



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Simone Torres Pedroso

PROCESSO Nº.: 200029356

SECRETARIA: Infância e Juventude

COMARCA: Betim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: P. J. S.

IDADE: 7 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Miglustate

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: E 75.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Doença de Niemann Pick Tipo C

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 42.988

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.000.1774

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Viabilidade do fornecimento do medicamento ora requerido pelo requerente.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos sem data, trata-se de PJS, **7 anos**, em **acompanhamento especializado com neuropediatra e diagnóstico de Doença Niemann Pick tipo C, com sintomas neurológicos**. Apresenta **paralisia supranuclear do olhar e excelente cognição**. Necessita do **uso contínuo de miglustate** que lentifica a evolução da doença. Uma vez iniciado o mesmo **não pode ser interrompido, sob pena de progressão mais rápida e agressiva da doença com piora motora e cognitiva**.

Doença Niemann Pick (NP) envolve um conjunto de doenças lisossomais, autossômica recessivas, heterogênea, progressiva e pode ter apresentação sistêmica, neurológica e/ou psiquiátrica. É caracterizada pela



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

incapacidade do organismo de transportar colesterol e lipídios dentro das células gerando o acúmulo anormal dessas substâncias em vários tecidos do corpo, incluindo tecido cerebral. Existem diferentes subtipos de doenças (A, B ou C), com idade de surgimento e apresentações clínicas distintas. Os tipos A e B são caracterizados por deficiências na enzima esfingomielinase, resultando no acúmulo de esfingomielina nos tecidos. **A tipo C (NP-C) é um distúrbio de armazenamento lipídico lisossômico atípico neurovisceral, caracterizada por mutações nos genes do NPC1 ou NPC2 levando a deficiência destas nas proteínas, com alteração nas vias de esterificação do colesterol e na circulação de intracelular da molécula, havendo acúmulo de colesterol, esfingomielina, gangliosina e esfingosina em diferentes tecidos, responsáveis pelas manifestações da doença, com destaque do acúmulo de gangliosídeos no cérebro.**

É uma **doença grave, cuja frequência é de difícil estimativa**, que **apresenta um amplo espectro clínico** variando de um distúrbio neonatal rapidamente fatal a uma doença neurodegenerativa crônica do adulto que manifesta até a 7ª década de vida. **O envolvimento neurológico define a gravidade da doença na maioria dos pacientes**, mas geralmente é precedido por sinais sistêmicos de icterícia no período neonatal ou hepatoespleno ou esplenomegalia isolada na infância. **O diagnóstico é difícil** e a doença pode ser frequentemente confundida com Doença de Wilson, Encefalopatia de Wernicke, Doença de Alzheimer ou Parkinson, surtos psicóticos, ataxia cerebelar, distonia e distúrbios oculares, hepatite neonatal, dentre outras.

O sintoma mais característico é paralisia do olhar vertical supranuclear (POVSN) e os primeiros sintomas neurológicos variam com a idade de início que define 4 grupos da doença:

- Pré / perinatal: Comprometimento neurológico não é observado durante o



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

período neonatal. São observadas manifestações viscerais, podendo ocorrer hepatomegalia e insuficiência hepática, com óbito nos seis primeiros meses de vida. Também pode ocorrer insuficiência respiratória grave, potencialmente fatal.

- **Infantil precoce:** Início com dois a três meses de idade até dois anos. Geralmente envolve hipotonia e atraso de desenvolvimento em marcos motores do desenvolvimento.

- **Infantil tardio:** Desenvolvimento entre 2 e 6 anos de idade. Pode envolver alterações de marcha, quedas, falta de jeito, incapacidade, atraso na fala, cataplexia e POVSN.

- **Juvenil:** Início entre 6 e 15 anos de idade. Inicialmente, podem ocorrer **POVSN, problemas de aprendizado, problemas de marcha, falta de jeito, ataxia e, por vezes, epilepsia e cataplexia. Em muitos países, é a principal forma da doença.**

- **Adolescente / Adulto:** Início em maior de 15 anos. Inicialmente pode incluir POVSN, ataxia e distonia, além de doenças psiquiátricas e demência.

De modo geral, considera-se que **quanto mais precoce o surgimento de sintomas neurológicos, maior a agressividade da doença. Formas sistêmicas em períodos perinatais ou em estágios iniciais da infância, geralmente são graves e fatais, com acometimento hepático, pancreático e pulmonar.** Em idades juvenis ou adultas, o acometimento sistêmico, na maior parte das vezes, é moderado e bem tolerado. O **diagnóstico de NPC é baseado na avaliação clínica e em exames laboratoriais.** Esplenomegalia, ataxia e POVSN, quando em conjunto, levam, fortemente, à suspeita da doença. A investigação envolve avaliação oftalmológica, auditiva, neurológica, psiquiátrica e visceral. **Exames laboratoriais primordiais são os testes genéticos, com o sequenciamento dos genes NPC-1 e NPC-2.**

