NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

NOTA TÉCNICA

DOENÇA DE FABRY / GALAFOLD (MIGALASTATE)

PROCESSO: 1011697-25.2017.4.01.3400
Vara/ Serventia: 3ª Vara Federal Cível da SJDF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: M.E.F.U.

1.2. Data de nascimento: 26/08/2009

1.3. Sexo: Feminino

1.4. Diagnóstico: Doença de Fabry (CID10: E75.2)

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

O relatório médico menciona que o diagnóstico foi firmado pelos seguintes exames:

1. Hematologia: Leuco-464, Hb-14.9, plq-256, VCM=92 2. Lipidograma: colesterol 206 (normal), triglicérides 139 (<150)

3. Ureia: 20 (10-50)

4. Creatinina: 0.8 (0.7-1.5)

5. Proteinúria: 72 mg/dia (valor de normalidade: 0-150mg/dia)

6. Microalbuminúria: 17,2 mg/24h (valor de normalidade: < 13.5p/min)

7. Ressonância magnética de encéfalo com angiorressonância: dentro da normalidade

8. Clearence de creatinina 140.0 (97-137)

9. Holter de 24 horas: presença de ritmo sinusal irregular

10. Eletrocardiograma: sinais de sobrecarga de VE

11. Ecocardiograma: sinais de hipertrofia de ventrículo esquerdo; prolapso de válvula mitral

12. Avaliação oftalmológica: presença de córnea verticillata

13. Ensaio enzimático para alfa-galactosidase A em leucócitos: 2.2 nmol/h/ml (valor de referência 30-63)

14. Ensaio enzimático para beta-galactosidase em leucócitos (enzima controle): 113 nmol/h/ml (valor de referência 78-280)

15. Estudo molecular do gene da alfaglicosidadese (GLA): presença de mutação heterozigota no exon 7 do gene GLA (c.790G>T (p.Asp264Tyr)

16. Dosagem do Gb3 urinário (*Sherbroke Universitaire Canada*): 35 µg/mmole creat (valor de referência <25)

17. Dosagem plasmática do globotriasilesfingosina (lysoGb3) em papel-filtro: 2,8 ng/ml (valor de referência 1,6 ng/ml)

1.6. Resumo da história clínica:

Consoante relatório médico emitido **em 14/07/2017**, pelo Dr. Charles Marques Lourenço (CRM-SP 110991), especialista em genética médica, M.E.F.U., 12 anos e 11 meses, é portadora de Doença de Fabry (CID E75.2). Relata que a paciente apresenta dor crônica difusa, com predomínio nas mãos e pés, progressiva; cefaleia associada a zumbidos, dispepsia, proteinúria e comprometimento renal. Não explicita tratamentos previamente empregados. Acrescenta que os sintomas comprometem a execução de atividades usuais e que os níveis elevados do biomarcador LysoGb3, identificado em exames complementares, sugere avanço da doença. Diante do quadro, indica tratamento com o medicamento Migalastat.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Migalastate

2.3. Via de administração: Via oral

2.4. Posologia: Migalastate 123mg – Tomar 01 cápsula, em dias alternados, por tempo indeterminado.

2.5. Registro na ANVISA? Sim.

2.6. Situação do registro: Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim, é aprovado para uso na doença de Fabry. Porém, a indicação pela bula é restrita para adultos e adolescentes, com idade a partir dos 16 anos. Assim, como a requerente tem 12 anos e 11 meses, trata-se de indicação *off label*.

