26. Distribuição de AVC por severidade.

Severidade do AVC	Cenário Base	
	%	N
Leve (mRS<3)	61,94%	869
Moderado (mRS 3-4)	30,72%	431
Grave (mRS=5)	7,34%	103

Fonte: Elaboração própria. AVC: Acidente vascular cerebral; mRS: Escala de Rankin Modificada.

6.2.9.5 Severidade dos eventos - Eventos cardíacos

Foram relatados e usados no modelo: Arritmias; SCA: infarto do miocárdio ou angina; operações cirúrgicas cardíacas (marca-passo, Cardioverter-Desfibrilador Implantável (CDI) e doença cardíaca progressiva [PHD]), e IC.

Os dados foram agregados e combinados para estimar a distribuição dos diferentes eventos relatados pelos estudos. Foi utilizada uma distribuição não ajustada com base no número total de eventos relatados nos estudos. (Tabela 27)

Tabela 27. Distribuição de eventos cardíacos.

Eventos cardíacos	Distribuição (N do estudo)
Arritmias	34,9% (67)
SCA	22,91% (44)
Procedimentos cardíacos	36,46% (70)
IC	5,73% (11)

Fonte: elaboração própria. SCA: Síndrome coronariana aguda; IC: Insuficiência cardíaca.

6.2.10 Trajetória pós DRET

Com o aparecimento de DRET, todos os pacientes são encaminhados para diálise. Foi assumido que 36% dos pacientes com DRET receberiam um transplante renal.

6.2.11 Mortalidade

Para os pacientes em tratamento com inibidores do complemento, a probabilidade de morte foi estimada com base na mortalidade da população geral por idade e sexo obtidas na Tábua de mortalidade do IBGE. (76)

6.2.12 Dados de Utilidade

Foram utilizados no modelo dados de utilidade baseados no estudo de Connock *et al.*, 2006 (77), o qual considera valores de utilidade por tratamento. Os valores desse estudo também foram adotados no Relatório de Recomendação da CONITEC número 803. Dados de utilidade para Doença de Fabry na população Brasileira não foram encontrados. Os valores utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Valores de utilidade usados no modelo.

Tratamentos	Utilidade
GALAFOLD® (migalastate) e TER	0,94
BSC	0,60

Fonte: Elaboração própria. TER: Terapia de reposição enzimática; BSC: Melhor cuidado de suporte.

6.2.13 Custos de Medicamentos

Os custos associados à intervenção e aos comparadores incluem os custos de aquisição do medicamento e os custos de administração. Os custos unitários associados a cada tratamento comparador foram obtidos dos preços propostos em ambas as incorporações para alfafalsidase e betagalsidase. Para GALAFOLD® (migalastate) o preço proposto é de R\$ 21.000,00 por caixa contendo 14 cápsulas de 123mg, ou seja R\$ 1.500,00 por cápsula de 123mg. Esse preço corresponde a um desconto de 63,0928% sobre o PMVG 18%. Os custos dos medicamentos utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 29. Para o presente modelo, foi considerado que para os tratamentos em uso de TRE, o custo de tratamento representa 50% do custo de tratamento com alfafalsidase e 50% do custo de tratamento com betagalsidase. Importante citar que não foram considerados custos de tratamento para BSC.

Tabela 29. Custo de aquisição de medicamentos.

Tratamento	Custo unitário
GALAFOLD® (migalastate)	R\$ 1.500,00
betagalsidase	R\$ 5.250,00
alfafalsidase	R\$ 2.987,00

Fonte: Elaboração própria.

6.2.14 Custos de Manejo da doença de Fabry

6.2.14.1 Custos de manejo por estado de saúde

Os custos foram aplicados aos estados de saúde de dor e sintomas. Um único custo é aplicado ao estado de dor neuropática, enquanto o custo de sintomas é aplicado com base no sintoma específico experienciado e na proporção de pacientes que sofrem este sintoma. Os custos foram estimados por microcusteio, o qual foi desenvolvido com base na opinião de especialistas e está apresentado na íntegra no ANEXO 8.

Tabela 30. Custo de dor e sintomas.

Descrição	Custo por evento (R\$)	% De distribuição	Referências
<i>Dor</i>			
Dor Neuropática	288,75	50,9%	Microcusteio
<i>Sintomas</i>			
Lesão de substância branca	288,75	50.9%	Microcusteio
Hipotrofia ventricular esquerda	495,13	48.7%	Microcusteio
DRC estágio 3: TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m ²	338,34	13%	Microcusteio
DRC estágio 4: TFG ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	449,08	1%	Microcusteio

Fonte: Elaboração própria. DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular.

Os custos associados às complicações são apresentados pelo tipo de complicação, ou seja, cardíaca, cerebrovascular e renal. Os custos associados aos eventos cardiovasculares foram divididos em custos de cuidados e custos pós cuidados, a fim de refletir o uso variado de recursos conforme o tempo desde a ocorrência do evento. Os custos de cuidados são aplicados como custos únicos, enquanto os custos de pós cuidados são aplicados ao longo da vida, iniciando após o término do período de complicação. Os custos associados às complicações cardiovasculares foram obtidos de microcusteio.

Tabela 31. Custos de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares.

Complicação	Média	Referência
Arritmia	R\$1364,30	Microcusteio
SCA	R\$ 1.523,07	Microcusteio
IC	R\$ 2.148,97	Microcusteio
Procedimentos cardíacos	R\$ 7.390,19	Microcusteio
AIT	R\$ 1853,75	Microcusteio
AVC leve	R\$ 1853,75	Microcusteio
AVC moderado	R\$ 1853,75	Microcusteio
AVC grave	R\$ 1853,75	Microcusteio

Fonte: Elaboração própria. SCA: Síndrome coronariana aguda; IC: Insuficiência cardíaca; AIT: Ataque isquêmico transitório; AVC: Acidente vascular cerebral.

Tabela 32. Custos pós complicações cardiovasculares e cerebrovasculares (anual).

Complicação	Média	Referência
Arritmia	R\$ 493,50	Microcusteio
SCA	R\$ 493,50	Microcusteio
IC	R\$ 493,50	Microcusteio
Procedimentos cardíacos	R\$ 493,50	Microcusteio
AIT	R\$ 89,30	Microcusteio
AVC leve	R\$ 189,30	Microcusteio
AVC moderado	R\$ 248,93	Microcusteio
AVC grave	R\$ 428,23	Microcusteio

Fonte: Elaboração própria. SCA: Síndrome coronariana aguda; IC: Insuficiência cardíaca; AIT: Ataque isquêmico transitório; AVC: Acidente vascular cerebral.

Custos renais associados foram separados em duas categorias: custos de diálise e custos associados a transplantes e estão apresentados na Tabela 33.

Tabela 33. Custo anual associado a complicações renais.

Descrição	Custo anual	Referência
Primeiro ano de diálise	R\$ 29.954,06	Microcusteio
Anos subsequentes	R\$ 29.954,06	Microcusteio
Primeiro ano após transplante	R\$ 3.137,73	Microcusteio

Fonte: Elaboração própria.

6.2.15 Custos de acompanhamento

Entre os pacientes com múltiplas complicações, os custos foram tratados como aditivos, pois as fontes usadas para informar os custos apresentaram custos incrementais não relacionados a outros eventos clínicos modelados. Além dos custos relacionados às complicações, foram aplicados custos de acompanhamento diagnóstico e laboratorial para o tratamento da doença de Fabry. A Tabela 34 apresenta a frequência e valor unitário utilizado para cada exame.

Tabela 34. Frequência e custos dos procedimentos de acompanhamento para o manejo da doença de Fabry.

