

Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI

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	1
2.	A DOENÇA.....	3
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	3
2.2.	Tratamento recomendado.....	3
3.	A TECNOLOGIA	4
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	6
4.1.	Evidência Clínica.....	6
4.2.	Avaliação Econômica	8
4.3.	Análise de Impacto Orçamentário	12
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	14
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	15
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	19
9.	REFERÊNCIAS	20



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 ± 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 ± 202 metros versus 227 ± 170 metros $p = 0,014$).

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 da Conitec: Os membros do plenário na 70ª reunião ordinária da Conitec em 29 de agosto de 2018 recomendaram, por unanimidade, a não incorporação de galsulfase para o tratamento de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI.



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 antihistamínicos 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: 30 de abril de 2018.

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)

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

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 um ensaio clínico randomizado (3).

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 apnéia 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



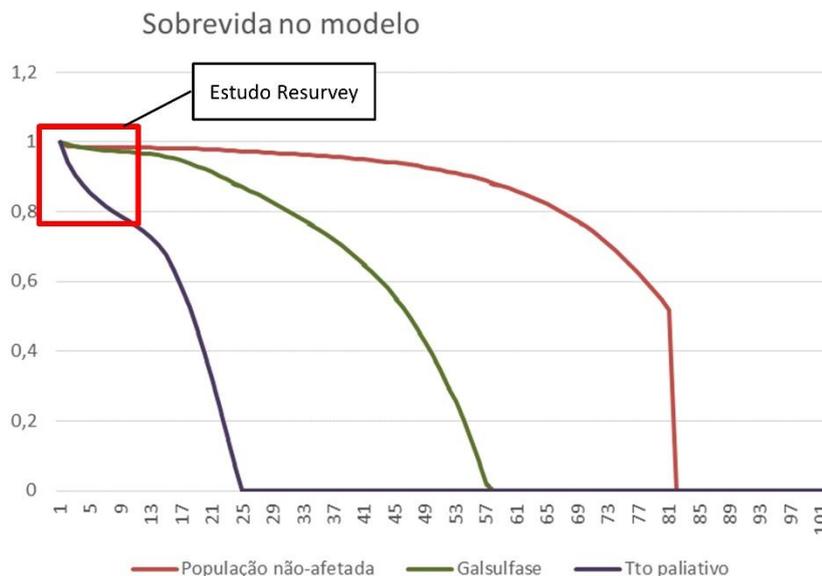
referência apresentada no próprio artigo, o ganho mínimo para ser considerado significativo seria de 54 metros.

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 sobrevida de Kaplan-Meier do estudo *Resurvey* (4)



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

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Delineamento adequado, porém limitado pela escassez de dados disponíveis
2. Tecnologia/intervenção	galsulfase	Adequado
3. Comparador	tratamento padrão	Adequado
4. População-alvo	MPS VI	Adequado
5. Desfecho	Custo por ano de vida ganho e custo por QALY ganho	Adequados
6. Horizonte temporal adequado	Sim (50 anos)	Adequado
7. Duração de cada ciclo	1 ano	Adequado
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado



9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
10. Modelo	Estados transicionais (Markov)	Adequado
11. Tipos de custos	diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	1mg/kg semanalmente, ampolas de 5mg	Adequado
13. Busca por evidência	Revisão sistemática da literatura	Adequada, porém resultando em limitadas fontes de dados.
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)	- 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.
16. Razão de custo-efetividade incremental	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.
17. Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequada
18. Resultado das análises de sensibilidade	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	Algumas análises de cenário importantes não foram consideradas, particularmente a ausência de redução de mortalidade com o tratamento.



	comorbidades, e taxas de desconto.	
--	------------------------------------	--

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* (4) 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* (4). Com esse pressuposto a respeito da sobrevivência, 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 (5).

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 (6).

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 (7).

Austrália: incorporado via programa “Life Saving Drugs”, com pré-requisito de acompanhamento do benefício por especialista na doença (8).

NICE (Reino Unido): não foi avaliado.

SMC (Escócia): não foi avaliado.



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 Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de MPS VI. Utilizaram-se os termos “mucopolysaccharidosis VI”; “mps VI” e “maroteaux-lamy syndrome”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. A tecnologia avaliada no relatório não foi considerada nessa análise.

As buscas realizadas não apontaram medicamentos em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica para a indicação. Entretanto, verificou-se que o medicamento Odiparcil (IVA-336) do laboratório Inventiva está em fase 2a de pesquisa clínica (estudo em andamento, código NCT03370653). Seus resultados são esperados para o primeiro semestre de 2019 e caso forem positivos, a empresa planeja iniciar um estudo pivotal fase 3¹. O medicamento é administrado por via oral e atua ligando-se a enzima galactosil transferase I, reduzindo a produção de glicosaminoglicanas (GAGs) e aliviando os sintomas da doença. Odiparcil recebeu designação de droga órfã para a MPS VI na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em agosto de 2017 e na *European Medicines Agency* (EMA) em agosto de 2017.

Além disso, verificou-se que o medicamento Lysosan™ (*Pentosan polysulfate sodium*) do laboratório Plexcera está em fase 1/2 de pesquisa clínica no Japão² (estudo em andamento). O medicamento é administrado por via subcutânea e atua como inibidor do ligante TNF alfa. *Pentosan polysulfate sodium* recebeu designação de droga órfã para a MPS VI no FDA em janeiro de 2015.

Por fim, também foi identificado outro medicamento que recebeu designação de droga órfã pelo FDA em março de 2011, o AAV2/8.TBG.hARSB (*adeno associated viral vector (AAV) 2/8 vector encoding human enzyme arylsulfatase B (hARSB)*), do laboratório Regenxbio. O medicamento é administrado por via intravenosa e é um modulador da enzima arilsulfatase B. Encontra-se em fase 1/2 (NCT03173521) de pesquisa clínica (em andamento).

Assim, apesar de não haver medicamentos no horizonte tecnológico próximo considerado nesta análise para o tratamento de MPS VI, há três tecnologias em fase 1 e 2 de

¹ <https://globenewswire.com/news-release/2018/01/03/1281759/0/en/Inventiva-Announces-Enrollment-of-First-Patient-into-Its-Odiparcil-Phase-IIa-Trial-iMProveS-for-MPS-VI.html>

² <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163114>



pesquisa clínica para essa doença e que receberam designação de droga órfã para a indicação na EMA e/ou FDA.

Fontes: CortellisTM da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 28/08/2018.





7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.



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 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.



9. 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. 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.
5. NAGLAZYMEMC – Mucopolysaccharidose de type VI. http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Naglazyme_2018_02.pdf.
6. Galsulfase (Naglazyme) - CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409816/>
7. Proposal to list galsulfase (Naglazyme) for mucopolysaccharidosis (MPS) VI. <https://www.pharmac.govt.nz/news/consultation-2016-02-03-galsulfase/>
8. 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>