2.8. Oncológico? Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante? Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS? Não está disponível no SUS.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

O tratamento da Doença de Fabry é baseado em estratégias sintomáticas, paliativas ou/e específicas para a doença. O tratamento sintomático consiste em modificações de estilo de vida e medicamentos profiláticos direcionados, por exemplo, à dor e aos sintomas gastrintestinais. As ações paliativas podem incluir diálise e transplante renal nos casos mais avançados. Caso o paciente não use TRE, adota-se o tratamento convencional, que consiste na ênfase em cada possível repercussão de órgão e função. Portanto, no alívio da dor podem ser usados analgésicos dos mais diversos tipos:

- Nos rins, o uso de nefroproteção (com medicamentos como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina), ou nos casos mais graves, o uso de terapia de suporte renal com hemodiálise ou/e transplante renal.
- Na área cardíaca, o uso de agentes antiarrítmicos, tratamento de hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca, uso de marcapasso ou desfibrilador cardioversor implantável.

As terapias específicas para a DF, que incluem a terapia de reposição enzimática (TRE) e chaperonas, não estão disponíveis no SUS.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar: Não existe marca genérica ou similar.

2.13. Custo da tecnologia (ICMS-DF: 17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMC*
Migalastate	Pint Pharma Medico	Galafold	123 mg x 14 cápsulas	R$ 86.370,06

*PMC: preço máximo ao Consumidor.

Baseado na posologia prescrita pelo médico assistente e no PMC, o custo anual estimado do tratamento seria de R$1.122.810,78.

2.14. Fonte de custo da tecnologia: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, atualizado em 02/06/2022.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1. Doença de Fabry

A doença de Fabry é uma doença do metabolismo, causada por atividade lisossomal deficiente ou ausente da alfa-galactosidase A, relacionada com mutações no gene GLA (Xq21.3-q22), de herança ligada ao X. A atividade deficiente resulta em acumulação de globotriaosilceramida (Gb3) dentro dos lisossomas, o que desencadeia uma cascata de eventos celulares.[1]

O quadro clínico abrange um amplo espectro de sintomas, variando desde casos leves em mulheres heterozigóticas a casos graves em homens homozigóticos, sem atividade residual de alfa-galactosidase A. Estes doentes podem ter todos os sinais característicos neurológicos (dor), cutâneos (angioqueratoma), renais (proteinúria, insuficiência renal), cardiovasculares (miocardiopatia, arritmias), cócleo-vestibulares e cérebro-vasculares (acidentes isquêmicos transitórios, acidentes vasculares cerebrais) da doença. Já os acometidos do sexo feminino podem ter sintomas muito ligeiros a graves. A dor é um sintoma comum no início (dor crônica, caracterizada por parestesia com sensação de formigamento e crises ocasionais episódicas, caracterizadas por dor em queimadura agonizante). A dor pode resolver-se na idade adulta. Pode ocorrer anidrose ou hipoidrose, causando calor e intolerância ao exercício. Outros sinais incluem angioqueratoma, alterações da córnea, zumbido, fadiga crônica, anomalias cardíacas e cérebro-vasculares (hipertrofia do ventrículo esquerdo, arritmia, angina), dispneia e nefropatia.

O diagnóstico laboratorial envolve a demonstração da deficiência enzimática, acentuada nos homens homozigóticos. A análise enzimática pode ocasionalmente ajudar a detectar heterozigóticos, mas, muitas vezes, é inconclusiva devido à inativação aleatória do cromossomo X, tornando o teste molecular (genotipagem) obrigatório nas mulheres

Com a idade, desenvolvem-se danos progressivos, possivelmente levando à falência de órgãos. O estágio final da doença renal e as complicações cardiovasculares ou cérebro-vasculares com risco de vida limitam a esperança de vida de homens e mulheres não tratados, com reduções de 20 e 10 anos, respectivamente, *versus* a população em geral.

3.2. Sobre o tratamento geral

O tratamento convencional consiste no alívio da dor com analgésicos, nefroproteção (inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina), agentes antiarrítmicos, marcapasso ou desfibrilador/cardioversor implantável, diálise e transplante renal. [2]

O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF, é feito pela terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da αGAL-A. Três formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase, beta-agalsidase e migalastate, todas com registro no Brasil.