Procedimento	Frequencia anual	Custo unitário
Hemograma completo (hematologia)	2,00	R\$ 4,11
Teste de urina (albumina/creatinina)	2,00	R\$ 8,12
ECG	3,00	R\$ 5,15
Teste de função hepática	2,00	R\$ 17,96
Perfil lipídico em jejum	2,00	R\$ 12,55
Ecocardiografia 2D com Doppler	1,00	R\$ 39,94
Taxa de filtração glomerular	1,00	R\$ 63,22
Proteína/creatinina na urina de 24 horas	1,00	R\$ 2,04
Teste de exercício	1,00	R\$ 30,00
Ultrassonografia renal	1,00	R\$ 24,20
ressonância magnética	0,50	R\$ 268,75
Audiograma	1,00	R\$ 20,13
TSH plasmática	2,00	R\$ 4,11
Ensaio para anticorpos alfa-galactosidase A	2,00	R\$ 8,12

Fonte: Elaboração própria. ECG: ecocardiograma; TSH: Hormônio estimulante da tireoide.

6.2.16 Custos unitários e uso de recursos de reações adversas

O modelo também considera os custos relacionados a ocorrência de eventos adversos. Os custos foram estimados por microcusteio e estão apresentados na Tabela 35.

Tabela 35. Custos unitários de eventos adversos.

Reação adversa	Custos (R\$)	Referências
Dor de cabeça	R\$ 58,78	Microcusteio
Gripe	R\$ 1.339,28	Microcusteio
Dispneia	R\$ 88,08	Microcusteio
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 353,19	Microcusteio
Infecção do trato urinário	R\$ 423,30	Microcusteio
Gastrite	R\$ 105,73	Microcusteio

Fonte: Elaboração própria.

6.2.17 Análise de sensibilidade univariada

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada para estimar o impacto da incerteza nos principais parâmetros do modelo respeitando os intervalos de incerteza dos dados utilizados, quando disponíveis. Quando não disponível, os dados foram variados em 20%.

6.2.18 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera todos os parâmetros do modelo, variando os parâmetros respeitando os intervalos de incerteza dos dados utilizados, quando disponíveis. Quando não disponível, os dados foram variados em 20%.

6.3 Resultados

6.3.1 Análise de custo-efetividade

Os resultados da análise de custo-efetividade estão apresentados na Tabela 36.

Tabela 36. Resultados da análise de custo efetividade – Doença de Fabry Clássica e Início tardio.

Resultados	GALAFOLD® (migalastate) vs. comparadores ponderados
Custo incremental	R\$ 2.470.843,53
AVs incrementais	0,22
QALYs incrementais	3,49
RCEI Baseado em QALYs	R\$ 707.922,37
RCEI Baseado em AV	R\$ 11.268.868,99

Fonte: Elaboração própria. AVs: anos de vida; QALYs: Anos de vida ajustados pela qualidade. CREI: Razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados demonstram que GALAFOLD® (migalastate) apresenta incremento de custos quando comparado aos comparadores. Importante pontuar que como para a população com doença de Fabry início tardio não existe tratamento atualmente disponível, o incremento de

83

CONFIDENCIAL

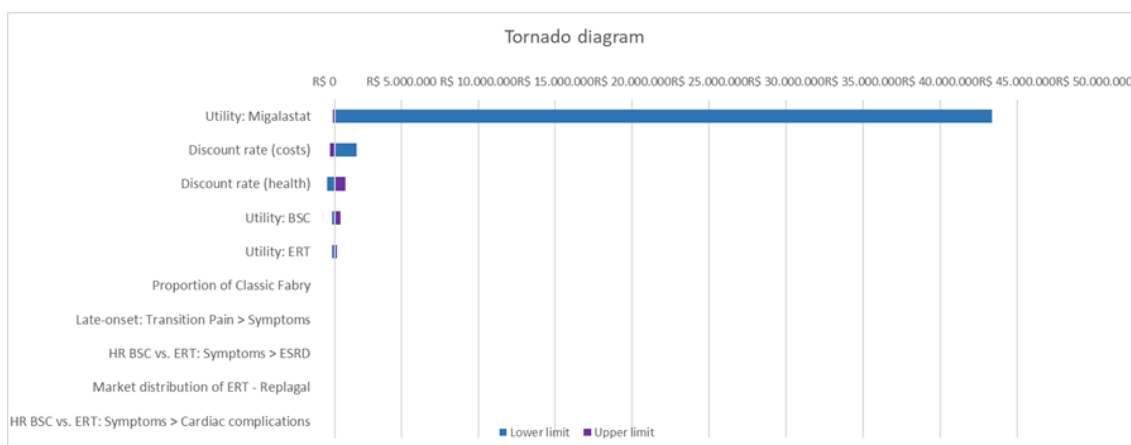
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

custos é esperado. Vale pontuar que os resultados demonstram um ganho expressivo de QALY, demonstrando que GALAFOLD® (migalastate) seria uma ótima opção terapêutica para aumentar a qualidade de vida dos pacientes adultos e adolescentes com doença de Fabry, sob a perspectiva do SUS. Os resultados por população (Doença de Fabry Clássica e Doença de Fabry de início tardio) estão apresentados no modelo econômico enviado.

6.3.2 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade univariada para o cenário base estão apresentados na Figura 6.

Figura 6. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada (custos) – Cenário base.



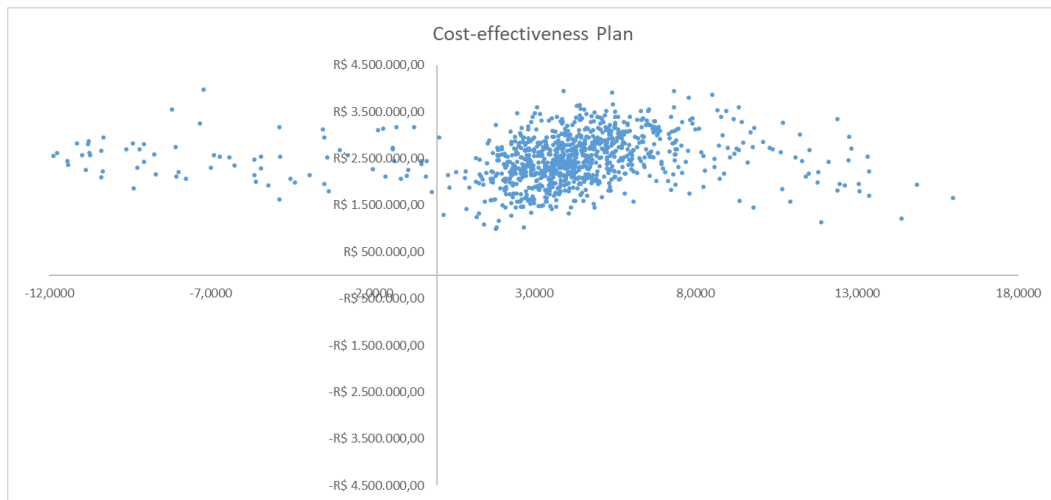
Fonte: Elaboração própria.

6.3.3 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Figura 7.

De todas as iterações, 91,5% das iterações se encontram no quadrante I, ou seja, todas as iterações demonstraram custo incremental com eficácia incremental e 8,5% se encontram no quadrante II.

Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística - Cenário base.



Fonte: Elaboração própria.



7. Impacto orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes diagnosticados com Doença de Fabry com mutações passíveis. As principais características da análise estão listadas na Tabela 37.

Tabela 37. Características da análise de Impacto Orçamentário.

População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais diagnosticados com doença de Fabry com mutações suscetíveis: <ul style="list-style-type: none">• Doença de Fabry clássica• Doença de Fabry de início tórdio
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	GALAFOLD® (migalastate)
Comparadores	TRE com alfa-galactosidase e beta-galactosidase e BSC
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

7.1 Métodos

7.1.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o GALAFOLD® (migalastate).

7.1.2 Comparadores

Foram considerados como comparadores as TRE com alfafalsidase ou betagalsidase para os pacientes com doença de Fabry Classica e BSC para pacientes com doença de Fabry com início tardio.

