

# Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI

Nº 412

Dezembro/2018



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

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

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	1
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	4
2.2.	Tratamento recomendado .....	4
3.	A TECNOLOGIA .....	5
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	7
4.1.	Evidência Clínica .....	7
4.2.	Avaliação Econômica.....	11
4.3.	Análise de Impacto Orçamentário .....	16
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	18
6.	CONSIDERAÇÕES .....	19
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	20
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	21
8.1.	Contribuições técnico-científicas .....	22
8.2.	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	25
8.3.	Avaliação global das contribuições .....	28
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL .....	29
10.	DECISÃO .....	30
11.	REFERÊNCIAS .....	31



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Naglazyme® (galsulfase)

**Indicação:** Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy).

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica.

**Contexto:** A síndrome de Maroteaux-Lamy, também conhecida como mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença de depósito de mucopolissacarídeos causada pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas, resultando no acúmulo de substratos dos glicosaminoglicanos no organismo levando a manifestações clínicas variando de formas graves com rápida progressão a formas leves com o diagnóstico apenas na fase adulta. São características as deformidades ósseas, macrocefalia, baixa estatura, lábios e gengivas espessados, rigidez das articulações e a infecção respiratória de repetição. Não há tratamento específico no SUS e o único aprovado pela ANVISA é o galsulfase. A doença é muito rara, estima-se que no Brasil existam 183 pacientes.

**Pergunta:** O uso de galsulfase por pacientes com MPS VI é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao placebo?

**Evidências científicas:** Galsulfase é o único tratamento aprovado havendo apenas um único ensaio clínico randomizado de baixa qualidade metodológica. Foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa a favor da intervenção quando comparada ao placebo em relação ao teste de caminhada de 12 minutos, um acréscimo médio de  $92 \pm 40$  metros (11 a 172 metros) com valor  $p$  0,025 e um aumento médio na capacidade de subir degraus de  $5,7 \pm 2,9$  degraus por minuto ( $p = 0,053$ ). Há uma importante limitação neste ensaio, uma vez que a randomização não foi descrita e os grupos eram diferentes, sendo o grupo placebo mais jovem, mais baixo, de menor peso e com maior capacidade basal para a caminhada de 12 minutos ( $381 \pm 202$  metros versus  $227 \pm 170$  metros  $p = 0,014$ ). Os estudos observacionais confirmam os dados observados no único ensaio clínico encontrado na literatura, de que o impacto da galsulfase na função cardíaca dos pacientes é pouco relevante clinicamente. Outros desfechos avaliados como crescimento e qualidade de vida também não apresentaram mudanças clinicamente importantes após o uso da terapia enzimática. Por outro lado, os estudos adicionaram informação em relação a um efeito positivo da galsulfase na função pulmonar avaliada através de espirometria, com melhora de mais de 50% nos parâmetros no estudo com número amostral mais elevado. Entretanto, de acordo com avaliação da qualidade da evidência através do sistema GRADE realizado pelo próprio demandante, os estudos observacionais incluídos foram classificados com nível de evidência muito baixo, principalmente devido a imprecisão dos resultados e a falta de descrição da magnitude do efeito nas medidas de desfecho utilizadas.

**Avaliação econômica:** Modelo de estados transicionais, com uso de dados dos estudos ASB-03-05 e *Resurvey*, complementados por painel Delphi e dados próprios do demandante. Perspectiva do SUS e horizonte temporal de 50 anos. No caso base, observou-se ganho médio de 3,72 anos de vida e 3,77 QALY, gerando razão de custo-efetividade incremental de cerca de 2 milhões e meio de reais por QALY ou por ano de vida. O estudo é limitado pela indisponibilidade de dados robustos de literatura, sendo questionável a decisão do demandante de pressupor redução da



mortalidade com uso de galsulfase. Sendo assim, resta significativa incerteza em torno da real relação de custo-efetividade da droga.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Modelo dinâmico, utilizando o mesmo modelo da análise de custo-utilidade. Estimativa da população vinda de estudo de mercado realizado pelo próprio demandante, associada a análises de compras no Diário Oficial, calculando 183 pacientes para tratamento no primeiro ano, e 12-13 novos casos nos anos subsequentes. Custo total determinado predominantemente pelo custo dos medicamentos. Impacto orçamentário estimado em 120 a 250 milhões de reais por ano. Análise limitada por incerteza das variáveis, sendo particularmente questionável o pressuposto de mortalidade igual à do estudo de custo-utilidade, com grande potencial de subestimar a real população a receber a droga.

**Experiência Internacional:** Poucos países avaliaram a incorporação de galsulfase no sistema público de saúde. Nos locais onde foi aprovado (Canadá, Austrália), houve estabelecimento de regras rígidas para seleção de pacientes e manutenção do tratamento, e, em alguns casos, redução confidencial do custo pelo fabricante.

**Discussão:** A evidência apresentada pelo demandante é bastante frágil para que possa sustentar de forma consistente a eficácia clínica de galsulfase. Os dados são baseados apenas em um único estudo que apresenta vieses relevantes, como um processo de randomização não adequadamente descrito e a presença de significativa heterogeneidade entre os grupos de intervenção e controle. Além disso, o principal desfecho de eficácia, o teste de caminhada, apresenta limitação quanto ao valor clínico do ganho evidenciado. Com relação às análises econômicas, destaca-se a razão de custo-efetividade extremamente alta, associada a elevado grau de incerteza em torno das estimativas de custo-efetividade (provavelmente beneficiando o fármaco em questão, por considerar grande benefício de sobrevida) e de impacto orçamentário.

**Recomendação preliminar:** Os membros do plenário da CONITEC na 70ª reunião ordinária da Comissão em 29 de agosto de 2018 recomendaram, por unanimidade, a não incorporação de galsulfase para o tratamento de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. O entendimento preliminar do plenário foi que, de acordo com as evidências disponíveis, a magnitude de efeito comprovada com o tratamento é pequena, de repercussão clínica questionável e com altos custos, razões de custo-utilidade e custo-efetividade. O modelo econômico apresentado pelo demandante, ancorado principalmente em opinião de especialistas associa-se a um elevado grau de incerteza. A matéria segue para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação ao Sistema Único de Saúde.