3.3. Sobre o Galafold (Migalastate)

O Galafold® (migalastate) é uma molécula com elevada afinidade para sítios ativos de determinadas formas mutantes da α-Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações suscetíveis, indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir de 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível. Determinadas mutações GLA podem resultar na produção de formas mutantes com enrolamentos anormais e instáveis de α-Gal A. A ligação do migalastate estabiliza estas formas mutantes da α-Gal A e facilita o seu transporte adequado para os lisossomos, repondo a atividade da α-Gal A, conduzindo ao catabolismo de GB-3 e substratos relacionados. As mutações GLA suscetíveis e não suscetíveis ao tratamento estão descritas na bula do produto e incluem a mutação no exon 7 c.790G>T, que acomete a requerente. A segurança e eficácia em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 0 e 15 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

O ensaio clínico FACETS é um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de seis meses. O objetivo principal do estudo FACETS foi comparar o efeito do migalastate com o placebo nos depósitos de GB-3 nos rins, avaliado pelo número de inclusões de GB-3 nos capilares intersticiais após 6 meses de tratamento. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que tiveram uma resposta (≥50% de redução no número de inclusões de globotriaosilceramida por capilar intersticial renal) em 6 meses. Na população com intenção de tratar (ITT), uma redução na taxa de GB-3> 50% durante os 6 meses foi observada em 13 de 32 pacientes (41%) no grupo migalastate e em 9 de 32 pacientes (28%) no grupo placebo (p = 0,30). Estatisticamente, houve efeito significativo do tratamento.

Em uma análise *post hoc* deste desfecho na população do sexo masculino com mutações suscetíveis, 64% dos pacientes tratados com migalastate

alcançaram uma redução ≥50% em comparação com 14% dos pacientes no grupo de placebo (p=0,01). Os níveis plasmáticos de Liso-GB3 no grupo migalastate foram significativamente mais baixos em comparação com o grupo placebo (p=0,003). No entanto, em pacientes nos quais a mutação GLA não era suscetível ao tratamento, não houve alteração nos níveis plasmáticos de Liso-GB3.1. A função renal em pacientes com uma mutação GLA suscetível não mostrou diferenças significativas entre os grupos em relação às mudanças na TFGe ou TFG desde a linha de base até o sexto mês. A função cardíaca avaliada pelo ecocardiograma não mostrou diferença entre os grupos para o índice de massa ventricular esquerda nos seis meses de tratamento. Entre os pacientes com mutação GLA suscetível do sexo masculino tratados com migalastate, os sintomas diminuíram em dois domínios (diarreia e refluxo) dos cinco domínios na Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais. Não houve diferença estatística entre os grupos para eventos adversos. Os eventos adversos relatados com mais frequência entre os pacientes que receberam migalastate do que entre os que receberam placebo foram dor de cabeça [12 de 34 pacientes (35%) *vs.* 7 de 33 pacientes (21%), respectivamente] e nasofaringite [6 de 34 pacientes (18%) *vs.* 2 de 34 pacientes (6%)]. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderado. Não houve descontinuação de migalastate devido a eventos adversos nos primeiros 6 meses do estudo. Nenhum paciente morreu durante o estudo.

Como o acompanhamento do estudo foi de apenas 6 meses, o mesmo não foi projetado para demonstrar uma diferença entre os resultados clínicos. No entanto, o acompanhamento de 48 meses do estudo FACETS mostrou que o declínio anualizado de longo prazo na TFG com migalastate foi de 0,7ml / 1,73m2 / ano (-1,83; 0,46) e comparável à redução observada em adultos saudáveis com mais de 40 anos de idade ao longo do tempo (± -1ml /min / 1,73m2 / ano). Com relação aos desfechos cardiovasculares, 15 pacientes do estudo de extensão experimentaram reduções adicionais no Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE) em 30 ou 36 meses [-17,0 g / m2 (IC 95%: -26,2; -7,9)]. Dos 11 pacientes que apresentavam hipertrofia ventricular esquerda (HVE) no início do estudo (média da IMVE, 138,9g / m2), 9 apresentaram redução da IMVE, enquanto 5 tiveram normalização da IMVE.