Atualmente, **não há cura para a doença. As crianças geralmente**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

morrem de infecção ou perda neurológica progressiva e NP-C está associada à morte prematura, com a maioria dos óbitos entre 5 a 25 anos após o surgimento da doença. Na grande maioria dos pacientes, a expectativa de vida é em grande parte determinada pela idade de início do envolvimento do sistema nervoso, sendo o tempo de sobrevida maior entre **pacientes cujo início de doença foi tardio.** Pacientes com a forma infantil precoce neurológica grave geralmente morrem entre 3 e 5 anos de idade, **aqueles com um início neurológico tardio da criança geralmente entre 7 e 12.** Os pacientes com um início neurológico juvenil sobrevivem até a adolescência ou mais tarde, com uma proporção considerável atingindo a idade adulta de 30 anos de idade. O envolvimento motor geralmente é mais grave e progressivamente mais rápido que o retardo mental. A disfagia progressiva e grave que requer gastrostomia é uma complicação comum. A epilepsia grave e intratável acelera o curso em declive da doença. Os distúrbios psiquiátricos, em casos raros, podem ser proeminentes ou até dramáticos.

Conforme o Consenso e Diretrizes de Manejo Clínico da Doença de NP-C de 2018, o tratamento sintomático suportivo dos pacientes, em centro de referência tem força de recomendação 1 e nível de evidência, sendo considerado crucial. É recomendado a todos os pacientes, com o objetivo de melhor da qualidade de vida, estabilizar ou diminuir a velocidade de progressão da doença. Inclui além de medicamentos **antipsicóticos anticonvulsivantes, anticolinérgicos e antidiarreicos, acompanhamento nutricional, fisioterápico, suporte psicológico, psiquiátrico e neurológico.**

Um **primeiro produto, o miglustate (Zavesca), tem sido usado na NP-C.** É um pequeno iminosugar, que **inibe reversivelmente a glicosilceramida sintase, que catalisa o primeiro passo comprometido da síntese de glicosfingolípídeos, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e,**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

portanto, agir sobre o sistema nervoso central. De acordo com dados de estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados, é uma terapia de redução de substrato, sendo considerado uma terapia potencial as manifestações neurológicas de NP-C. Este produto recebeu autorização de comercialização na Europa, no Canadá e no Japão, como opção de tratamento específico das manifestações neurológicas, entretanto não foi aprovado nos EUA, onde o FDA se recusou a aprová-lo em 2010 e pediu mais dados. A agência australiana Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), avaliou este medicamento e, diante da insuficiência de dados que comprovassem a efetividade clínica e a razão de custo-efetividade incremental, apresentou recomendação negativa à incorporação do miglustate. No Brasil seu uso foi aprovado pela ANVISA para tratamento oral de doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1, ligeira a moderada e para o tratamento de manifestações neurológicas progressivas em doentes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C. Apresenta como eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais (diarreia, flatulência e desconforto abdominal), perda de peso (sem prejuízo no crescimento na amostra pediátrica) e tremores. Outros eventos menos frequentemente relatados, foram trombocitopenia, fadiga, cefaleia, alterações comportamentais, surtos psiquiátricos e novas convulsões. Seu uso baseou-se em estudo que avaliou a eficácia e a segurança do miglustate para o tratamento apenas de manifestações neurológicas da NP- C. Este mostrou que a intervenção não resultou em ganhos significativos na sobrevida, bem como diferenças em deambulação, deglutição e cognição em relação aos controles (12 meses). Movimentos oculares apresentaram diferença significativa apenas quando se excluiu o grupo de pacientes em uso de benzodiazepínicos, classe de medicamentos que poderia interferir nos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

parâmetros oculares avaliados. **Estudos de extensão por 24 meses, incluiu pacientes adultos e pediátricos demonstrando que houve tendência à estabilização da maioria dos parâmetros:** movimento ocular sacádico horizontal (HSEM - α), deglutição, deambulação e cognição, com ressalva que a cognição posteriormente declina. Os **resultados foram controversos quanto ao status de episódios convulsivos:** em dois estudos, que incluíram pacientes com as mesmas formas de doença, encontrou-se, em um deles, que houve estabilização em dois terços da amostra, enquanto em outro, cerca de 21% apresentou piora dos episódios convulsivos, com novas crises e cataplexia. Conforme resultados da literatura, **em alguns pacientes, o medicamento interrompe ou atenua a progressão da doença e é o primeiro medicamento que mostra dados clínicos e de animais que apóiam um benefício modificador da doença para o Niemann-Pick tipo C.** Entretanto, **as diretrizes de consenso indicam que seu uso tem força de recomendação 2 com nível de evidência C e não recomenda seu uso em pacientes que possuam demência profunda,** resultando na necessidade de atendimento 24 horas, incapacidade de andar sem cadeira de rodas, completa falta de comunicação verbal ou dificuldades de deglutição suficientemente profundas para exigir a alimentação através de uma gastrostomia endoscópica percutânea.