7.1.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.1.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (78)

7.1.5 Dados de custo

Para a presente análise de impacto orçamentário, foram considerados somente os custos de tratamento dos medicamentos presentes na análise. Vale pontuar que não foram considerados custos de tratamento para BSC. A Tabela 38 apresenta os custos anuais de tratamento de cada medicamento considerado na análise. Para TRE, foi assumido que 50% dos pacientes fazem uso de alfafalsidase e 50% fazem uso de betagalsidase.

Tabela 38. Custos de tratamento considerados no impacto orçamentário.

Medicamento	Custo anual
Migalastate	R\$ 273.000,00
Alfafalsidase	R\$ 310.648,00
Betagalsidase	R\$ 273.000,00

Fonte: Elaboração própria.

7.1.6 População alvo

A população elegível foi estimada com base no número de pacientes obtidos nos dados do Instituto Vidas Raras (prevalência de 853 pacientes com Doença de Fabry em 2017). Essa informação foi utilizada no Relatório de Recomendação nº 384 da CONITEC e no Relatório de Recomendação nº 865 da CONITEC.

A partir dos casos prevalentes em 2017, a incidência da doença de 1 a cada 117.000 nascidos vivos foi aplicada. O número de nascidos vivos de 2017 a 2022 foi obtido do Sistema de Informações sobre nascidos vivos do Ministério da Saúde. Os dados de nascido vivos foram extrapolados até 2029 utilizando uma tendência linear.

Em seguida, foi necessário estimar a população com doença de Fabry clássica e com início tardio, para isso, foi considerado que 45,92% dos pacientes apresentam a doença de Fabry clássica e que 54,08% dos pacientes apresentam a doença de Fabry de início tardio. (79)

Por fim, aplicou-se o percentual de 42,5% (média simples entre 35% e 50%) referente aos pacientes que possuem mutações suscetíveis. (1,5,6,8)

Os valores estimados para a população elegível estão apresentados na Tabela 39.

Tabela 39. Estimativa da população elegível.

Parâmetros	2025	2026	2027	2028	2029
Doença de Fabry Clássica					
Pacientes com doença de Fabry	1.032	1.050	1.068	1.085	1.102
Doença de Fabry clássica	474	482	490	498	506
Pacientes suscetíveis	202	205	209	212	216
Doença de Fabry de Início tardio					
Pacientes com doença de Fabry	1.032	1.050	1.068	1.085	1.102
Doença de Fabry início tardio	558	568	578	587	596
Pacientes suscetíveis	238	242	246	250	254
Doença de Fabry total					
População elegível total	440	447	455	462	470

Fonte: Elaboração própria.

7.1.7 Market-share

O cenário atual considera que 100% dos pacientes com doença de Fabry clássica estão em uso de TRE e 100% dos pacientes com doença de Fabry de início tardio estão em uso de BSC. Para o cenário proposto foi considerado que GALAFOLD® (migalastate) iniciaria o primeiro ano com 10% de participação do mercado com um aumento de 10% ao ano, chegando ao quinto ano da análise com 50% de participação para ambas as populações.

7.2 Resultados

7.2.1 Análise de impacto orçamentário

A Tabela 40 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base.

Tabela 40. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	58.948.448	59.823.920	60.991.216	61.866.688	63.033.984
Cenário projetado	65.065.603	72.265.336	79.958.351	87.570.413	95.671.992
Total	6.117.155	12.441.416	18.967.135	25.703.725	32.638.008

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram que a incorporação de GALAFOLD® (migalastate) resultaria em incremento de custos para o SUS de aproximadamente R\$95,86 milhões acumulados em 5 anos. Vale pontuar que esse incremento de custos é esperado uma vez que atualmente não existe tratamento específico disponível para pacientes com doença da Fabry de início tardio. Vale ressaltar que GALAFOLD® (migalastate) apresenta um custo de tratamento anual menor do que as TRE atualmente disponíveis.

8. Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de GALAFOLD® (migalastate) em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível frente a alfa-galactosidase e beta-galactosidase. Foram incluídos sete artigos que reportaram dois ECRs, os estudos FACETS e ATTRACT e suas análises complementares. (36,57–62)

O ECR FACETS comparou o uso de migalastate ao placebo. Nessa análise, a proporção de pacientes com resposta ao tratamento (redução de pelo menos 50% no número de inclusões de GL-3 por capilar intersticial renal) foi numericamente maior no grupo migalastate que no grupo placebo. Na população com mutação α -GAL suscetível observou-se redução significativa do número médio de inclusões de GL-3 e dos níveis plasmáticos de lyso-GL3 com o uso de migalastate frente ao placebo em seis meses de tratamento, além de melhora significativa nos sintomas diarreia e refluxo. (36) Destaca-se que a melhora do sintoma diarreia foi reportada como clinicamente importante em subanálise desse desfecho. (58) O benefício clínico de migalastate também foi observado em análise de subgrupo que contendo apenas homens independente do fenótipo da doença de Fabry e com mutações suscetíveis. (59)

O estudo ATTRACT comparou o uso de migalastate a TRE (alfagalsidase e betagalsidase) em pacientes com doença de Fabry e mutação suscetível (mutação *GLA* suscetível). Nessa análise, o uso de migalastate levou a redução significativa no iMVE a partir do *baseline* até o mês 18, enquanto no grupo comparador, o mesmo não foi observado. Ainda, observou-se que o uso de migalastate foi comparável a TRE em termos de função renal e do desfecho clínico composto, apesar do grupo intervenção apresentar uma proporção numericamente menor de pacientes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses. (57) Na análise de extensão, em que todos os pacientes usaram migalastate por até 30 meses, seu benefício clínico foi mantido, assim como na população que avaliou o subgrupo de pacientes japoneses. (61,62)

Em termos de segurança, o uso de migalastate foi apresentado um perfil manejável e bem tolerado. (36,57) Em análise de pacientes que trocaram TRE por migalastate, não foi observada necessidade de procedimentos adicionais para essa troca. (60)

É importante destacar que apesar dos estudos FACETS e ATTRACT incluírem pacientes com idade superior a 16 anos, a bula de GALAFOLD® (migalastate) incluir pacientes com ≥ 12 anos.

(36,37,57) Isso se deve aos dados ainda não publicados na íntegra de um estudo (AT1001-020) sem comparador para essa população apresentados à ANVISA para ampliação da indicação.

Ainda, dados em longo prazo de análises post-hoc que incluíram os estudos ATTRACT e FACETS, entre outros, indicaram que o uso de migalastate é capaz de manter a função renal independente de *status* de tratamento (virgens de tratamento ou experimentados), sexo ou fenótipo da doença, além de apresentar incidência de eventos clínicos associados à doença baixa, inclusive para eventos renais, cerebrovasculares e cardíacos. Destaca-se que esses estudos foram excluídos na íntegra por não apresentarem dados para o grupo comparador. (80,81)

Com base nos resultados da análise de custo-efetividade, observa-se que GALAFOLD® (migalastate) apresentou uma RCEI de R\$ 707.922,37 por QALY para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível.

Já nos resultados da análise de impacto orçamentário, a incorporação de GALAFOLD® (migalastate) representaria um incremento de aproximadamente R\$ 95,86 milhões acumulados em 5 anos. Vale pontuar que o incremento existe uma vez que atualmente não há tratamentos disponíveis para a população de pacientes com Doença de Fabry com início tardio.

Nesse cenário, conclui-se que de GALAFOLD® (migalastate) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível no contexto do SUS.