O ensaio clínico ATTRACT foi um ensaio clínico randomizado aberto com duração de 18 meses com migalastate em comparação com a terapia de reposição enzimática (TRE), com vistas a determinar a comparabilidade do migaslaste com a TRE em seus efeitos sobre a função renal. A mudança média da proteinúria de 24 horas a partir da linha de base foi numericamente menor no grupo migalastate em comparação com o grupo TRE (49,2 mg *vs*. 194,5 mg, respectivamente). O acompanhamento de 48 meses do estudo FACETS demostrou que o declínio anualizado de longo prazo na TFG com migalastate foi de 0,7ml/ 1,73m2 / ano (-1,83; 0,46) sendo comparável à redução observada em adultos saudáveis com mais de 40 anos de idade ao longo do tempo (± -1ml / min /1,73m2 / ano). O percentual de pacientes que tiveram eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses foi de 29% para o grupo migalastate e 44% para o grupo TRE (p=0,36). A frequência de eventos adversos nos grupos migalastate e TRE foi semelhante (94% e 95%, respectivamente). Nenhum paciente interrompeu o estudo devido a eventos adversos.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Terapia de reposição enzimática com intuito de remover o acúmulo de GB3/GL-3 em portadores de Doença de Fabry.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

A CONITEC, após avaliação das evidências disponíveis sobre eficácia e efetividade do migalastate no tratamento de Doença de Fabry com mutações suscetíveis ao medicamento e idade igual ou superior a 16 anos, recomendou a não incorporação do medicamento. Os membros da Conitec consideraram que os estudos sobre o migalastate mostram incertezas e limitações quanto aos benefícios clínicos. Além disso, foram consideradas bastante elevadas as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário.

6. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGENCIAS INTERNACIONAIS

A agência inglesa, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomendou o uso do migalastate para tratamento de pessoas com Doença de Fabry com mais de 16 anos e mutação suscetível somente se o migalastate for oferecido com o desconto combinado no programa de acesso ao paciente (*patient access scheme*) e somente para casos em que a terapia de reposição enzimática pudesse ser oferecida. O comitê descreveu que há importantes limitações e incertezas na evidência apresentada sobre migalastate, e que a TRE (alfa-agalsidase e beta-agalsidase) não foram até então avaliadas pelo NICE para tratamento da Doença de Fabry. Reafirma, ainda, a necessidade de mais pesquisas tanto para o migalastate quanto para a TRE.

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

A agência canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), recomendou migalastate para o tratamento de adultos com diagnóstico de Doença de Fabry e que apresentam mutação suscetível, somente para casos em que a terapia de reposição enzimática fosse oferecida e informa que migalastate não pode ser usado concomitantemente com TRE. Os mesmos critérios utilizados para o reembolso de TRE devem ser aplicados ao migalastate, os pacientes devem estar sob cuidados de médico especialista no tratamento da Doença de Fabry e os custos com o tratamento com migalastate devem ser menores do que os custos do tratamento com a TRE menos cara.

6. Há evidências científicas?

Sim, entretanto de baixa a moderada qualidade e sem resultados significativos para desfechos clinicamente relevantes e voltados ao paciente, como qualidade de vida, dor, eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares.

7. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451/95 traz a definição de urgência e emergência:

"*Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.*

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato".

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica, visto que se trata de doença crônica e que não há evidências de eficácia da terapia demandada a longo prazo.

8. Quesitos do Juízo

1 - Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público alvo descrito na bula do medicamento?

Não, pois apesar de apresentar patologia dentro das especificações da bula, não está dentro do critério de idade aprovada para uso, ou seja, acima de 16 anos de idade. A paciente em tela tem 12 anos e 11 meses de idade na ocasião da emissão da presente NT.

