

Alfaelossulfase para o tratamento
da mucopolissacaridose tipo IVa
(Síndrome de Morquio A)

Agosto/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

<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	6
2.	A DOENÇA	8
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	8
3.	A TECNOLOGIA	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	11
4.1.	Evidência Clínica	11
4.2.	Avaliação Econômica	13
4.3.	Análise de Impacto Orçamentário	16
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	19
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	21
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	23



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: VIMIZIM® (Alfaelosulfase).

Indicação: MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IVa.

Demandante: BioMarin Brasil Farmacêutica.

Contexto: A síndrome de Morquio A 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 alfaelosulfase. A doença é muito rara, estima-se que no Brasil existam 183 pacientes com este diagnóstico.

Pergunta: Em portadores da síndrome de Maroteaux-Lamy, a alfaelosulfase em relação ao placebo é mais eficaz e segura?

Evidências científicas: Alfaelosulfase 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 ± 40 metros (11 a 172 metros) p valor 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, 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 ± 202 metros versus 227 ± 170 metros p = 0,014).

Avaliação econômica: Baseada em modelo de estados transicionais, obtendo parte dos dados de eficácia do estudo MOR-005, e outra parte de painel Delphi, comparando alfaelosulfase com tratamento padrão em pacientes com MPS-IVa. Perspectiva do SUS, e horizonte temporal de toda a vida. No caso-base, observou-se ganho médio de 4,62 anos de vida e 6,75 QALY, gerando razão de custo-efetividade incremental de mais de 7 milhões de reais por ano de vida ganho, e de quase 5 milhões de reais por QALY. Há importantes limitações no modelo, particularmente com respeito a qualidade metodológica do estudo que fornece os dados de eficácia, do potencial de dupla-contagem de ganho de sobrevida, e de potencial superestimativa do benefício do



tratamento na evolução da doença. Há, portanto, significativa incerteza a respeito do resultado, e não se pode descartar a possibilidade de que a verdadeira razão de custo-efetividade incremental seja ainda mais alta do que aquela calculada pelo demandante.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Modelo dinâmico, o mesmo da análise de custo-efetividade, com horizonte temporal de 5 anos. Estimativa da população vinda de estudo de mercado realizado pelo próprio demandante, associada a análises de compras no Diário Oficial, calculando 95 pacientes para tratamento no primeiro ano, e 9-12 novos casos nos anos subsequentes. Custo total determinado predominantemente pelo custo dos medicamentos. Impacto orçamentário estimado em 150 a 200 milhões de reais por ano. Limitações principais incluem o uso de dados sobre a população afetada provenientes de estudo, e, portanto, potencialmente diferentes da realidade brasileira, e uso de fontes de dados pouco robustas (estudo do próprio demandante e painel Delphi). Também é questionável a escolha por não-realização de análise de sensibilidade ou análise de cenários alternativos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: não foram encontradas tecnologias no horizonte tecnológico considerado nesta análise para o tratamento de MPS-IVa.

Experiência Internacional: Negado na Irlanda e Escócia. Aprovado na Inglaterra, Canadá e Austrália, sempre com critérios definidos de entrada e manutenção do tratamento, com suspensão do tratamento em caso de ausência de obtenção de benefício clínico por dados objetivos.

Discussão: A evidência apresentada pelo demandante da eficácia da alfaelossulfase é bastante escassa e pouco consistente, composta por apenas um ensaio clínico, patrocinado pelo fabricante, no qual a randomização não foi descrita e os grupos apresentaram uma diferença basal favorável ao grupo da intervenção semanal. Não houve ganho significativo em nenhum parâmetro de qualidade de vida e o valor clínico da magnitude de efeito no desfecho primário é questionável. Do ponto de vista da análise econômica, destaca-se a razão de custo-efetividade extremamente alta, associada a elevado grau de incerteza em torno das estimativas de custo-efetividade e de impacto orçamentário.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A MPS IV A é uma doença genética rara, decorrente de uma anormalidade na enzima Nacetilgalactosamina 6-sulfatase – GALNS responsável pela degradação dos GAGs sulfato de queratano (QS) e 6-sulfato de condroitina (CS6), resultando no acúmulo desses componentes nos lisossomos de múltiplos tecidos do corpo, principalmente nos ossos, cartilagens, válvulas cardíacas e córneas (Rede MPS Brasil - Departamento de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Mucopolissacaridose IV-A - Síndrome de Morquio A. 2011).