9. Referências bibliográficas

1. Yoo HW. Fabry disease: current treatment and future perspective. *J Genet Med* [Internet]. 2023 Jun 30;20(1):6–14. Available from: <http://www.e-kjgm.org/journal/view.html?doi=10.5734/JGM.2023.20.1.6>
2. Averbuch T, White JA, Fine NM. Anderson-Fabry disease cardiomyopathy: an update on epidemiology, diagnostic approach, management and monitoring strategies. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Jun 2;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1152568/full>
3. Svarstad E, Marti HP. The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Apr;15(4):569–76. Available from: <https://journals.lww.com/10.2215/CJN.09480819>
4. Shimohata H, Yamashita M, Yamada K, Hirayama K, Kobayashi M. Treatment of Fabry Nephropathy: A Literature Review. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2023 Aug 17;59(8):1478. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/8/1478>
5. Ministério da Saúde (Brasil). PORTARIA SECTICS/MS N°26, DE 18 DE MAIO DE 2023. *DOU*. 2023;161(96 seção 1):254.
6. Ministério da Saúde (Brasil). PORTARIA SECTICS/MS N° 73, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2023. *DOU*. 2023;161(247 seção 1):1030.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Fabry. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 55.
8. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyżorek B, Kłopotowski MM, Komar M, Kuztal MA, et al. A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Jan 18;19(1):16.
9. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(suppl 1):s10–6.
10. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease [Internet]. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/>
11. Silva CAB, Andrade LGM de, Vaisbich MH, Barreto F de C. Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with fabry disease: Committee for Rare Diseases - Brazilian Society of Nephrology/2021. *Brazilian J Nephrol*. 2022 Jun;44(2):249–67.
12. Gilchrist M, Casanova F, Tyrrell JS, Cannon S, Wood AR, Fife N, et al. Prevalence of Fabry disease-causing variants in the UK Biobank. *J Med Genet*. 2023 Apr;60(4):391–6.
13. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009 Aug 1;46(8):548–52.
14. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009;11(11):790–6.
15. ORPHANET. Fabry disease [Internet]. Paris, FR: ORPHANET; 2024. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/324>

16. Meikle PJ. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249.
17. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999 Aug 14;105(1-2):151–6.
18. Rede Nacional de Doenças Raras. Doença de Fabri [Internet]. Available from: <https://apps.raras.org.br:8502/>
19. Rede Nacional de Doenças Raras. RARAS - Rede Nacional de Doenças Raras [Internet]. Available from: <https://raras.org.br/#raras>
20. Ministério de Saúde (Brasil). Relatório de Recomendação - Beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 99.
21. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação N°384 - Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. 2018. p. 74.
22. Silva CAB, Barreto FC, dos Reis MA, Moura Junior JA, Cruz CMS. Targeted Screening of Fabry Disease in Male Hemodialysis Patients in Brazil Highlights Importance of Family Screening. *Nephron*. 2016;134(4):221–30.
23. Porsch DB, Nunes ACF, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al. Fabry Disease in Hemodialysis Patients in Southern Brazil: Prevalence Study and Clinical Report. *Ren Fail*. 2008 Jan 7;30(9):825–30.
24. Vale NF de D, Silva A de BR da, Veras AB, Monteiro FM do R, Sousa JLM de, Bezerra VL, et al. Diagnóstico de Doença de Fabry em Indivíduos Submetidos à Hemodiálise no Estado do Piauí : O Papel do Exame de Triagem e Estudo de Casos. *J Bras Nefrol*. 2008;30(4):259–63.
25. Marinho LA de L, Rêgo JF de M, Ramos TC de O, Alves TMS. Prevalência da doença de fabry em pacientes portadores de doença renal crônica submetidos à hemodiálise em Natal - RN. *J bras nefrol*. 2007;29(4):235–8.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>
27. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;5(1):30.
28. Schiffmann R. Fabry disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2015. p. 231–48.
29. Andonian C, Beckmann J, Mayer O, Ewert P, Freiberger A, Huber M, et al. Quality of life in patients with Fabry's disease: a cross-sectional study of 86 adults. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022 Aug;12(4):426–35.
30. Bashorum L, McCaughey G, Evans O, Humphries AC, Perry R, MacCulloch A. Burden associated with Fabry disease and its treatment in 12–15 year olds: results from a European survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Dec 15;17(1):266.
31. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp?first=10>
32. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, et al. Agalsidase therapy in

- patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1628–35.
33. Associazione Italiana Anderson-Fabry. EVALUATING THE DIRECT AND INDIRECT COSTS OF FABRY DISEASE. San Giovanni Lupatoto, IT: AIAF; 2022.
 34. Keyzor I, Maria Martins A, Kalkan Uçar S, Yamakawa H, Giuliano J, Shohet S, et al. RWD131 Investigating Resource Costs and the Experiences of Patients and Healthcare Professionals in the Treatment of Fabry Disease With Enzyme Replacement Therapy – A Multi-Country Study. *Value Heal [Internet]*. 2022 Dec;25(12):S474. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301522045612>
 35. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*. 2021 Apr 15;81(6):635–45.
 36. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry’s Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545–55.
 37. GALAFOLD® (migalastate) [Bula]. Vargem Grande Paulista, SP: Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda; 2022.
 38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). GALAFOLD - cloridrato e migalastate [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351816326202135/>
 39. European Medicines Agency (EMA). Galafold - migalastat [Internet]. Amsterdam, NH: EMA; 2024 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>
 40. U.S. Food and Drug Administration (FDA). GALAFOLD - migalastat hydrochloride [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2024 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208623>
 41. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019;79(5):543–54.
 42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation: Galafold. Ontario, ON: CADTH; 2018. p. 8.
 43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance - Migalastat for treating Fabry disease [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/chapter/4-Evidence-submissions>
 44. Scottish Medicines Consortium (SMC). migalastat, 123mg hard capsules (Galafold®) Amicus Therapeutics 07. 2016. p. 1–11.
 45. The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS). MIGALASTAT, Capsule containing migalastat hydrochloride 150 mg, Galafold®, Amicus Therapeutics. 2022. p. 16.
 46. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017. Ontario, ON: CFDI; 2017. p. 45.
 47. Hiwot T, Hughes D, Ramaswami U. Guidelines for the treatment of Fabry Disease. Cambridge: BIMDG; 2020. p. 10.

48. Crushell E, Hughes J, Monavarii A, O'Byrne J, Losty E, Byrne H, et al. HSE Guidelines for the Treatment of Fabry Disease. Dublin, IE: HSE; 2022. p. 16.
49. Ministério de Saúde (Brasil). Relatório de Recomendação - Alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 57.
50. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
51. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
52. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
53. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
54. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
55. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
56. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
57. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54(4):288–96.
58. Schiffmann R, Bichet DG, Hughes DA, Giugliani R, Wilcox WR, Shankar SP, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: results from the FACETS double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:68.
59. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med*. 2019 Sep;21(9):1987–97.
60. Hughes DA, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, Feldt-Rasmussen U, Schiffmann R, et al. Safety of switching to Migalastat from enzyme replacement therapy in Fabry disease: Experience from the Phase 3 ATTRACT study. *Am J Med Genet*. 2019;1–5.
61. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*. 2020 Sep;131(1-2):219–28.
62. Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of

- migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Feb 30;24(2):157–66.
63. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Dec 19;8(1):29.
 64. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, et al. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Reports*. 2018 Mar;14:31–5.
 65. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. Shimosawa T, editor. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8):e0182379.
 66. Rodgers H, Greenaway J, Davies T, Wood R, Steen N, Thomson R. Risk Factors for First-Ever Stroke in Older People in the North East of England. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):7–11.
 67. Currie CJ, Berni ER, Berni TR, Jenkins-Jones S, Sinsakul M, Jermutus L, et al. Major adverse cardiovascular events in people with chronic kidney disease in relation to disease severity and diabetes status. Bjornstad P, editor. *PLoS One*. 2019 Aug 28;14(8):e0221044.
 68. Banikazemi M. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):77.
 69. Liu D, Hu K, Schmidt M, Müntze J, Maniuc O, Gensler D, et al. Value of the CHA2DS2-VASc score and Fabry-specific score for predicting new-onset or recurrent stroke/TIA in Fabry disease patients without atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2018 Dec 24;107(12):1111–21.
 70. Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 23;7(2).
 71. Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, Fellgiebel A, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: A 5-year randomized controlled trial. *Mol Genet Metab*. 2019 May;127(1):86–94.
 72. Rothwell P, Coull A, Silver L, Fairhead J, Giles M, Lovelock C, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005 Nov;366(9499):1773–83.
 73. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, Rolfs A, Canaan-Kühl S, Sommer C, et al. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Dec 29;11(1):88.
 74. Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton RM, Gutnikov SA, Silver LE, Mehta Z, et al. Time Course of Evolution of Disability and Cause-Specific Mortality After Ischemic Stroke: Implications for Trial Design. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 6;6(6).
 75. Luengo-Fernandez R, Yiin GSC, Gray AM, Rothwell PM. Population-Based Study of Acute- and Long-Term Care Costs after Stroke in Patients with AF. *Int J Stroke*. 2013 Jul 9;8(5):308–14.
 76. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from:

<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

77. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2006 Jun;10(20).
78. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 74 p.
79. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. PRO44 CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. *Value Heal*. 2020 May;23:S336.
80. Bichet DG, Torra R, Wallace E, Hughes D, Giugliani R, Skuban N, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Reports*. 2021 Sep;28:100786.
81. Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, Hopkin RJ, Krusinska E, Nicholls K, et al. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *J Med Genet*. 2023 Jul;60(7):722–31.
82. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, Maruyama H, Mehta AB, Skuban N, et al. Assessment of plasma lyso-Gb3 for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med*. 2021 Jan;23(1):192–201.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO - GALAFOLD®

(PDF enviado)



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

ANEXO 2. PREÇO - GALAFOLD®

Agência Nacional de Vigilância Sanitária		PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO						CMED				
www.anvisa.gov.br		PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)						Publicado em 12/04/2022, 22h30min, atualizado 20/04/2022 às 12h30min				
www.anvisa.gov.br		PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR - FMC (PREÇO PARA FARMÁCIAS E DROGARIAS)										
CGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 13%		ICMS 17,5%		ICMS 18%		ICMS 20%	
			PF	FMC	PF	FMC	PF	FMC	PF	FMC	PF	FMC
PRINCÍPIO ATIVO: CLORIDRATO DE METOCLORPRAMIDA MONOIDRATADO												
5143184051003	NOPRODIL (NOFARMIA INDUSTRIAL)	5 MS/MIL SOL.NU CX 240 AMP PLAS TRANS ANTHUV X 2 ML (1)	138,94	160,06	171,69	172,89	174,11	174,11	174,11	174,11	174,11	174,11
51121902003811	NOPRODIL (ALEX STAR SA)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M CX 240 AMP PLAS PERO TRANS X 2 ML (1)	159,61	196,00	209,59	211,04	212,54	212,54	212,54	212,54	212,54	212,54
PRINCÍPIO ATIVO: CLORIDRATO DE MIDAZOLAM												
5027101000990	DORMIRE (CRISTALIA QUÍMICO)	1 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD AMB X 5 ML (1)	63,41	76,89	83,63	84,13	84,65	84,65	84,65	84,65	84,65	84,65
523021404181318	DORMIND (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS)	1 MS/MIL SOL.NU CX 5 AMP VD TRANS X 5 ML (1)	36,91	40,81	43,27	43,63	43,79	43,79	43,79	43,79	43,79	43,79
523320070516407	CLORIDRATO DE MIDAZOLAM (NOFARMIA)	1 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD TRANS X 5 ML (1)	233,46	265,30	281,28	282,98	284,71	284,71	284,71	284,71	284,71	284,71
506521070326141	CLORIDRATO DE MIDAZOLAM (PREBENSUS KABI BRADL)	1 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD TRANS X 5 ML (1)	233,46	265,30	281,28	282,98	284,71	284,71	284,71	284,71	284,71	284,71
507248506152412	MIDAZOLAM (CRISTALIA QUÍMICO)	1 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD AMB X 5 ML (1)	347,09	394,42	418,18	420,72	423,28	423,28	423,28	423,28	423,28	423,28
50724853137413	DORMIRE (CRISTALIA QUÍMICO)	2 MS/MIL SOL OR CX 12 FR VD AMB X 10 ML - 12 COP (1)	211,71	240,58	255,07	256,42	258,18	258,18	258,18	258,18	258,18	258,18
5071010009903	DORMIRE (CRISTALIA QUÍMICO)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD AMB X 10 ML (1)	381,00	399,86	422,89	424,45	426,05	426,05	426,05	426,05	426,05	426,05
5071010009903	DORMIRE (CRISTALIA QUÍMICO)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD AMB X 3 ML (1)	127,60	145,00	153,73	154,47	155,61	155,61	155,61	155,61	155,61	155,61
523021405169313	DORMIND (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS)	5 MS/MIL SOL.NU CX 5 AMP VD TRANS X 10 ML (1)	161,64	180,20	218,72	220,05	221,38	221,38	221,38	221,38	221,38	221,38
523021401803136	DORMIND (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS)	5 MS/MIL SOL.NU CX 5 AMP VD TRANS X 3 ML (1)	77,10	87,61	92,89	93,45	94,02	94,02	94,02	94,02	94,02	94,02
523320070516507	CLORIDRATO DE MIDAZOLAM (NOFARMIA)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD TRANS X 10 ML (1)	1180,06	1340,98	1421,76	1430,38	1439,10	1439,10	1439,10	1439,10	1439,10	1439,10
526210703261211	CLORIDRATO DE MIDAZOLAM (PREBENSUS KABI BRADL)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD TRANS X 10 ML (1)	1180,06	1340,98	1421,76	1430,38	1439,10	1439,10	1439,10	1439,10	1439,10	1439,10
523320070516507	CLORIDRATO DE MIDAZOLAM (NOFARMIA)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD TRANS X 3 ML (1)	501,17	569,51	603,82	607,48	611,18	611,18	611,18	611,18	611,18	611,18
526210703261211	CLORIDRATO DE MIDAZOLAM (PREBENSUS KABI BRADL)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD TRANS X 3 ML (1)	501,17	569,51	603,82	607,48	611,18	611,18	611,18	611,18	611,18	611,18
507248507155411	DORMIRE (CRISTALIA QUÍMICO)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD AMB X 10 ML (1)	1755,01	1994,33	2144,47	2127,28	2140,26	2140,26	2140,26	2140,26	2140,26	2140,26
507248508155411	DORMIRE (CRISTALIA QUÍMICO)	5 MS/MIL SOL.NU 1/1M/RET CX 10 AMP VD AMB X 3 ML (1)	637,58	724,98	768,65	773,31	778,02	778,02	778,02	778,02	778,02	778,02
PRINCÍPIO ATIVO: CLORIDRATO DE MICALFATATE												
57131002000411	GALAFOLD (PINT PHARMA MEDICO-HOSPITALARES E FARMACÉUTICOS)	123 MG CAP DURA CT BL AL PLAS P/10POTE TRANS X 14	62436,43	70341,87	60595,14	68042,02	64797,41	69703,05	65249,99	69953,39	66705,82	67544,64
PRINCÍPIO ATIVO: CLORIDRATO DE MINOCICLINA												

(1) PF - Preço Fabricante é a base de preço para o laboratório ou distribuidor de medicamento que comercializa no mercado brasileiro um medicamento que produz. FMC - Preço Máximo ao Consumidor é o preço a ser praticado pelo comércio varejista, ou seja, farmácias e drogarias (Orientação Organizacional - OZ, 19/11/2018 - CMED).