Esta droga não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para uso nesta doença, tendo sido **motivo de estudo pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC)** tendo em vista a **elaboração de Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da doença de NP-C,** que está em consulta pública. A CONITEC, considerando a **escassez de estudos com boa qualidade metodológica e baixa qualidade da evidência,** recomendou preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos da doença de Niemann-Pick tipo C.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

Esta considera que tendo em vista que **o único ensaio clínico** incluído nesta diretriz **teve qualidade metodológica incerta**, já que deixou de mencionar **aspectos importantes para avaliação de sua robustez metodológica**. As evidências disponíveis **não são conclusivas quanto aos ganhos clinicamente relevantes para o paciente com alterações neurológicas decorrentes da Doença de NP-C**. Os desfechos de estabilidade e melhora são descritivos, sem grupo comparador atrelado e não refletem significância estatística. A **definição de melhora e estabilidade é subjetiva** do ponto de vista da significância clínica dos desfechos avaliados. **A qualidade global da evidência para todos os desfechos apresentados foi muito baixa**. Os demais estudos tiveram alto risco de viés.

Conclusão: trata-se de criança de 7 anos, com diagnóstico de Doença NP-C, com sintomas neurológicos. Apresenta POSN e excelente cognição. **Necessita do uso contínuo de miglustate** que lentifica a evolução da doença.

A NP-C é doença genética rara, grave, caracterizada por distúrbio de armazenamento lipídico lisossômico atípico neurovisceral. O envolvimento neurológico define a gravidade da doença na maioria dos pacientes. De modo geral, considera-se que **quanto mais precoce o surgimento de sintomas neurológicos, maior a agressividade da doença**.

Atualmente, **não há cura para a doença**. Na maioria dos pacientes, a expectativa de vida é em grande parte determinada pela idade de início do envolvimento do sistema nervoso, a maioria dos óbitos ocorrendo entre 5 a 25 anos após o surgimento da doença, sendo o tempo de sobrevida maior entre pacientes cujo início de doença foi tardio. Pacientes com a forma infantil com um início neurológico tardio geralmente entre 7 e 12 anos.

Conforme o Consenso e Diretrizes de Manejo Clínico da Doença de NP-C de 2018, o tratamento sintomático suportivo dos pacientes, em centro



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

de referência tem força de recomendação 1 e nível de evidência, sendo considerado crucial. Para o miglustate, terapia de redução de substrato, considerado uma terapia potencial as manifestações neurológicas de NP-C, os níveis de evidência de recomendação de seu em pacientes com NP-C não são fortes: recomendação 2 com nível de evidência C, e não é não recomendado para pacientes com demência profunda. Esta droga não está disponível no SUS para a NP-C e a CONITEC, considerando a escassez de estudos com boa qualidade metodológica e baixa qualidade da evidência, recomendou preliminar pela não incorporação no SUS do miglustate para tratamento de sintomas neurológicos desta doença.

Este produto recebeu **autorização de comercialização na Europa, no Canadá e no Japão, como opção de tratamento das manifestações neurológicas da NP-C, entretanto não foi aprovado nos EUA. A agência australiana PBAC, avaliou este medicamento e, diante da insuficiência de dados que comprovassem a efetividade clínica e a razão de custo-efetividade incremental, recomendou sua não incorporação. No Brasil seu uso foi aprovado pela ANVISA.**

IV – REFERÊNCIAS:

- 1- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Miglustate para manifestações neurológicas da doença de Niemann-Pick tipo C (NPC). Brasília, 2019. 82p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatiro_Miglustate_Niemann_Pick_CP_25_2019.pdf.
- 2- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC Relatório de recomendação Novembro de 2019. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

Pick tipo C. Brasília, 2019. 60p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_Diretriz-NPC_CP_63_2019.pdf.

3- Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Pineda MM, Vanier MT, Walterfang M, Bolton S, Dawson C, Héron B, Stampfer M, Imrie J, Hendriksz C, Gissen P, Crushell E, Coll MJ, Nadjar Y, Klünemann H, Mengel E, Hrebicek M, Jones SA, Ory D, Bembi B, Patterson M and on behalf of the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR) Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. **Orphanet J Rare Dis.** 2018; 13(50):1-19. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-018-0785-7>.

4- Vanier T M. Review Niemann-Pick disease type C. **Orphanet J Rare Dis.** 2010; 5(16):1-18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902432/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.

5- Lachmann RH, Te Vruchte D, Lloyds-Evans E, Reinkensmeier G, Sillince DJ, fernandez-Guillen L, Dwek RA, Butters TD, Cox TM, Platt FM. Treatment with miglustat reverses the lipid-trafficking defect in Niemann-Pick disease type C. **Neurobiol. Dis.** 2004;16(3):654-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996104001111?via%3Dihub>.

6- Patterson MC, vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. **Lancet Neurol.** 2007; 6(9):765-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689147>.

7- Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial **Mol Genet Metab.** 2010;99(4):351-7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719209005277?via%3Dihub>.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030

8- Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. **Orphanet J Rare Dis.** 2018; 13(1):140-61. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-018-0844-0>.

V – DATA:

11/03/2020 NATJUS - TJMG