A gravidade da doença e a velocidade de progressão dos sintomas são muito variáveis na MPS IV A, estão associadas ao envolvimento da doença em múltiplos sistemas corporais. A doença valvular cardíaca e as complicações respiratórias que conduzem a limitações de resistência são comuns em pacientes com síndrome de Morquio A, o acúmulo de GAG nas vias aéreas superiores e amígdalas predispõe ao desenvolvimento da apneia obstrutiva do sono e obstrução das vias aéreas superiores. A função respiratória é ainda comprometida por deformidades da parede torácica e deslocamento do diafragma devido à baixa estatura, associada à hepatoesplenomegalia. A instabilidade atlantoaxial e a compressão da medula espinhal também podem resultar em fraqueza muscular respiratória (1-2).

Devido a estas mudanças, pacientes com síndrome de Morquio A podem sofrer infecções recorrentes, perda progressiva de função pulmonar e, finalmente, insuficiência respiratória. Como resultado disto, aproximadamente 2/3 dos pacientes com Morquio A vêm a falecer devido a causas respiratórias (1). Outras manifestações como comprometimento visual e auditivo, além de dor, sobrepostas aos componentes acima, impactam diretamente na redução da qualidade de vida destes pacientes (3).

Doença rara, com incidência estimada entre 0,33 e 0,5 por 100.000 nascidos vivos. Números precisos de incidência não estão disponíveis, a Sociedade de MPS estima 153 pacientes com esse diagnóstico no Brasil.

2.2. Tratamento recomendado

Não há um PCDT do Ministério da Saúde a respeito do tratamento da mucopolissacaridose do tipo IVa. O tratamento atual consiste em apoio sintomático. O único tratamento específico disponível e já aprovado pela ANVISA é o alfaelofsulfase.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Alfaelosulfase.

Nome comercial: Vimizim®.

Fabricante: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de pacientes com mucopolissacaridose IVA ou síndrome de Morquio A.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com mucopolissacaridose IVA ou síndrome de Morquio A.

Posologia e Forma de Administração: VIMIZIM™ (alfaelosulfase) é apresentado como solução concentrada para diluição injetável (1 mg por mL), fornecido como um frasco de 5 mL para infusão intravenosa, de uso único. O esquema posológico recomendado é de 2 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.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Frasco de 5 mg	R\$ 3.171,13	Não há preço aprovado pela CMED

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

Contraindicações: Hipersensibilidade grave ou com risco à vida ao princípio ativo ou a qualquer excipiente listado na composição, se a hipersensibilidade não for controlável (Bula para profissional de saúde).

Precuções: Anafilaxia e reações alérgicas graves: como ocorre com qualquer produto proteico intravenoso, reações alérgicas graves de hipersensibilidade são possíveis. Se ocorrerem essas reações, interrompa imediatamente a infusão e inicie tratamento médico adequado. Para os pacientes que tiveram reações alérgicas graves durante a infusão com Vimizim™ (alfaelosulfase), deve-se tomar cuidado ao reintroduzir o medicamento (Bula para profissional de saúde).



Eventos adversos da classe medicamentosa: A avaliação das reações adversas baseia-se na exposição de 176 pacientes com MPS IVA, com idades de 5 a 57 anos recebendo 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) semanalmente (n=58), 2 mg/kg de VIMIZIM™ (alfaelosulfase) a cada duas semanas (n=59), ou placebo (n=59) em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$) e comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). As reações incomuns têm frequência de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Reações adversas com incidência $\geq 5\%$ maior nos pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelosulfase) semanalmente do que nos pacientes tratados com placebo

MedDRA Classe de Sistemas de Órgãos	MedDRA Termo preferido	Frequência
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Tontura	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, vômito, dor orofaríngea, dor abdominal superior, dor abdominal, náusea	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo	Mialgia	Comum
	Calafrios	Muito comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Pirexia	Muito comum

Fonte: Bula para profissional de saúde (Approved-PT-VIM-BRZ-006--Prescribing Information).