(2) Atividade de CMED: 2026 - RJ, CMED: 899 - AM, AP, BA, CE, MA, MG, PB, PE, PI, PR, RJ, RN, SE, SP, TO e RJ (medicamentos de Portaria MS 118/2002); CMED: 17,5% - RO; e FMS CMED: 17% - Demais Estados; CMED: 12% - Medicamentos Genéricos de SP e MG; Anexo de Livre Comércio - ALC - Mercosul (exceto para MG, São Paulo e Rio de Janeiro); Maranhão (exceto para JAC); Ceará (exceto para FOC); Brasília (exceto para Conselho de Saúde do DF).

(3) Medicamentos em embalagem hospitalar e de uso médico e hospitalar e outros que não sejam de uso doméstico podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Ressalvado no caso de medicamentos em embalagem hospitalar e de uso médico e hospitalar e outros que não sejam de uso doméstico.

(4) Medicamento fabricado sob licença de estabelecimento e que não seja de uso doméstico e que não seja de uso doméstico.

(5) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(6) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(7) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(8) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(9) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(10) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(11) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(12) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

(13) Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP. Preço de referência de Galop (Código 5205101000990) na análise em virtude de similaridade com o produto de referência (Código 5205101000990) - SP.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (52), que, conforme apresentado na Figura 8, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

No estudo FACETS (36), o risco de viés foi considerado incerto em todos os desfechos avaliados, pois não foram fornecidos dados sobre o processo de alocação dos pacientes. No estudo ATTRACT (57), o risco de viés foi considerado alto, principalmente por ser tratar de um estudo aberto. Apesar das limitações frente aos diferentes tipos de intervenções utilizados (migalastate terapia de uso oral e TREs de uso injetável), estratégias para mitigar tal risco poderiam ter sido utilizadas, como uso de placebos falsos em ambos os braços.

Figura 8. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	FACETS	Migalastate	Placebo	Resposta	!	+	+	+	+	!	+
2	FACETS	Migalastate	Placebo	Função renal	!	+	+	+	+	!	!
3	FACETS	Migalastate	Placebo	Variáveis ecocardiográficas	!	+	+	+	+	!	!
4	FACETS	Migalastate	Placebo	Sintomas gastrointestinais	!	+	+	+	+	!	!
5	FACETS	Migalastate	Placebo	QVRS	!	+	+	+	+	!	!
6	FACETS	Migalastate	Placebo	Segurança	!	+	+	+	+	!	!
7	ATTRACT	Migalastate	TRE	Função renal	+	-	+	-	+	-	-
8	ATTRACT	Migalastate	TRE	Variáveis ecocardiográficas	+	-	+	-	+	-	-
9	ATTRACT	Migalastate	TRE	QVRS	+	-	+	-	+	-	-
10	ATTRACT	Migalastate	TRE	Avaliação composta de resultados clínicos	+	-	+	-	+	-	-
11	ATTRACT	Migalastate	TRE	Segurança	+	-	+	-	+	-	-

Fonte: *RoB2 Development Group*, 2019. (52) TRE: terapia de reposição enzimática; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Bichet <i>et al.</i>	2021	(82)	Sem dados para o grupo comparador.
2. Bichet <i>et al.</i>	2021	(80)	Sem dados para o grupo comparador.
3. Hughes <i>et al.</i>	2023	(81)	Sem dados para o grupo comparador.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment – <i>versus</i> placebo							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Resposta							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Função renal							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Variáveis ecocardiográficas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Sintomas gastrointestinais							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
QVRS							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. ^a Evidência indireta por população (pacientes independentes de mutação) que não está de acordo com a PICO. ^b Evidência indireta por uso de desfecho substituto.

Certainty assessment – versus TRE							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Função renal							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Variáveis ecocardiográficas							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
QVRS							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Avaliação composta de resultados clínicos							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. TRE: terapia de reposição enzimática; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

^aEvidência indireta por uso de desfecho substituto.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

(PDFs enviados)



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

ANEXO 8. MICROCUSTEIO

Leucoaraiose (White matter lesions)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Ressonância de crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP 02/2024	02.07.01.006-4
Total				R\$ 288,75		

Hipertrofia ventricular esquerda (Left ventricular hypertrophy)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 67,86	R\$ 67,86	SIGTAP 02/2024	02.05.01.003-2
Ressonância de coração	100%	1	R\$ 361,25	R\$ 361,25	SIGTAP 02/2024	02.07.02.001-9
Troponina	100%	1	R\$ 9,00	R\$ 9,00	SIGTAP 02/2024	02.02.03.120-9
BNP/NT-pró BNP	100%	1	R\$ 27,00	R\$ 27,00	SIGTAP 02/2024	02.02.01.079-1
Homocisteína	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 02/2024	02.02.05.026-2
PCR	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 02/2024	02.02.03.020-2
Total				R\$ 495,13		

Doença renal crônica Estágio 3 (CKD stage 3)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta Médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	5	R\$ 6,30	R\$ 31,50	SIGTAP 02/2024	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 02/2024	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	4	R\$ 7,86	R\$ 31,44	SIGTAP 02/2024	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2024	02.02.01.027-9
LDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2024	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2024	02.02.01.067-8
Glicose	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.021-0
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.031-7
Gasometria	100%	4	R\$ 2,78	R\$ 11,12	SIGTAP 02/2024	02.11.08.002-0
Cloro	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.026-0
Ácido Úrico	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	4	R\$ 1,40	R\$ 5,60	SIGTAP 02/2024	02.02.01.061-9
Ureia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.069-4
EAS	100%	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80	SIGTAP 02/2024	02.02.05.001-7
Albumina	100%	4	R\$ 8,12	R\$ 32,48	SIGTAP 02/2024	02.02.05.009-2
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 02/2024	02.02.05.011-4
TOTAL				R\$ 338,34		

Doença renal crônica Estágio 4 (CKD stage 4)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta Médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	3	R\$ 6,30	R\$ 18,90	SIGTAP 02/2024	03.01.01.004-8
Psicólogo	100%	6	R\$ 6,30	R\$ 37,80	SIGTAP 02/2024	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 02/2024	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	6	R\$ 7,86	R\$ 47,16	SIGTAP 02/2024	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2024	02.02.01.027-9
LDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2024	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 02/2024	02.02.01.067-8
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.021-0
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.031-7
Gasometria	100%	6	R\$ 2,78	R\$ 16,68	SIGTAP 02/2024	02.11.08.002-0
Cloro	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.026-0
Ácido Úrico	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	6	R\$ 1,40	R\$ 8,40	SIGTAP 02/2024	02.02.01.061-9
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.069-4
EAS	100%	6	R\$ 3,70	R\$ 22,20	SIGTAP 02/2024	02.02.05.001-7
Albumina	100%	6	R\$ 8,12	R\$ 48,72	SIGTAP 02/2024	02.02.05.009-2
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 02/2024	02.02.05.011-4
TOTAL				R\$ 449,08		

Arritmia (one-off)

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor total/Valor médio intern por Região

Procedimento: 0303060026 TRATAMENTO DE ARRITMIAS

Período: 2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 1.569.545,48	R\$ 1.142,32
2 Região Nordeste	R\$ 7.768.085,26	R\$ 1.130,33
3 Região Sudeste	R\$ 31.059.069,66	R\$ 1.658,32
4 Região Sul	R\$ 1.173.223,04	R\$ 992,42
5 Região Centro-Oeste	R\$ 3.170.323,52	R\$ 1.061,37
Total	R\$ 50.740.246,96	R\$ 1.364,39

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Síndrome coronariana aguda (one-off)

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor total/Valor médio intern por Região

Procedimento: 0303060280 TRATAMENTO DE SINDROME CORONARIANA AGUDA

Período: 2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 3.706.151,62	R\$ 1.410,26
2 Região Nordeste	R\$ 15.132.834,52	R\$ 1.395,76
3 Região Sudeste	R\$ 43.637.030,88	R\$ 1.594,22
4 Região Sul	R\$ 23.782.537,80	R\$ 1.603,03
5 Região Centro-Oeste	R\$ 7.739.171,74	R\$ 1.281,74
Total	R\$ 93.997.726,56	R\$ 1.523,07

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Insuficiência cardíaca (one-off)

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor total/Valor médio intern por Região

Procedimento: 0303060212 TRATAMENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Período: 2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 27.970.454,10	R\$ 1.990,07
2 Região Nordeste	R\$ 91.701.100,75	R\$ 1.394,46
3 Região Sudeste	R\$ 205.905.361,67	R\$ 2.275,59
4 Região Sul	R\$ 87.559.833,42	R\$ 2.021,19
5 Região Centro-Oeste	R\$ 32.727.363,75	R\$ 2.299,08
Total	R\$ 445.864.113,69	R\$ 2.148,97

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Implante de marcapasso (one-off)

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor total/Valor médio intern por Região

Procedimento: 0406010617 IMPLANTE DE MARCAPASSO CARDIACO MULTI-SITIO ENDOCAVITARIO C/ REVERSAO P/ EPIMIOCARDICO (POR TORAC, 0406010625 IMPLANTE DE MARCAPASSO CARDIACO MULTI-SITIO EPIMIOCARDICO POR TORACOTOMIA P/IMPLANTE DE ELETRODO, 0406010633 IMPLANTE DE MARCAPASSO CARDIACO MULTI-SITIO TRANSVENOSO, 0406010641 IMPLANTE DE MARCAPASSO DE CAMARA DUPLA EPIMIOCARDICO, 0406010650 IMPLANTE DE MARCAPASSO DE CAMARA DUPLA TRANSVENOSO, 0406010668

Período: 2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 4.910.802,75	R\$ 6.699,59
2 Região Nordeste	R\$ 30.910.491,02	R\$ 7.384,25
3 Região Sudeste	R\$ 67.401.193,11	R\$ 7.484,03
4 Região Sul	R\$ 31.408.636,99	R\$ 7.252,05
5 Região Centro-Oeste	R\$ 9.603.175,08	R\$ 7.615,52
Total	R\$ 144.234.298,96	R\$ 7.390,19

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Arritmia (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
ECG de esforço	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP 02/2024	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	100%	1	R\$ 383,07	R\$ 383,07	SIGTAP 02/2024	02.08.01.003-3
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 02/2024	02.05.01.003-2
TOTAL				R\$ 493,50		

Síndrome coronariana aguda(follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
ECG de esforço	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP 02/2024	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	100%	1	R\$ 383,07	R\$ 383,07	SIGTAP 02/2024	02.08.01.003-3
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 02/2024	02.05.01.003-2
TOTAL				R\$ 493,50		

Insuficiência cardíaca (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
ECG de esforço	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP 02/2024	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	100%	1	R\$ 383,07	R\$ 383,07	SIGTAP 02/2024	02.08.01.003-3
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 02/2024	02.05.01.003-2
TOTAL				R\$ 493,50		

Implante de marcapasso (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
ECG de esforço	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP 02/2024	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	100%	1	R\$ 383,07	R\$ 383,07	SIGTAP 02/2024	02.08.01.003-3
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 02/2024	02.05.01.003-2
TOTAL				R\$ 493,50		

Paciente com DRCT - ano 1 e ano 2+

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Diálise peritoneal	9%	144	R\$ 121,51	R\$ 1.574,77	SIGTAP 02/2024	03.05.01.002-6
Hemodiálise	91%	144	R\$ 179,03	R\$ 23.460,09	SIGTAP 02/2024	03.05.01.010-7
Consulta	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.047-3
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.031-7
Ácido úrico	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.012-0
Clearance de creatinina	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 02/2024	02.02.05.002-5
Poteínas totais	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.062-7
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 02/2024	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.043-0
Colesterol HDL	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 02/2024	02.02.01.027-9
Gasometria	100%	6	R\$ 2,78	R\$ 16,68	SIGTAP 02/2024	02.11.08.002-0
Cloreto	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 02/2024	02.02.01.026-0
PTH	100%	1	R\$ 43,13	R\$ 43,13	SIGTAP 02/2024	02.02.06.027-6
Eritropoetina (4.000 U.I)	81%	1	R\$ 18,80	R\$ 371,35	BPS SIASG	BR0266629
Vitamina D - oral	24%	52	R\$ 0,76	R\$ 83,69	BPS SIASG	BR0431098
Sevelamer	36%	3240	R\$ 1,33	R\$ 4.094,52	BPS SIASG	BR0272083
TOTAL				R\$ 29.954,06		

Custo anual do paciente com transplante renal

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Acompanhamento de paciente pós-t	100%	12,00	R\$ 135,00	R\$ 1.620,00	SIGTAP 02/2024	05.06.01.002-3
Hemograma	100%	27,00	R\$ 4,11	R\$ 110,97	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
Ureia	100%	27,00	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP 02/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	27,00	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP 02/2024	02.02.01.031-7
Sódio	100%	27,00	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP 02/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	27,00	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP 02/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	27,00	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP 02/2024	02.02.01.021-0
Fósforo	100%	27,00	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP 02/2024	02.02.01.043-0
Fosfatase alcalina	100%	20,00	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.042-2
Glicose	100%	20,00	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP 02/2024	02.02.01.047-3
Colesterol total	100%	20,00	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP 02/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	20,00	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.027-9
Triglicérides	100%	20,00	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.067-8
Bilirrubinas	100%	20,00	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.020-1
ALT	100%	20,00	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.065-1
AST	100%	20,00	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.064-3
Gama GT	100%	20,00	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP 02/2024	02.02.01.046-5
Ácido úrico	100%	20,00	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP 02/2024	02.02.01.012-0
TAP	100%	20,00	R\$ 2,73	R\$ 54,60	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	100%	20,00	R\$ 5,77	R\$ 115,40	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Proteínas (total e frações)	100%	20,00	R\$ 1,40	R\$ 28,00	SIGTAP 02/2024	02.02.01.061-9
Exame parasitológico de fezes	100%	4,00	R\$ 1,65	R\$ 6,60	SIGTAP 02/2024	02.02.04.012-7
EAS	100%	6,00	R\$ 3,70	R\$ 22,20	SIGTAP 02/2024	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	6,00	R\$ 5,62	R\$ 33,72	SIGTAP 02/2024	02.02.08.008-0
Radiografia de tórax	100%	2,00	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 02/2024	02.04.03.015-3
ECG	100%	2,00	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1,00	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 02/2024	02.05.01.003-2
USG abdome total	100%	1,00	R\$ 37,95	R\$ 37,95	SIGTAP 02/2024	02.05.02.004-6
Uretrocistografia	100%	1,00	R\$ 52,11	R\$ 52,11	SIGTAP 02/2024	02.04.05.017-0
Estudo urodinâmico	100%	1,00	R\$ 165,24	R\$ 165,24	SIGTAP 02/2024	02.08.04.010-2
Doppler de artérias renais	100%	1,00	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP 02/2024	02.05.01.004-0
TOTAL				R\$ 3.137,73		

Ataque isquêmico transitório (one-off) e AVCs

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor total/Valor médio intern por Região

Procedimento: 0303040149 TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC (ISQUEMICO OU HEMORRAGICO AGUDO)

Período:2023

Região	Valor total	Valor médio intern
1 Região Norte	R\$ 24.508.517,66	R\$ 1.621,58
2 Região Nordeste	R\$ 102.042.086,44	R\$ 1.637,21
3 Região Sudeste	R\$ 192.212.660,98	R\$ 1.966,65
4 Região Sul	R\$ 83.417.141,58	R\$ 1.932,74
5 Região Centro-Oeste	R\$ 27.533.480,62	R\$ 2.043,91
Total	R\$ 429.713.887,28	R\$ 1.853,75