**Consulta Pública:** Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, verificou-se a necessidade de inclusão de outros estudos nas análises, apresentados pelo demandante, considerando que as evidências científicas em relação às doenças raras devem ser analisadas de modo diferente quando comparadas às doenças de alta prevalência. De maneira geral priorizam-se os Ensaio Clínicos Randomizados para essas últimas; no entanto, este tipo de desenho pode ser mais difícil de ser conduzido naquelas populações, trazendo a necessidade de realizar uma busca mais abrangente em relação ao desenho dos estudos que irão compor a análise dos resultados. Ainda, diante desta falta de dados sobre a eficácia, verificou-se a necessidade de acompanhamento destes pacientes para que os resultados do tratamento sejam



monitorados e documentados. Adicionalmente, a empresa fabricante encaminhou à CONITEC uma nova proposta de preço de R\$ 3.986,60 (três mil novecentos e oitenta e seis reais e sessenta centavos), o que representa uma redução de aproximadamente 25% do preço proposto para incorporação. Frente a esta discussão, o plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

**Deliberação final:** Aos 06 (seis) dias do mês de dezembro de 2018, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase), mediante os seguintes condicionantes:

- 1 – Protocolo de uso da galsulfase estabelecido pelo Ministério da Saúde;
- 2 – atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;
- 3 – registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS;
- 4 – uso *ad experimentum* (reavaliação em 3 anos);
- 5 – laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 – fornecimento aos respectivos hospitais; e
- 7 – negociação para redução significativa de preço.

Foi assinado o registro de deliberação nº 400/2018.

**Decisão:** Incorporar a galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfa), no âmbito do SUS, mediante os seguintes condicionantes: 1 - Protocolo de uso da galsulfase estabelecido pelo Ministério da Saúde; 2 - atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica; 3 - registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS; 4 - uso *ad experimentum* (reavaliação em 3 anos); 5 - laudo próprio para dispensação do medicamento; 6 - fornecimento aos respectivos hospitais; e 7 - negociação para redução significativa de preço. Dada pela Portaria nº 83, publicada no DOU 244, seção 1, página 187, em 20 de dezembro de 2018.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A mucopolissacaridose do tipo VI (MPS VI) é uma doença clinicamente heterogênea e progressiva com manifestações em múltiplos órgãos causada pela deficiência da atividade da N-acetilgalactosamina-4-sulfatase. Pacientes com a forma rapidamente progressiva frequentemente desenvolvem baixa estatura, alterações faciais grosseiras, anormalidades esqueléticas e nas articulações, compressão da medula espinhal, comprometimento da função pulmonar e cardiovascular, alterações oculares, infecções respiratórias, otites de repetição e mortalidade precoce no início da fase adulta, geralmente por insuficiência cardiopulmonar. Nas formas com progressão lenta, as morbidades também podem ser significativas com mortalidade em torno da terceira a quinta década de vida (1).

Doença rara, com incidência em torno de 1 em 43.261 a 1 em 1,5 milhões de nascidos vivos, dados possivelmente subestimados por não haver uma rotina de *screening* populacional (2). Segundo pesquisa realizada pelo demandante da tecnologia com base em unidades comercializadas, estima-se que no Brasil há 183 pacientes.

### 2.2. Tratamento recomendado

Não há um PCDT do Ministério da Saúde a respeito do tratamento da MPS VI. O tratamento atual consiste em apoio sintomático com relatos inconclusivos a respeito da eficácia do transplante de medula. O único tratamento específico disponível e já aprovado pela ANVISA é o galsulfase.



### 3. A TECNOLOGIA

Galsulfase é uma cópia da enzima humana n-acetilgalactosamina4-sulfatase que ajuda a degradar os glicosaminoglicanos (GAG), impedindo a sua acumulação nas células.

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** Galsulfase.

**Nome comercial:** Naglazyme®.

**Fabricante:** BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tratamento de pacientes com MPS VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes com MPS VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy.

**Posologia e Forma de Administração:** solução injetável, frasco de 5 ml contendo 5 mg de galsulfase. O esquema posológico recomendado é de 1 mg/kg de peso corpóreo, administrado uma vez por semana como infusão endovenosa. Recomenda-se o uso profilático de anti-histamínico associado ou não ao antipirético, de 30 a 60 minutos antes do início da infusão.

**Patente:** a patente expira em 2022.

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Frasco de 5 mg	R\$ 5.376,65	Não há preço aprovado pela CMED

\*Preço apresentado pelo demandante. \*\* PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%)

**Contraindicações:** NAGLAZYME está contraindicado em casos de hipersensibilidade à droga ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Precauções:** Os pacientes devem receber anti-histamínicos associados ou não a antipiréticos e ocasionalmente a corticosteroides antes das infusões devido ao potencial de ocorrência de reações durante a infusão.



Após o uso de Naglazyme® podem ocorrer: reações anafiláticas e alérgicas durante e após 24 horas da infusão, que incluíram: anafilaxia, choque, dificuldade respiratória, dispneia, broncoespasmo, edema de laringe e hipotensão; reações imunomediadas pelo complexo tipo III, incluindo glomerulonefrite membranosa, como ocorre com outros tratamentos de reposição enzimática; risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda em pacientes com menos de 20 Kg e/ou suscetíveis a sobrecarga líquida, tais como pacientes com doença respiratória aguda ou pacientes com função cardíaca e/ou respiratória comprometidas, complicações respiratórias agudas, como aumento da ocorrência de apneia do sono; compressão da medula cervical/espinal resultando em mielopatia de caráter progressivo, que ocorre como parte da história natural da doença MPS VI , inclusive em pacientes em tratamento com NAGLAZYME.

**Eventos adversos da classe medicamentosa:** De acordo com estudos relatados pela Agência Europeia de Medicamentos, os efeitos secundários mais frequentes associados ao Naglazyme® (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) foram dores de ouvidos, dispneia, dores abdominais e dor generalizada. Foram observadas reações à perfusão, definidas como reações adversas ocorridas durante as perfusões de Naglazyme®, em 30 (56%) dos 54 pacientes tratados com Naglazyme® em todos os estudos clínicos. Os sintomas mais frequentes destas reações à perfusão incluíram febre, arrepios/rigidez, erupção cutânea e urticária, embora tenham também sido notificados hipotensão, náuseas, vômitos, dispneia, broncoespasmo, dor retrosternal, dor abdominal, cefaleia, mal-estar, dificuldades respiratórias, edema angioneurótico e dores articulares.



## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda

**Data da solicitação:** 25 de abril de 2018 (data do parecer).

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados. O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de galsulfase, para o tratamento da MPS tipo VI, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes com diagnóstico confirmado de MPS VI (deficiência de N-Acetilgalactosamina 4-sulfatase (ARSB), síndrome de Maroteaux-Lamy)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Galsulfase
<b>Comparação</b>	Placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Distância no teste de caminhada de 12 minutos e perfil de segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais.

**Pergunta:** O uso de galsulfase por pacientes com MPS VI é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao placebo?

### 4.1. Evidência Clínica

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório, permanecendo a evidência restrita a apenas àquela apresentada no dossiê do demandante. Este



incluiu 11 estudos, sendo 1 ensaio clínico randomizado fase 3 (3), 4 estudos de análise de longo prazo de dados agrupados dos estudos fase I, II e III (4-7) e 6 estudos de coorte (8-13).

Não foram apresentados os resultados das publicações dos estudos fase I e II, uma vez que existem dados consolidados da fase III, que foi o estudo pivotal. Neste, Harmatz P et al. realizaram estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego com 24 semanas de seguimento, seguido de 24 semanas de fase aberta, para investigar os efeitos de galsulfase em pacientes com MPS VI e idade superior a 7 anos. Foram randomizados 39 indivíduos em dois grupos: galsulfase vs placebo.

#### **Resultados:**

O desfecho primário foi a distância no teste de caminhada de 12 minutos (12MWT), desfechos secundários incluíram teste de subida de escada em 3 minutos (3MSC), capacidade vital forçada (FVC), nível de GAG urinário. Não foram avaliadas redução de mortalidade ou qualidade de vida.

Após 24 semanas, os pacientes que receberam galsulfase caminharam em média 92 metros a mais no teste de caminhada de 12 minutos (IC 95% 11 a 172 metros;  $p = 0,025$ ), 53 metros no teste de caminhada de 6 minutos (IC95% 14 a 90 metro;  $p = 0,007$ ) e subiram 5,7 escadas por minuto a mais no teste de subida de escada em 3 minutos (IC 95% -0,1 a 11,5 escadas por minuto;  $p = 0,053$ ) do que os pacientes que receberam placebo. A melhoria contínua foi observada durante o estudo de extensão de 24 semanas. A diferença média na semana 24 entre galsulfase e o placebo para creatinina na urina foi de  $-227 \pm 18 \mu\text{g}/\text{mg}$  ( $p < 0,001$ ).

Não houve diferença significativa em relação ao placebo nos testes de função pulmonar, dor articular, edema articular, mobilidade articular, nível de energia física ou número de moedas coletadas em um minuto (desfechos secundários e terciários).

Em relação aos eventos adversos, um paciente no grupo intervenção apresentou evento adverso grave: um episódio de apneia com necessidade de traqueostomia de emergência. Dentre os 19 pacientes do grupo de galsulfase, os eventos adversos mais frequentes ou mais relevantes clinicamente foram: 17 casos de mialgia, sete casos de pirexia, seis de dispneia, quatro de dor torácica, três casos de edema localizado, um caso de dor no local da infusão, um caso de conjuntivite.

#### **Limitações:**



Consideramos como a principal limitação deste ensaio o viés de seleção, caracterizado por um processo de randomização não adequadamente descrito e a presença de significativa heterogeneidade entre os grupos de intervenção e controle. Na média, o grupo placebo era mais jovem, de menor estatura e peso corporal, além de significativa maior capacidade de caminhada antes da randomização (381±202 metros versus 227±170 metros ( $p = 0,014$ )).

O principal desfecho de eficácia, o teste de caminhada, apresenta limitação quanto ao valor clínico do ganho evidenciado (diferença de 53 metros em seis minutos). De acordo com a referência apresentada no próprio artigo, o ganho mínimo para ser considerado significativo seria de 54 metros.

### **Estudos observacionais**

Dos 6 estudos de coorte (8-13) incluídos na síntese da evidência apresentada pelo demandante, 2 (8,9) apresentaram resultados de desfechos em uma amostra de menos de 5 pacientes, por este motivo não serão comentados neste relatório.

O estudo de Brands e cols. (10) foi um estudo prospectivo incluindo 11 pacientes com idades entre 2 e 18 anos e acompanhamento de 5,4 anos. O objetivo deste estudo foi avaliar parâmetros clínicos (função pulmonar, polissonografia, evolução cardíaca, função motora, tamanho do fígado e do baço, excreção de GAGs urinários, função auditiva) e de qualidade de vida através dos questionários TACQOL e TAPQOL, em pacientes holandeses com Mucopolissacaridose tipo VI que receberam terapia de reposição enzimática (ERT) com galsulfase em um centro especializado. Galsulfase teve efeitos positivos nos parâmetros clínicos: diâmetro da parede cardíaca ( $p < 0,024$ ), flexões do ombro direito e esquerdo ( $P < 0,001$ ), tamanho do fígado e do baço ( $p < 0,001$ ), e excreção de GAGs urinário ( $p < 0,001$ ). O medicamento não afetou a insuficiência cardíaca ou a função auditiva. Os maiores incrementos nos escores de qualidade de vida dos pacientes (através do questionário TAPQOL) foram observados nos domínios: problemas pulmonares, sono, humor positivo, vivacidade, funcionalidade social e comunicação.

Horovitz e cols. (11) realizaram um estudo transversal no Brasil com discussão de casos com 1 a 56 meses de acompanhamento, com objetivo de avaliar o perfil de segurança para o tratamento de reposição enzimática (TRE) com galsulfase em 34 crianças com Mucopolissacaridose tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy) antes dos cinco anos de idade. Os desfechos avaliados foram crescimento, incidência de eventos adversos, envolvimento cardíaco, distúrbios visuais, distúrbios auditivos e desenvolvimento. A velocidade de crescimento anual



média em meninos foi de 5,72 cm (mediana de 4,65; IC 95%: 0,72 - 12,40 cm) e, nas meninas, 4,80 cm (mediana de 4,87; IC 95%: 1,35 - 8,50 cm). Durante a fase de acompanhamento, foram relatados 21 eventos adversos não graves. Trinta pacientes apresentaram comprometimento valvar e 11 pacientes tiveram hipertrofia ventricular esquerda. Leve turvação da córnea foi observado em nove pacientes. Em relação aos distúrbios auditivos, apenas três pacientes realizaram estudo de acompanhamento – destes, um apresentou avaliação normal e dois permaneceram inalterados em relação à linha de base. Atraso na fala foi observado em 1 paciente tratado desde o período neonatal até os 32 meses de idade.

Estudo retrospectivo realizado na Alemanha com acompanhamento de nove anos por Kampmann e cols. (12) descreveu o impacto da terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase nas funções cardíacas de 44 pacientes com Mucopolissacaridose Tipo VI (Síndrome Maroteaux-Lamy). Insuficiência valvular (principalmente aórtica e mitral) e a sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo estavam presentes em mais da metade dos pacientes na avaliação inicial. Outras manifestações cardíacas foram observadas durante o acompanhamento, tais como: taquicardia sinusal, hipertrofia do ventrículo esquerdo, remodelação concêntrica do ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar. A espessura da parede septal interventricular e a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo permaneceram acima do normal na maioria dos pacientes.

O estudo apresentado com maior amostragem, de Giugliani e cols. (13) trata-se de uma coorte de 50 pacientes com 6,8 anos de acompanhamento. O objetivo foi fornecer informações sobre os efeitos de longo prazo do tratamento com galsulfase na progressão natural da Mucopolissacaridose tipo VI em 59 pacientes (idade  $\geq 7$  anos). Entre os 59 participantes incluídos, 55 realizaram tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase e quatro eram virgens de tratamento medicamentoso. Os desfechos avaliados foram: crescimento (altura), distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), capacidade vital forçada (FVC), volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e parâmetros cardíacos. Os pacientes em TRE cresceram 20,4 cm no grupo etário de 4-7 anos e 16,8 cm no grupo de 8-12 anos de idade. Os pacientes sem TRE não cresceram no período de acompanhamento. Os pacientes em TRE com menos de 13 anos de idade demonstraram melhora de 68% na capacidade vital forçada (FVC) e de 55% no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1). Aqueles com mais de 13 anos aumentaram a FVC em 12,8% e mantiveram o FEV1. Os pacientes com níveis de GAG urinários basais  $> 200 \mu\text{g} / \text{mg}$  aumentaram a FVC em 48% no grupo etário  $< 13$  anos, e em 15% no grupo etário  $> 13$  anos. Os pacientes em TRE que completaram o teste de



caminhada de 6 minutos demonstraram um aumento médio de 65,7 metros. Os parâmetros cardíacos não tiveram alterações significativas.

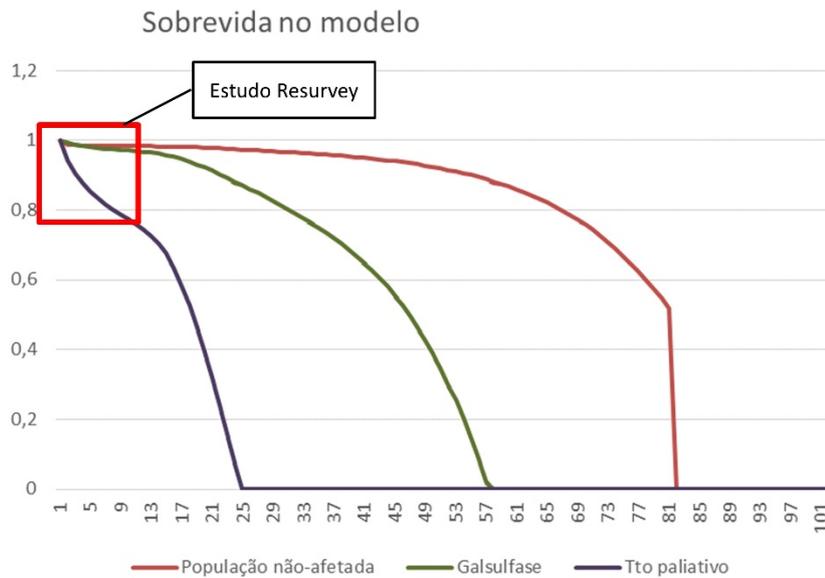
Os estudos observacionais confirmam os dados observados no único ensaio clínico encontrado na literatura, de que o impacto da galsulfase na função cardíaca dos pacientes é pouco relevante clinicamente. Outros desfechos avaliados como crescimento e qualidade de vida também não apresentaram mudanças clinicamente importantes após o uso da terapia enzimática. Por outro lado, os estudos adicionaram informação em relação a um efeito positivo da galsulfase na função pulmonar avaliada através de espirometria, com melhora de mais de 50% nos parâmetros no estudo com número amostral mais elevado. Entretanto, de acordo com avaliação da qualidade da evidência através do sistema GRADE realizado pelo próprio demandante, os estudos observacionais incluídos foram classificados com nível de evidência muito baixo, principalmente devido a imprecisão dos resultados e a falta de descrição da magnitude do efeito nas medidas de desfecho utilizadas.

#### **4.2. Avaliação Econômica**

Foi realizado estudo de custo-efetividade, a partir da adaptação de modelo utilizado no processo de incorporação de galsulfase na província canadense de Quebec. A análise comparou o uso de galsulfase com o tratamento padrão (paliativo), para pacientes com MPS VI.

Trata-se de um modelo de estados transicionais, com 5 estados de saúde, representando a população portadora de MPS VI inicialmente sem comorbidades e evoluindo para graus variáveis de acometimento multissistêmico, até o óbito. Idade, peso e gênero da população basal do modelo foram baseados nos dados do estudo ASB-03-05.

Pacientes em uso de galsulfase têm redução de 50% da probabilidade de evoluírem do estado “sem comorbidades” para os estados “com comorbidades”. Adicionalmente, o modelo pressupõe significativa redução de mortalidade com o uso da droga, conforme pode ser observado no gráfico abaixo:



Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier do estudo *Resurvey* (3)

O modelo usou dados de utilidade para os estados de saúde, derivadas de modelo submetido pelo demandante para análise/inclusão da tecnologia no Canadá. No entanto, não foi claramente descrita a forma de obtenção/mensuração desses valores de utilidade.

Múltiplas variáveis do modelo, tanto de efetividade como de custos e consumo de recursos, não se encontravam disponíveis na literatura. Para definir essas variáveis, o demandante realizou painel Delphi com especialistas brasileiros.

No resultado principal, observamos custo-efetividade incremental de mais de 2,5 milhões de reais por ano de vida ou por QALY ganho ao acrescentar o galsulfase ao tratamento padrão. Cabe salientar que esse resultado, além de muito acima do limiar de disposição-a-pagar usualmente proposto, encontra-se cercado de significativa incerteza, devido a limitações descritas na seção a seguir.

Outras características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro a seguir:



**QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

<b>PARÂMETRO</b>	<b>ESPECIFICAÇÃO</b>	<b>COMENTÁRIOS</b>
<b>1. Tipo de estudo</b>	Análise de custo-utilidade	Delineamento adequado, porém, limitado pela escassez de dados disponíveis
<b>2. Tecnologia/intervenção</b>	galsulfase	Adequado
<b>3. Comparador</b>	tratamento padrão	Adequado
<b>4. População-alvo</b>	MPS VI	Adequado
<b>5. Desfecho</b>	Custo por ano de vida ganho e custo por QALY ganho	Adequados
<b>6. Horizonte temporal adequado</b>	Sim (50 anos)	Adequado
<b>7. Duração de cada ciclo</b>	1 ano	Adequado
<b>8. Taxa de desconto</b>	5% ao ano	Adequado
<b>9. Perspectiva</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
<b>10. Modelo</b>	Estados transicionais (Markov)	Adequado
<b>11. Tipos de custos</b>	diretos	Adequado
<b>12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose</b>	1mg/kg semanalmente, ampolas de 5mg	Adequado
<b>13. Busca por evidência</b>	Revisão sistemática da literatura	Adequada, porém resultando em limitadas fontes de dados.
<b>14. Origem dos dados econômicos</b>	Tabela SUS + opinião de especialistas (painel Delphi)	Na ausência de dados mais robustos disponíveis, o uso do painel Delphi é adequado, porém grau de incerteza é alto.



<b>15. Origem dos dados de efetividade</b>	Revisão sistemática + opinião de especialistas (painel Delphi)	- Extrapolação questionável de dados de sobrevida do estudo <i>Resurvey</i> . - Na ausência de dados mais robustos disponíveis, o uso do painel Delphi é adequado, porém grau de incerteza é alto.
<b>16. Razão de custo-efetividade incremental</b>	R\$ 2.548.590,47/ano de vida e R\$ 2.516.286,14/QALY	Acima do limiar de disposição a pagar usualmente proposto. Alto grau de incerteza.
<b>17. Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística	Adequada
<b>18. Resultado das análises de sensibilidade</b>	Todas as simulações resultam em galsulfase tendo custos mais altos e maior sobrevida/utilidade. Variáveis com maior impacto foram taxa de transição dos pacientes sem comorbidades para comorbidades, e taxas de desconto.	Algumas análises de cenário importantes não foram consideradas, particularmente a ausência de redução de mortalidade com o tratamento.

#### **Limitações da análise de custo-utilidade:**

Não há evidência que suporte a estimativa do demandante, de que a progressão da doença seria reduzida pela metade em pacientes tratados com galsulfase; sendo assim, esse pressuposto importante no modelo fica cercado de significativa incerteza.

A estimativa de mortalidade dos autores fornece significativo aumento da sobrevida para os pacientes tratados com galsulfase. Esse pressuposto é extremamente questionável, particularmente considerando-se que o grupo controle no estudo *Resurvey* (3) foi composto de 14 pacientes incluídos no estudo, mas que não receberam o tratamento (possivelmente por terem doença mais avançada ou outro motivo para acreditar em ausência de benefício do tratamento). Conforme discutido na seção de efetividade, até o momento, não há evidência de redução de mortalidade com o uso da droga e, portanto, o real efeito de galsulfase na sobrevida permanece desconhecido.



O efeito desse ganho de sobrevida no modelo fica óbvio quando observamos que o tratamento traz ganho de QALY muito semelhante ao ganho de anos de vida; ou seja, o benefício observado foi devido, prioritariamente, ao ganho de sobrevida.

O uso de painel Delphi é uma alternativa aceitável para definição de variáveis indisponíveis na literatura. No entanto, cabe salientar que, no caso do modelo em análise, existe grande número de variáveis importantes que não estão disponíveis, e assim os resultados do modelo podem se tornar bastante dependentes do painel Delphi em seus resultados, tornando as medidas de custo-efetividade menos confiáveis.

Ao descrever as estimativas de utilidade para os estados de saúde, o demandante simplesmente cita que são as mesmas usadas na submissão de galsulfase para análise/incorporação no Canadá. Não há descrição da fonte dos dados, mas, aparentemente, trate-se de pressuposto dos autores ou fruto de painel Delphi. Nesses casos, cabe salientar que existe grande incerteza sobre o quanto essas medidas de utilidade representam a realidade.



### 4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Na análise de impacto orçamentário, o demandante utilizou modelo dinâmico, de estados transicionais, sendo o mesmo modelo descrito no item de análise de custo-utilidade, comparando galsulfase com o tratamento padrão para MPS VI. O consumo de recursos e serviços de saúde se baseou na estimativa de painel Delphi, previamente descrito.

A estimativa de população foi baseada em estudos de mercado conduzidos pelo próprio demandante, e análises de informações de compras da tecnologia no Diário Oficial. O resultado é uma estimativa de 183 pacientes usando a droga no primeiro ano, com acréscimo, nos anos subsequentes, de 1 caso a cada 215.000 nascidos vivos, de acordo com dados de literatura (12 a 13 novos casos por ano).

O horizonte temporal foi de 5 anos, e a perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde, usando dados de custo provenientes da tabela SUS, para procedimentos já disponíveis. Não foi realizada análise de sensibilidade.

A tabela a seguir mostra os resultados do caso-base:

<i>Ano</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>	<i>2021</i>	<i>2022</i>	<i>2023</i>
<i>Custo do tratamento padrão (R\$)</i>	94.529	70.140	34.665	14.912	6.219
<i>Custo do tratamento com galsulfase (R\$)</i>	255.886.583	246.121.798	213.418.970	168.081.142	121.393.600
<i>Impacto orçamentário (R\$)</i>	255.792.054	246.051.658	213.384.315	168.066.229	121.387.381

A redução progressiva no impacto orçamentário é devida à estimativa de mortalidade da população com e sem uso da droga, que foi também usada na análise de custo-utilidade, e deriva do estudo *Resurvey* (3). Com esse pressuposto a respeito da sobrevida, a estimativa final da população é a que aparece na tabela abaixo:



<i>Ano</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>	<i>2021</i>	<i>2022</i>	<i>2023</i>
<i>População (tratamento padrão)</i>	173	128	63	27	11
<i>População (galsulfase)</i>	183	176	153	120	87

#### **Limitações do estudo:**

A principal limitação da análise é o pressuposto de sobrevida obtido do estudo Resurvey. Como comentado com relação ao estudo de custo-utilidade, não há informação robusta o suficiente na literatura para considerar redução de mortalidade com galsulfase.

A estimativa de sobrevida resultante, usada pelos autores, parece bastante improvável, particularmente se considerarmos a rápida redução da população com tratamento padrão, passando de 183 para 11 pacientes em 5 anos. Com a estimativa dos autores, haveria quase total erradicação da MPS VI em cerca de 1 década, pela mortalidade elevada. Essa estimativa não encontra suporte na realidade da prevalência da doença.

O uso do painel Delphi como fonte de dados de consumo de recursos também não representa conduta ideal, do ponto de vista metodológico. No entanto, considerando-se a indisponibilidade de dados de literatura mais robusta, e o pequeno impacto que esses elementos tiveram no impacto orçamentário total, não parece que essas variáveis impactam de forma significativa o resultado.

Essas limitações sugerem que há grau elevado de incerteza nos resultados em torno da estimativa, tornando questionável a decisão de não realizar análises de sensibilidade. Cenários alternativos, com diferenças na população e na evolução da doença, poderiam ser considerados, e ilustrariam de forma mais clara o grau de incerteza da análise.



## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

INESSS (Quebec – Canadá): incorporação negada. Considerações realizadas sobre ausência de benefício comprovado na mortalidade, razão de custo-efetividade muito elevada, e alto custo do fármaco (14).

CADTH (Canadá): incorporado, desde que observados os seguintes pré-requisitos: redução do custo pelo fabricante, tratamento monitorizado, e documentação de obtenção de benefícios para manutenção do tratamento em cada paciente (15).

Nova Zelândia: incorporado via programa especial de fornecimento de medicamentos para doenças raras, após acordo confidencial de redução dos custos pelo fabricante, e com pré-requisito de acompanhamento do benefício por especialista na doença (16).

Austrália: incorporado via programa “Life Saving Drugs”, com pré-requisito de acompanhamento do benefício por especialista na doença (17).

NICE (Reino Unido): não foi avaliado.

SMC (Escócia): não foi avaliado.



## 6. CONSIDERAÇÕES

A síndrome de Maroteaux-Lamy é uma doença rara, caracterizada pelo depósito de mucopolissacarídeos e manifestações clínicas em intensidade variável, sendo características as deformidades ósseas, macrocefalia, baixa estatura, lábios e gengivas espessados, rigidez das articulações e infecção respiratória de repetição.

A evidência a respeito do galsulfase é limitada a um único ensaio clínico randomizado, de baixa qualidade metodológica (viés de seleção) e cujo benefício foi questionável, dado a baixa magnitude do efeito.

Com relação às análises econômicas, destaca-se a elevada razão de custo-efetividade e o alto impacto orçamentário, associados a incertezas significativas. O demandante apresentou avaliações de custo-utilidade e de impacto orçamentário, tentando contornar as limitações da escassez de dados da literatura, através do uso de painel Delphi e dados próprios. No entanto, apesar dos esforços dos autores, resta significativa incerteza a respeito dos valores encontrados, particularmente considerando a ausência de evidência concreta de redução de sobrevida com uso de galsulfase.

Os resultados principais mostram razão de custo-efetividade incremental muito elevada, superior a 2 milhões de reais por QALY ganho. Esse resultado poderia se tornar ainda mais desfavorável caso não fosse pressuposta redução de mortalidade com o tratamento. De forma análoga, a análise de impacto orçamentário provavelmente subestima a população a ser tratada e, ainda assim, estima impacto bastante elevado ao sistema de saúde – entre 120 a 250 milhões de reais por ano.

A recomendação é forte, contrária à incorporação do galsulfase para o tratamento da síndrome de Maroteaux-Lamy, frente à qualidade das evidências disponíveis.



## **7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros do plenário da CONITEC na 70ª reunião ordinária da Comissão em 29 de agosto de 2018 recomendaram, por unanimidade, a não incorporação de galsulfase para o tratamento de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. O entendimento preliminar do plenário foi que, de acordo com as evidências disponíveis, a magnitude de efeito comprovada com o tratamento é pequena, de repercussão clínica questionável e com altos custos, razões de custo-utilidade e custo-efetividade. O modelo econômico apresentado pelo demandante, ancorado principalmente em opinião de especialistas associa-se a um elevado grau de incerteza. A matéria segue para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação ao Sistema Único de Saúde.



## 8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 52 foi realizada entre os dias 11/10/2018 e 30/10/2018. Foram recebidas 2.380 contribuições, sendo 128 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.138 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

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



## 8.1. Contribuições técnico-científicas

Das 128 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 33 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

### Perfil dos participantes

**TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 52 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	123 (96%)
Pessoa jurídica	5 (4%)
Paciente	3 (2%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	13 (11%)
Profissional de saúde	96 (78%)
Interessado no tema	11 (9%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	97 (79%)
<i>Masculino</i>	26 (21%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	2 (2%)
<i>Branco</i>	64 (52%)
<i>Indígena</i>	0
<i>Pardo</i>	53 (43%)
<i>Preto</i>	4 (3%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	2 (2%)
<i>18 a 24 anos</i>	7 (6%)
<i>25 a 39 anos</i>	51 (41%)
<i>40 a 59 anos</i>	52 (42%)
<i>60 anos ou mais</i>	11 (9%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	2 (2%)
<i>Nordeste</i>	53 (41%)
<i>Sul</i>	7 (5%)
<i>Sudeste</i>	62 (48%)
<i>Centro-oeste</i>	4 (3%)

### Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 51 alusivas às evidências clínicas sobre galsulfase para MPS VI, 49 contrárias e 2 favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. No entanto, somente foram consideradas 32 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. As contribuições se basearam nos seguintes fundamentos principais:

#### Efetividade superior ao placebo



Algumas contribuições citam a melhora funcional obtida com o tratamento, como representação abaixo:

*Algumas pesquisas já demonstraram que a reposição enzimática semanal melhora a qualidade de vida desses pacientes, melhorando a mobilidade (caminhadas, deslocamentos), subidas e descidas de escadas, melhorando eficientemente a função pulmonar e de vias aéreas, o crescimento em estatura, dores articulares e até atenuando marcos faciais grosseiros característicos da doença. O sistema cardíaca é estabilizado com a reposição enzimática, ou seja, não há melhora da lesões preexistentes. Tecidos com dificuldade em receber suporte sanguíneos como cartilagem ou sistema nervoso central (barreira hematólogias-encefálica) tem menos benefícios, no entanto se o tratamento for precoce as alterações são suavizadas.*

#### Ausência de alternativa disponível

Parte das contribuições considera que o galsulfase deve receber tratamento diferenciado com relação a outros fármacos considerados para incorporação, devido à ausência de alternativa terapêutica quando os pacientes não têm acesso ao galsulfase, como representado pela contribuição que segue:

*Por se tratar de uma doença grave de caráter irreversível que compromete a qualidade de vida dos pacientes de forma global não devemos abrir mão da única opção terapêutica disponível no mercado.*

#### **Avaliação Econômica**

Houve 31 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica. No entanto, somente foram consideradas 9 contribuições, por estas apresentarem argumentação técnico-científica. As contribuições se basearam nos seguintes fundamentos principais:

#### Particularidades das doenças raras

Algumas contribuições destacaram as dificuldades inevitáveis relacionadas a condução e interpretação de estudos econômicos para doenças raras, como representado a seguir:

*(...) dada a situação de avaliação de medicamentos voltados para doenças raras no mundo, e particularmente no Brasil, faz-se necessária ampla discussão de como os resultados das avaliações econômicas devem ser interpretados, uma vez que os parâmetros que serão considerados mais relevantes para sua avaliação (eficácia, segurança e qualidade de vida), usualmente necessitam de interpretação diferenciada em relação às doenças de alta incidência.*

#### Redução do custo de complicações



Algumas contribuições destacaram que a melhora funcional com o tratamento com galsulfase poderia reduzir custos de complicações e hospitalizações, como segue:

*Os constantes internamentos e limitações nas atividades físicas do paciente não tratado impactam diretamente nos custos do acompanhamento, tratamentos paliativos, menos produtividade econômica dos pacientes, com faltas constantes em sua atividade laboral e limitação da qualidade de vida. A possibilidade do tratamento a longo prazo poderá diminuir essas complicações.*

Cabe destacar que o estudo econômico apresentado pelo demandante já levou em consideração esses custos para a obtenção do resultado principal.

#### Qualidade da análise de custo-efetividade realizada

A própria demandante submeteu contribuição, onde contesta algumas limitações citadas no relatório com relação à análise de custo-efetividade, descrevendo os pontos da metodologia que considera robustos e adequados. Ao concluir, escreve:

*De uma forma geral, a empresa entende e reconhece que existem incertezas no modelo econômico, como é de se esperar, dada a escassez de dados de utilidade e toda a dificuldade de se modelar um estudo que mimetize uma doença tão complexa quanto esta. Contudo, fez uso da melhor evidência científica disponível no intuito de atender aos requisitos mínimos necessários. Em paralelo, proveu diferentes análises de sensibilidade, como recomendado, evidenciando a robustez e, ao mesmo tempo, as incertezas da análise de forma transparente.*

#### **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram identificadas 18 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário. Destas, somente foram consideradas 10 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica que se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Redução do custo de complicações

De forma análoga ao que ocorreu nas contribuições sobre custo-efetividade, foi ponderado que a melhora funcional com o tratamento com galsulfase poderia reduzir custos de complicações e hospitalizações, como segue:

*Apesar do impacto orçamentário que está associado a incorporação das medicações, deve se (sic) levar em conta os gastos com pacientes não tratados, tendo em vista que requerem mais exames, medicações e hospitalizações, que costumam ser mais prolongadas e com maiores chances de UTI pelo drive respiratório prejudicado.*



Cabe destacar que o estudo econômico apresentado pelo demandante já levou em consideração esses custos para a obtenção do resultado principal.

#### Redução do custo de complicações

De forma análoga ao que ocorreu nas contribuições sobre custo-efetividade, foi ponderado que a melhora funcional com o tratamento com galsulfase poderia reduzir custos de complicações e hospitalizações, como segue:

*Apesar do impacto orçamentário que está associado a incorporação das medicações, deve se (sic) levar em conta os gastos com pacientes não tratados, tendo em vista que requerem mais exames, medicações e hospitalizações, que costumam ser mais prolongadas e com maiores chances de UTI pelo drive respiratório prejudicado.*

Cabe destacar que o estudo econômico apresentado pelo demandante já levou em consideração esses custos para a obtenção do resultado principal.

#### Adequação do modelo pela demandante

A demandante realiza contribuição onde cita que o modelo de análise de impacto orçamentário foi adequado para sanar críticas constantes no relatório, como segue:

*Desta forma, e atendendo às críticas mencionadas no relatório, a empresa submete uma nova versão do respectivo impacto orçamentário, considerando uma evolução de pacientes de forma mais coerente. Dada a limitação mencionada, a alternativa mais conservadora, como mencionado na apresentação pelo representante, em 29 de agosto, seria considerar o atual patamar de pacientes em tratamento (impacto descrito no Ano 1 do dossiê) e acrescer os novos pacientes entrantes no sistema, para o braço de Naglazyme®, ao longo dos próximos anos, desconsiderando potencial de óbito/mortalidade ao longo de cinco anos, tendo impactos anuais da ordem de R\$ 250-320 milhões ao ano.*

## **8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião**

### **Perfil dos participantes**



**TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 52 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	1119 (98%)
Pessoa jurídica	19 (2%)
Paciente	33 (3%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	595 (53%)
Profissional de saúde	143 (13%)
Interessado no tema	348 (31%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	781 (70%)
<i>Masculino</i>	338 (30%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	14 (1%)
<i>Branco</i>	697 (62%)
<i>Indígena</i>	2 (0%)
<i>Pardo</i>	349 (31%)
<i>Preto</i>	57 (5%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	32 (3%)
<i>18 a 24 anos</i>	178 (16%)
<i>25 a 39 anos</i>	485 (43%)
<i>40 a 59 anos</i>	349 (31%)
<i>60 anos ou mais</i>	75 (7%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	32 (3%)
<i>Nordeste</i>	650 (57%)
<i>Sul</i>	59 (5%)
<i>Sudeste</i>	375 (33%)
<i>Centro-oeste</i>	22 (2%)
Opinião sobre a recomendação preliminar	
Concordo totalmente	28 (2%)
Concordo parcialmente	7 (1%)
Discordo parcialmente	11 (1%)
Discordo totalmente	1092 (96%)

### **Experiência profissional**

Foram identificadas 82 experiências profissionais contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Fundamentalmente, basearam-se no relato de benefícios clínicos observados em pacientes que fizeram uso de galsulfase, como representado abaixo:



*Efeitos positivos, com melhora importante das vias aéreas, pois paciente fazia uso do CPAP, após tratamento com a medicação, parou o uso do CPAP, além das infecções de vias aéreas com melhora importante.*

Uma única contribuição de experiência profissional optou por concordar parcialmente com a recomendação inicial, citando a possibilidade de modelos de redução de custo e controle de uso do fármaco:

*Após leitura do relatório técnico, vejo que a tecnologia poderia ser adicionada ao SUS mediante mudanças e exigências tais como às utilizadas em países (citados) que estabelece critérios para a incorporação da tecnologia.*

### **Experiência pessoal**

Foram recebidas 206 contribuições sobre experiências pessoais com a tecnologia avaliada e contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Em síntese, relataram benefícios na qualidade de vida dos pacientes, frequentemente comparando o *status* clínico de pacientes com MPS VI, antes e após o uso de galsulfase, como pode ser observado na representação abaixo.

*desde que as pessoas portadoras de MPS IV começaram os seus tratamentos de reposição enzimática foi notória a melhora na qualidades de vida, melhorando a parte: motora, a parte respiratória, cardíaca, melhorou alta estima, inclusive deixando muitos deles acompanhamentos psicológicos, por conta de depressão.*

Houve ainda 849 contribuições discordando da recomendação, porém relatando não possuir experiência com a tecnologia. Basicamente, relataram ter conhecidos ou amigos que descreveram efeitos benéficos do tratamento, ou consideraram que o medicamento deveria ser fornecido. Representações seguem.

*Frequento centros de tratamento de MPS, conheço diversos pacientes e vejo a diferença que existe entre os pacientes que fazem o tratamento e os que não fazem.*

*Esse medicamento traz excelente benefícios para o paciente Conheço quem toma e eles vivem bem melhor após o tratamento.*

### **Nova proposta de preço**

Adicionalmente às contribuições pelo formulário de consulta pública, por meio de Ofício protocolado no Ministério da Saúde (Número Único de Processo: 25000.209895/2018-12), a empresa fabricante encaminhou à CONITEC, uma nova proposta de preço de R\$ 3.986,60 (três



mil novecentos e oitenta e seis reais e sessenta centavos), o que representa uma redução de aproximadamente 25% do preço proposto para incorporação.

### **8.3. Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, verificou-se a necessidade de inclusão de outros estudos nas análises, apresentados pelo demandante, considerando que as evidências científicas em relação às doenças raras devem ser analisadas de modo diferente quando comparadas às doenças de alta prevalência. De maneira geral priorizam-se os Ensaio Clínicos Randomizados para essas últimas; no entanto, este tipo de desenho pode ser mais difícil de ser conduzido naquelas populações, trazendo a necessidade de realizar uma busca mais abrangente em relação ao desenho dos estudos que irão compor a análise dos resultados.

Ainda, diante desta falta de dados sobre a eficácia, verificou-se a necessidade de acompanhamento destes pacientes para que os resultados do tratamento sejam monitorados e documentados.

Frente a esta discussão, o plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.



## 9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 06 (seis) dias do mês de dezembro de 2018, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase), mediante os seguintes condicionantes:

- 1 – Protocolo de uso da galsulfase estabelecido pelo Ministério da Saúde;
- 2 – atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;
- 3 – registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS;
- 4 – uso *ad experimentum* (reavaliação em 3 anos);
- 5 – laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 – fornecimento aos respectivos hospitais; e
- 7 – negociação para redução significativa de preço.

Foi assinado o registro de deliberação nº 400/2018.



## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 83, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar a galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfa) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Incorporar a galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfa) no âmbito do SUS, mediante os seguintes condicionantes:

- 1 - Protocolo de uso da galsulfase estabelecido pelo Ministério da Saúde;
- 2 - atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;
- 3 - registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS;
- 4 - uso ad experimentum (reavaliação em 3 anos);
- 5 - laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 - fornecimento aos respectivos hospitais; e
- 7 - negociação para redução significativa de preço.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 11. REFERÊNCIAS

1. Giugliani R, Herber S, Lapagesse L, de Pinto C, Baldo G. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:152-8.
2. Valayannopoulos V NH, Harmatz P TS. *Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis .* 2010;5:5–20.
3. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda CS, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Loew AM, Kakkis E SS. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-I. *J Pediatr.* 2006;148(4):533–9.
4. Harmatz P, Giugliani R, Ida IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):469–75.
5. Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human Nacetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):89–100.
6. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human Nacetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(1):51–60
7. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Long-term cardiac effects of NAGLAZYME® (galsulfase) therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):385–94.
8. But WM, Wong MY, Chow JCK, Chan WKY, Ko WT, Wu SP, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Experience in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2011;17(4):317– 24.



9. Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediak R, Braunlin E, et al. NAGLAZYME® (galsulfase) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):277–87
10. Brands MMMG, Oussoren E, Ruijter GJG, Vollebregt AAM, van den Hout HMP, Joosten KFM, et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):70–6.
11. Horovitz DDG, Magalhães TSPC, Acosta A, Ribeiro EM, Giuliani LR, Palhares DB, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):62–9.
12. Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trümpler C, Wiethoff CM, Mengel E, Arash L, et al. Mucopolysaccharidosis VI: Cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):269–76
13. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(8):1953–64.
14. NAGLAZYMEMC – Mucopolysaccharidose de type VI. [http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2018/Naglazyme\\_2018\\_02.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Naglazyme_2018_02.pdf).
15. Galsulfase (Naglazyme) - CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409816/>
16. Proposal to list galsulfase (Naglazyme) for mucopolysaccharidosis (MPS) VI. <https://www.pharmac.govt.nz/news/consultation-2016-02-03-galsulfase/>
17. Galsulfase-rch, solution concentrate for I.V. infusion, 5 mg in 5 mL, Naglazyme, July 2007. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/pbac-psd-galsulfase-rch-july07>