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda

Data da solicitação: 30 de abril de 2018.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfaelosulfase, para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa, 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)

População	Pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo IVa (síndrome de Morquio A)
Intervenção (tecnologia)	Alfaelosulfase
Comparação	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Segurança e eficácia
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR).

Pergunta: O uso do Alfaelosulfase é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa 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 na 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 um ensaio clínico randomizado (4).

Hendriksz C et al. realizaram estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego com 24 semanas de seguimento, para investigar os efeitos de Alfaelosulfase em pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa e idade superior a 4 anos. Foram randomizados 176 indivíduos em três grupos: alfaelosulfase semanal, alfaelosulfase a cada duas semanas e placebo.



Resultados:

O desfecho primário foi a distância no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), desfechos secundários incluíram teste de subida de escada em 3 minutos (3MSCT), sulfato de queratano, ventilação máxima voluntária (MVV), capacidade vital forçada (FVC), volume expiratório forçado no 1o segundo (FEV1), medição do anticorpo anti- VIMIZIM™ (alfaelosulfase), presença de anticorpo neutralizante (NAb) e IgE, qualidade de vida medida pela *MPS Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Não foram avaliadas redução de mortalidade.

Na semana 24, o efeito médio estimado no 6MWT versus placebo foi de 22,5 m (IC 95% 4,0 a 40,9; P = 0,017) para o grupo semanal e 0,5 m (IC 95% -17,8 a 18,9; P = 0,954) para grupo semanas alternadas. O efeito médio estimado em 3MSCT foi de 1,1 degraus / min (IC 95% -2,1 a 4,4; P = 0,494) para o grupo semanal e -0.5 degraus / min (IC 95% -3,7 a 2,8; P = 0,778) para grupo semanas alternadas. A taxa de normalização do sulfato de queratano no teste de urina foi significativamente superior nos braços de intervenção (p < 0,001). Não houve diferença significativa em relação ao placebo nos testes de função pulmonar, em qualquer domínio avaliado com o questionário de qualidade de vida, na altura ou no crescimento dos pacientes.

Em relação aos eventos adversos, foram reportados no grupo semanal dois casos de pneumonia (3,4%), e um episódio (1,7%) de hipersensibilidade, dor no local da infusão, infecção respiratória baixa, otite média, urticaria, infecção viral do trato respiratório superior e vômito. No grupo de tratamento a cada duas semanas foram observados um caso (1,7%) de reação anafilática e um caso de otite média.

Limitações:

A evidência apresentada é composta por apenas um ensaio clínico, patrocinado pelo fabricante, no qual a randomização não foi descrita e os grupos apresentaram uma diferença basal favorável ao grupo da intervenção semanal (Tabela 2). Esta vantagem foi considerada com base no próprio ensaio, onde os autores afirmam a necessidade de homogeneizar a capacidade basal de caminhada para evitar o efeito de teto, ou seja, um valor máximo possível dado os limites físicos dos pacientes. Assim, aqueles com menor capacidade basal terão maior potencial de melhora. Ainda, pacientes com a forma mais agressiva da doença apresentam mortalidade precoce sendo, portanto, esperada uma menor mortalidade no grupo mais jovem.

Não houve ganho significativo em nenhum parâmetro de qualidade de vida e o valor clínico da magnitude de efeito no desfecho primário é questionável (diferença de 22,5 metros no teste de caminhada de 6 minutos). Não há um valor de corte para o teste de caminhada em



pacientes com mucopolissacaridose. O grupo de referência para validação clínica do teste de caminhada de 6 minutos é formado por adultos com pneumopatia no qual considerou-se um valor mínimo de 54 metros para ser considerada uma diferença clinicamente relevante. Os autores do ensaio escolheram para o cálculo de tamanho amostral uma diferença de 40 metros, possivelmente por terem julgado este valor como o mínimo para relevância clínica.

Tabela 2 Características basais da população estudada

Característica	Placebo	Alfaelosulfase a cada 2 semanas	Alfaelosulfase semanal
Idade em anos (desvio padrão)	15 (11,3)	15,3 (10,79)	13,1 (8,1)
Capacidade de caminhar em 6 minutos (desvio padrão)	211,9 (69,9)	205,7 (81,2)	203,9 (76,3)

4.2. Avaliação Econômica

Na avaliação econômica, o demandante comparou o uso de alfaelosulfase com o tratamento padrão para MPS IV-A, baseando-se em um modelo de custo-efetividade desenvolvido para o processo de incorporação do alfaelosulfase na Holanda (este documento não foi referenciado ou fornecido pelo demandante).

A análise se baseia em um modelo de estados transicionais (Markov), contendo 7 estados, que representam a progressão da patologia, com progressiva limitação funcional e evolução para o óbito. As características demográficas basais, incluindo peso e limitação funcional no início do tratamento, foram baseados no estudo observacional MOR-001 (3). Outras características do modelo são descritas no quadro 1.

A partir da distribuição inicial, os pacientes tinham variável probabilidade de progredir para estados dependentes de cadeira de rodas. Em caso de resposta completa, o modelo pressupõe a parada completa da progressão da doença, e, no caso de resposta parcial, ocorre redução de 70% na progressão da doença. Não-respondedores e pacientes no grupo controle apresentam a progressão normal da doença.

Em cada ciclo, o risco de morte se relacionava com o grau de limitação, com a necessidade de realização de cirurgias, e com a capacidade vital forçada (CVF), sendo que a



melhora da CVF considerada para o grupo recebendo alfaelosulfase resultou em mortalidade significativamente mais baixa no modelo para o grupo intervenção.

A qualidade de vida foi incorporada no modelo através da atribuição de escores de utilidade para cada estado de saúde, sendo que, em um mesmo estado de saúde, foi considerada utilidade mais alta para pacientes tratados com alfaelosulfase. Não foi relatada claramente a fonte dos dados de utilidade para cada estado de saúde. Considerou-se também decremento da qualidade de vida após realização de procedimentos cirúrgicos.

Os custos principais do tratamento no modelo dizem respeito à aquisição do medicamento, que é influenciado pelo peso dos pacientes, considerado inalterado enquanto o paciente se mantém em um estado de saúde, ocorrendo mudança no peso quando há transição para outro estado.

As características principais do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo.

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

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Escolha adequada, porém, a escassez de dados pode limitar a aplicabilidade.
2. Tecnologia/intervenção	alfaelosulfase	
3. Comparador	tratamento padrão	
4. População-alvo	MPS IV-A	
5. Desfecho	Custo por ano de vida ganho e custo por QALY ganho	
6. Horizonte temporal adequado	Sim (<i>lifetime</i>)	
7. Duração de cada ciclo	1 ano	
8. Taxa de desconto	5% ao ano	
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	



10. Modelo	Estados transicionais (Markov)	
11. Tipos de custos	diretos	
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	2mg/kg semanalmente, ampolas de 5mg	
13. Busca por evidência	Revisão sistemática da literatura	Limitações das evidências disponíveis, descritas na seção “evidência clínica”
14. Origem dos dados econômicos	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.
15. Origem dos dados de efetividade	Revisão sistemática + opinião de especialistas (painel Delphi)	Sem descrição clara da fonte dos dados de utilidade. Na ausência de dados mais robustos disponíveis, o uso do painel Delphi é adequado, porém grau de incerteza é alto.
16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 7.154.591,31/ano de vida e R\$ 4.890.519,97/QALY	
17. Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	
18. Resultado das análises de sensibilidade	Todas as simulações resultam em alfaelossulfase tendo custos mais altos e maior sobrevida/utilidade. Variáveis com maior impacto foram 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:

Os dados de eficácia são derivados do único estudo disponível para o contexto da MPS IVa, descrito em detalhes na seção de evidências clínicas. As limitações descritas, de potencial diferença basal entre grupos, e de insuficiente poder para avaliar diferenças de desfechos duros, trazem significativa incerteza e imprecisão para as variáveis usadas no modelo.



Quanto à mortalidade, como no modelo a sobrevida é influenciada pelo estado de saúde, a progressão mais lenta dos pacientes tratados traz significativo aumento da sobrevida. Adicionalmente, a vantagem de CVF observada com o tratamento também influencia positivamente a sobrevida, trazendo a possibilidade de dupla-contagem de benefício de sobrevida. Nos resultados do caso-base, isso resulta em um ganho médio de sobrevida de 5 anos (no caso dos resultados não-descontados, mais de 20 anos de vantagem de sobrevida). É necessário que o demandante esclareça como lidou com a questão da dupla-contagem do benefício de sobrevida.

A definição da distribuição inicial da população nos estados de saúde com base nos dados do estudo MOR-001 pode não corresponder à realidade brasileira, onde o diagnóstico das mucopolissacaridoses frequentemente é mais tardio em comparação com nações desenvolvidas. Sendo assim, uma proporção maior de pacientes se encontraria em estágios mais avançados e com menor perspectiva de obter benefício com o tratamento.

Além disso, o pressuposto de que os pacientes respondedores (que representam a maioria da população no modelo) não teria nenhuma progressão da doença, parece questionável, já que se trata de extrapolação de dados obtidos no tratamento da MPS-VI, cuja evolução clínica não é necessariamente igual à da MPS-IVa. Na opinião deste revisor, pareceria mais plausível que os respondedores teriam significativa redução da progressão, porém sem interromper totalmente a progressão da doença. Da mesma forma, o pressuposto de 70% de redução da progressão em respondedores parciais parece otimista e requer explicação mais detalhada por parte da demandante. Essas considerações colocariam em questão o tamanho do benefício em QALY obtido no caso-base, de mais de 6 QALY em média (mais de 24 QALY no resultado não-descontado).

Conclusões sobre a análise de custo-utilidade

As limitações citadas teriam o potencial de subestimar a razão de custo-efetividade incremental da tecnologia em análise. Apesar disso, mesmo na avaliação do caso-base submetida pelo demandante, observa-se razão de custo-efetividade incremental bastante elevada, mesmo considerando-se o contexto de patologia rara e de indisponibilidade de alternativas terapêuticas.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Na análise de impacto orçamentário, o demandante utilizou modelo dinâmico, de estados transicionais, já descrito no item de análise de custo-utilidade, comparando alfaelosulfase com



o tratamento padrão para MPS-IVa. 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.

Essas fontes geraram o número de 95 pacientes para propor tratamento no primeiro ano. A partir desse número, foi acrescida a incidência estimada da MPS IV-a, de 1 caso para 300.000 nascidos vivos, gerando uma estimativa de 9 a 12 novos casos por ano, nos anos subsequentes.

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.

Os resultados principais da análise de impacto orçamentário aparecem na tabela abaixo:

Ano	2019	2020	2021	2022	2023
Custo do tratamento padrão (R\$)	89.448	123.660	219.230	254.465	274.239
Custo do tratamento com alfaelosulfase (R\$)	156.578.882	171.240.796	185.090.767	198.751.296	211.868.484
Impacto orçamentário (R\$)	156.489.434	171.117.135	184.871.536	198.496.831	211.594.245

Observa-se que os gastos com medicamentos representam a quase totalidade do impacto orçamentário, já que o alto custo do fármaco gera custos totais que ficam entre 500 e 1.000 vezes maiores do que os custos do tratamento paliativo.

Limitações do estudo:

Assim como foi observado com relação ao estudo de custo-utilidade, o uso de dados de literatura para definição da distribuição inicial da população nos estados de saúde e, mais



importantemente, do peso médio dos pacientes, pode não corresponder à realidade brasileira. Como o medicamento é aplicado em doses ajustadas pelo peso, essa variação de peso pode trazer diferença significativa dos custos por paciente.

Da mesma forma, as ressalvas com relação à progressão da doença, citadas na revisão do estudo de custo-utilidade, se aplicam aqui. Ou seja, é possível que a estimativa do demandante tenha sido otimista com relação à quantidade de pacientes “menos doentes” após o início do tratamento. No entanto, no caso da análise de impacto orçamentário – ao contrário do que ocorre na análise de custo-utilidade – esse pode ser considerado um viés conservador, que tenderia a superestimar o impacto orçamentário.

Com relação à estimativa de população, o uso de um levantamento realizado pelo próprio demandante não é a situação ideal, devido ao conflito de interesse inerente à situação do fabricante, e também à indisponibilidade de dados sobre a metodologia utilizada. Ainda assim, cabe considerar que, aparentemente, que não há outra informação disponível para o cenário brasileiro no momento, o que torna aceitável o uso de dessa estimativa.

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 impactem de forma significativa o resultado.

Todas as limitações descritas sugerem que o resultado apresentado apresenta grau elevado de incerteza. Com isso, torna-se questionável a decisão do demandante, 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

A agência britânica NICE avaliou o tratamento de MPS IV-a com alfaelosulfase em 2015, considerando que o custo era excessivamente alto para recomendar para a inclusão do tratamento no rol de procedimentos liberados para uso amplo, tendo, no entanto, aprovado o uso da droga dentro de um “acordo de acesso controlado”, com as seguintes características (<https://www.nice.org.uk/guidance/hst2>):

1. Acompanhamento dos pacientes em clínicas especializadas, com execução de testes periódicos de função pulmonar, limitação funcional e qualidade de vida;
2. Interrupção do tratamento em pacientes com ausência de resposta satisfatória, conforme critérios objetivos pré-estabelecidos;
3. Revisão da disponibilidade do tratamento em 5 anos, levando em conta os resultados observados durante o tratamento desses pacientes.

No Canadá, o CADTH Canadian Drug Expert Committee recomendou o reembolso do tratamento com alfaelosulfase para MPS IV-a, desde que sejam cumpridas as seguintes condições (<https://www.cadth.ca/elosulfase-alfa-vimizim>):

1. Redução substancial do custo do medicamento;
2. Tratamento realizado sob supervisão de especialista;
3. Estabelecimento e documentação de objetivos de tratamento para cada paciente, com reavaliação periódica, e interrupção do tratamento caso os objetivos não sejam atingidos.

Na Escócia, o SMC negou o fornecimento de alfaelosulfase para MPS-IVa, por entender que a justificativa da fabricante do custo do tratamento em relação ao seu benefício não foi suficiente, e que a empresa não apresentou análise econômica suficientemente robusta (https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1606/elosulfase_alfa_vimizim_final_august_2015_for_website.pdf).

Na Austrália, o Ministério da Saúde aprovou o fornecimento da droga através do seu programa “Life Saving Drugs”, observando os seguintes requisitos para fornecimento (<http://www.health.gov.au/LSDP#elosulfase>):

1. Ausência de limitação grave e irreversível;
2. Acompanhamento em clínica especializada e documentação de melhora de pelo menos 3 de 4 critérios objetivos de função pulmonar, qualidade de vida, e função cardíaca.



Na Irlanda, o NCPE negou o fornecimento do tratamento, por considerá-lo não custo-efetivo para o contexto do país (www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-07-12-2016.pdf).



6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de MPS-IVa. Utilizaram-se os termos “mucopolysaccharidosis IV”; “MPS IVA”; “Morquio Disease” e “Morquio A Syndrome”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório.

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado nesta análise para o tratamento de MPS-IVa.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência apresentada pelo demandante da eficácia da alfaelossulfase é bastante frágil, não permitindo embasar de forma consistente e eficácia clínica desta tecnologia. O valor clínico da magnitude de efeito no desfecho primário é questionável e não houve ganho significativo em nenhum parâmetro de qualidade de vida. Em relação às análises econômicas, os resultados principais mostram razão de custo-efetividade incremental muito elevada, superior a 4 milhões de reais por QALY ganho. De forma análoga, a análise de impacto orçamentário provavelmente subestima a população a ser tratada, e ainda assim resulta em impacto estimado ao sistema de saúde muito alto.



8. 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 alfaelosulfase para o tratamento de pacientes com a MPS IV-a (síndrome de Morquio tipo A). 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.



9. REFERÊNCIAS

1. Lavery C, Hendriksz C. Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep.* 2015;15:59–66.
2. Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:32
3. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):54-61.
4. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, Lin SP, Mengel E, Scarpa M, Valayannopoulos V, Giugliani R; STRIVE Investigators, Slasor P, Lounsbury D, Dummer W. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):979-90