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Ataque isquêmico transitório (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Fisioterapia	20%	10	R\$ 4,67	R\$ 9,34	SIGTAP 02/2024	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	10%	10	R\$ 10,90	R\$ 10,90	SIGTAP 02/2024	03.01.07.011-3
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	50%	1	R\$ 5,77	R\$ 2,89	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	20%	1	R\$ 39,60	R\$ 7,92	SIGTAP 02/2024	02.05.01.004-0
TC de crânio	20%	1	R\$ 97,44	R\$ 19,49	SIGTAP 02/2024	02.06.01.007-9
RNM de crânio	10%	1	R\$ 268,75	R\$ 26,88	SIGTAP 02/2024	02.07.01.006-4
ECG	20%	1	R\$ 5,15	R\$ 1,03	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
AAS	100%	30	R\$ 0,04	R\$ 1,08	SIGTAP 02/2024	BR0337678
TOTAL				R\$ 89,30		

AVC leve (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	50%	1	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Fisioterapia	20%	10	R\$ 4,67	R\$ 9,34	SIGTAP 02/2024	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	10%	10	R\$ 10,90	R\$ 10,90	SIGTAP 02/2024	03.01.07.011-3
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	50%	1	R\$ 5,77	R\$ 2,89	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	20%	1	R\$ 39,60	R\$ 7,92	SIGTAP 02/2024	02.05.01.004-0
TC de crânio	20%	1	R\$ 97,44	R\$ 19,49	SIGTAP 02/2024	02.06.01.007-9
RNM de crânio	10%	1	R\$ 268,75	R\$ 26,88	SIGTAP 02/2024	02.07.01.006-4
ECG	20%	1	R\$ 5,15	R\$ 1,03	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
AAS	100%	30	R\$ 0,04	R\$ 1,08	SIGTAP 02/2024	BR0337678
TOTAL				R\$ 89,30		

AVC moderado (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	60%	1	R\$ 10,00	R\$ 6,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Fisioterapia	50%	10	R\$ 4,67	R\$ 23,35	SIGTAP 02/2024	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	30%	10	R\$ 10,90	R\$ 32,70	SIGTAP 02/2024	03.01.07.011-3
Hemograma	60%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,47	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	60%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,64	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	60%	1	R\$ 5,77	R\$ 3,46	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	60%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,64	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	30%	1	R\$ 39,60	R\$ 11,88	SIGTAP 02/2024	02.05.01.004-0
TC de crânio	30%	1	R\$ 97,44	R\$ 29,23	SIGTAP 02/2024	02.06.01.007-9
RNM de crânio	20%	1	R\$ 268,75	R\$ 53,75	SIGTAP 02/2024	02.07.01.006-4
ECG	30%	1	R\$ 5,15	R\$ 1,55	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
AAS	100%	30	R\$ 0,04	R\$ 1,08	BPS 02/2024	BR0337678
Cadeira de rodas	10%	1	R\$ 571,90	R\$ 57,19	SIGTAP 02/2024	07.01.01.002-9
Cadeira higiênica	10%	1	R\$ 230,00	R\$ 23,00	SIGTAP 02/2024	07.01.01.003-7
TOTAL				R\$ 248,93		

AVC grave (follow-up)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	80%	1	10	8	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Fisioterapia	70%	10	4,67	32,69	SIGTAP 02/2024	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	50%	10	10,9	54,5	SIGTAP 02/2024	03.01.07.011-3
Hemograma	80%	1	4,11	3,288	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
TAP	80%	1	2,73	2,184	SIGTAP 02/2024	02.02.02.014-2
PTT	80%	1	5,77	4,616	SIGTAP 02/2024	02.02.02.013-4
Plaquetas	80%	1	2,73	2,184	SIGTAP 02/2024	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	50%	1	39,6	19,8	SIGTAP 02/2024	02.05.01.004-0
TC de crânio	50%	1	97,44	48,72	SIGTAP 02/2024	02.06.01.007-9
RNM de crânio	30%	1	268,75	80,625	SIGTAP 02/2024	02.07.01.006-4
ECG	80%	1	5,15	4,12	SIGTAP 02/2024	02.11.02.003-6
AAS	100%	30	0,2375	7,125	BPS 02/2024	BR0337678
Cadeira de rodas	20%	1	571,9	114,38	SIGTAP 02/2024	07.01.01.002-9
Cadeira higiênica	20%	1	230	46	SIGTAP 02/2024	07.01.01.003-7
TOTAL				R\$ 428,23		

Dor de cabeça

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	30%	1	R\$ 4,11	R\$ 1,23	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
Glicose	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP 02/2024	02.02.01.047-3
Ureia	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP 02/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP 02/2024	02.02.01.031-7
Sódio	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP 02/2024	02.02.01.063-5
Potássio	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP 02/2024	02.02.01.060-0
TC crânio	15%	1	R\$ 97,44	R\$ 14,62	SIGTAP 02/2024	02.06.01.007-9
RNM crânio	8%	1	R\$ 268,75	R\$ 20,16	SIGTAP 02/2024	02.07.01.006-4
TOTAL				R\$ 58,78		

Tratamento de influenza

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil
 Valor total/Valor médio intern por Região
 Procedimento: 0303140151 TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)
 Período:2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 78.114.297,28	R\$ 1.060,95
2 Região Nordeste	R\$ 208.243.159,44	R\$ 1.138,72
3 Região Sudeste	R\$ 366.578.436,97	R\$ 1.541,85
4 Região Sul	R\$ 151.238.276,69	R\$ 1.316,33
5 Região Centro-Oeste	R\$ 81.963.813,41	R\$ 1.561,13
Total	R\$ 886.137.983,79	R\$ 1.339,28

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Dispneia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 02/2024	02.02.01.047-3
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 02/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 02/2024	02.02.03.020-2
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 02/2024	02.11.01.003-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 02/2024	02.04.03.015-3
TC tórax	30%	1	R\$ 136,41	R\$ 40,92	SIGTAP 02/2024	02.06.02.003-1
Presdnisolona 60mg/dia	50%	14	R\$ 0,14	R\$ 0,99	BPS 02/2024	BR0267743
TOTAL				R\$ 88,08		

Tratamento de infecção do trato respiratório superior

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil
 Valor total/Valor médio intern por Região
 Procedimento: 0303140100 TRATAMENTO DE INFECCOES AGUDAS DAS VIAS AEREAS SUPERIORES
 Período:2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 1.093.309,14	R\$ 250,01
2 Região Nordeste	R\$ 2.451.816,95	R\$ 292,34
3 Região Sudeste	R\$ 3.537.756,66	R\$ 500,53
4 Região Sul	R\$ 1.629.524,00	R\$ 342,77
5 Região Centro-Oeste	R\$ 1.093.471,31	R\$ 343,64
Total	R\$ 9.805.878,06	R\$ 353,19

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Tratamento de infecção do trato urinário

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor total/Valor médio intern por Região

Procedimento: 0305020013 TRATAMENTO DA PIELONEFRITE

Período:2023

Região	Valor_total	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 2.078.339,79	R\$ 318,28
2 Região Nordeste	R\$ 7.450.426,59	R\$ 390,52
3 Região Sudeste	R\$ 12.862.892,76	R\$ 461,80
4 Região Sul	R\$ 7.163.760,21	R\$ 427,76
5 Região Centro-Oeste	R\$ 2.773.407,27	R\$ 449,94
Total	R\$ 32.328.826,62	R\$ 423,30

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Gastrite

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
Endoscopia	50%	1	R\$ 48,16	R\$ 24,08	SIGTAP 02/2024	02.09.01.003-7
TC abdome	25%	1	R\$ 138,63	R\$ 34,66	SIGTAP 02/2024	02.06.03.001-0
RNM abdome	13%	1	R\$ 268,75	R\$ 34,94	SIGTAP 02/2024	02.07.03.001-4
TOTAL				R\$ 105,73		