2 - Há outro medicamento aprovado pela ANVISA e oferecido pelo SUS que pode ser substituto terapêutico para a parte autora, considerando o quadro clínico descrito no relatório, exame e prescrição médica acostados aos autos

A doença de Fabry (DF) como descrito anteriormente, é uma doença rara, com potencial degenerativo e progressivo, não havendo opção terapêutica curativa. As terapias específicas para a DF incluem a terapia de reposição enzimática (TRE) e chaperonas, nenhuma delas disponível no SUS.

O tratamento convencional consiste no alívio da dor com analgésicos, nefroproteção (inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina), agentes antiarrítmicos, marcapasso ou desfibrilador/cardioversor implantável, diálise e transplante renal.

3 - É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado MIGALASTAT (GALAFOLD)?

A CONITEC conduziu essa avaliação no Relatório de Recomendação n° 632, publicado em junho de 2021, e explica que "*A análise econômica sugere que a relação de custo-efetividade incremental do migalastate, em comparação com cuidado padrão, seja superior a R$ 1 milhão por ano de vida salvo e superior a R$ 3 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade considerando todos os cenários avaliados. O impacto orçamentário é estimado ser entre R$ 270 milhões e R$ 532 milhões ao final de 5 anos*". Com base nessa avaliação, as relações de custo-efetividade foram consideradas desfavoráveis e o impacto orçamentário, bastante elevado.

4 - Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido MIGALASTAT(GALAFOLD)?

A segurança e eficácia do migalastate em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 0 e 15 anos de idade ainda não foram

estabelecidas. Pela própria bula este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

5 - Apresente outros elementos que considere importantes para a análise do caso, inclusive quanto a manifestações da CONITEC e aos custos do tratamento.

Caso a paciente não use uma medicação da classe chaperona, como é o caso em demanda, dentre os tratamentos disponibilizados no SUS, deve-se adotar o tratamento convencional, que consiste na abordagem de cada possível repercussão de órgão e função. Portanto, no alívio da dor podem ser usados analgésicos dos mais diversos tipos; nos rins, o uso de nefroproteção (com medicamentos como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina), ou nos casos mais graves, o uso de terapia de suporte renal com hemodiálise ou/e transplante renal. Na área cardíaca, o uso de agentes antiarrítmicos, tratamento de hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca, uso de marcapasso ou desfibrilador cardioversor implantável.

Quanto à recomendação final da CONITEC, publicada em junho de 2021, os membros decidiram pela recomendação de não incorporação de migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos no SUS. Considerou-se que os estudos sobre o migalastate mostram incertezas e limitações quanto aos benefícios clínicos. Além disso, foram consideradas bastante elevadas as relações de custo-efetividade e o impacto orçamentário.

10. Referências Bibliográficas:

1. *Mauer M, Kopp JB. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. Uptodate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-anddiagnosis-of-fabry-disease?source=search_result&search=fabry&selectedTitle=1~52*

2. *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):5455.*
3. *Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: Clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):1–7.*
4. *Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. Genet Med [Internet]. 2019;21(9):1987–97.*
5. *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.*
6. *Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. Clin Exp Nephrol [Internet]. 2020;24(2):157–66.*
7. *Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. Mol Genet Metab [Internet]. 2020;131(1–2):219–28.*
8. *ONITEC. Relatório de recomendação: Alfa-agalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Agosto de 2020. Disponível em : http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_AlfagalsidaseBetagalsidase_DoencaFabry_CP45_2020.pdf*
9. *CONITEC. Relatório de recomendação no. 632 : Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos Junho de 2021.*

Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210708_Relatorio_632_Final_Migalastate_Fabry_P42.pdf

10. *NICE. Migalastat for treating Fabry disease. Highly specialised technologies guidance [HST4]. 2017.*
11. *SMC. Migalastat, 123mg hard capsules (Galafold®) SMC No. (1196/16). 2016.*
12. *CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. MIGALASTAT (GALAFOLD — Amicus Therapeutics). 2018.*

11. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT