

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

Nº 411

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

<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	9
3.	A TECNOLOGIA	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	12
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	21
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	24
8.	CONSULTA PÚBLICA	25
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	33
10.	DECISÃO	34
11.	REFERÊNCIAS	35



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 153 pacientes com este diagnóstico.

Pergunta: Em portadores da síndrome de Morquio A, 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, estudo patrocinado pelo fabricante, no qual a randomização não foi descrita e os grupos apresentaram uma diferença basal favorável ao grupo da intervenção semanal. O desfecho primário escolhido foi a distância no teste de caminhada de 6 minutos. Na 24ª semana o efeito médio 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. 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.

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 sobrevivência, 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.

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 alfaelosulfase 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.

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 alfaelosulfase para o tratamento de pacientes com 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.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 51 foi realizada entre os dias 11/10/2018 e 30/10/2018. Foram recebidas 1.331 contribuições, sendo 114 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.217 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. 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. Da mesma forma, 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\$ 2351,29 (dois mil trezentos e cinquenta e um reais e vinte e nove 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 da alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVA (MPS IVA; síndrome de Morquio A), mediante os seguintes condicionantes:

- 1 – Protocolo de uso da alfaelosulfase 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 399/2018.

Decisão: Incorporar a alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (MPS IVa; síndrome de Morquio A) no âmbito do SUS, mediante os seguintes condicionantes: 1 - Protocolo de uso da alfaelosulfase 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 82, 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 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 alfaelosulfase.



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).

Precauções: 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

Tabela extraída da 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: 25 de abril de 2018 (data do parecer).

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, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de extensão.

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) e seus estudos de extensão.



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 graus / min (IC 95% -2,1 a 4,4; P = 0,494) para o grupo semanal e -0,5 graus / 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.

Foram realizados dois estudos de extensão randomizados, controlado, duplo-cego, fase 3. Os dados demonstram uma resposta sustentada a melhoria da resistência nos pacientes ao longo de 120 semanas, ocorrendo uma maior distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e do teste de subida de escada em 3 minutos. Também ocorreu uma normalização na concentração de sulfato de queratano urinário. Em relação aos testes de função pulmonar ocorreram melhorias principalmente a partir de 72 semanas que se mantiveram até as 120 semanas.

Hughes 2017 et al., comparou os resultados clínicos e desfechos reportados pelos pacientes com Síndrome de Mórquio (mucopolissacaridose IV A) que receberam terapia de reposição com alfaelosulfase no estudo MOR-005 com pacientes que não receberam esta intervenção (estudo MorCAP). Houve um aumento significativo da distância percorrida no 6MWT para os pacientes que receberam (alfaelosulfase), e para os pacientes sem tratamento, não foi observada alteração na distância percorrida. Os pacientes que receberam tratamento no



início do estudo até a semana 120ª: 30,5 metros (10,8) para a população ITT (n=33; p=0,0064) e 34,9 Metros (11,7) para a população MPP (n=30; p=0,0042).10,8). As medidas da função pulmonar permaneceram inalteradas nos pacientes de ambos estudos (MOR-005 e MorCAP). Todos os escores dos domínios qualidade de vida melhoraram nos pacientes tratados com VIMIZIM™ (alfaelossulfase), enquanto os pacientes sem tratamento do estudo MorCAP permaneceram inalterados.

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, urticária, 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. Em relação a medida de função pulmonar, apesar dos resultados demonstrarem mudanças, não foi apresentado nenhuma medida de tamanho de efeito entre essas diferenças, dificultando a interpretação da relevância clínica dos achados.

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 alfaelosulfase 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 importante, 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. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência apresentada pelo demandante da eficácia da alfaelosulfase 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.

A análise econômica de drogas órfãs é complexa, e ainda não há consenso nas grandes agências reguladoras sobre a melhor forma de decidir sobre o fornecimento desses fármacos no sistema público de saúde. Frequentemente, a alternativa é uma negociação, onde o setor público aprova temporariamente o fornecimento do tratamento, desde que o fabricante reduza o custo, e que alguns critérios de resposta sejam atingidos.

No entanto, para o contexto brasileiro, uma dificuldade adicional a ser considerada, é a extensa judicialização do acesso a terapias de alto custo. Caso a aprovação do tratamento com alfaelosulfase para MPS-IVa seja aprovado em condições específicas, é possível que pacientes com a doença, mas que não preencham essas condições, entrem com processos judiciais para obtenção ou manutenção do fornecimento do fármaco.



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 alfaelossulfase para o tratamento de pacientes com 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.



8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 51 foi realizada entre os dias 11/10/2018 e 30/10/2018. Foram recebidas 1.331 contribuições, sendo 114 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.217 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 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 esta 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.

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.

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).



8.1. Contribuições técnico-científicas

A consulta pública nº 51 obteve 114 contribuições, predominantemente (n=109; 96%) provenientes de pessoas físicas, conforme tabela A.

TABELA A – CARACTERÍSTICA DOS PARTICIPANTES NA CONSULTA PÚBLICA Nº 51 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Tipo de Contribuição	Contribuições
Paciente	3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11
Profissional de saúde	86
Interessado no tema	9
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Instituição de ensino	1
Instituição de saúde	1
Secretaria Estadual de Saúde	1
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Grupos/associação/organização de pacientes	1

Das 114 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, a maioria (97%) discordou totalmente da recomendação inicial da CONITEC conforme tabela B.

TABELA B – RESUMO DA OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC DA CONSULTA PÚBLICA Nº 51 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Quantidade	%
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	1	1
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	0	0
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	2	2
Discordo totalmente da recomendação preliminar	111	97



Destas contribuições, 6 foram excluídas por se tratarem de duplicações. Dentre as 108 contribuições remanescentes, a maioria (n = 69, 64%) foi totalmente discordante da recomendação inicial da CONITEC sem a anexação de referências que embasassem suas percepções, apresentando majoritariamente impressões subjetivas, com argumentos relacionados à experiência positiva com a tecnologia durante a prática clínica ou pelo convívio com pacientes onde observam melhora da qualidade de vida destes com o uso do medicamento. Exemplo de contribuição com justificativa, porém sem referência:

“Discordo totalmente da recomendação preliminar. Há diversos estudos clínicos randomizados em todas as etapas de pesquisa clínica que evidenciaram benefícios marcantes da terapêutica de reposição enzimática em MPS IVA, assim como a segurança da mesma e a custo-efetividade do uso da mesma.”

Foram identificadas 11 contribuições (10%) com argumentação técnico-científica e com referências, com destaque para o fabricante, que contribuiu com vários comentários, os quais são detalhados abaixo:

1 *“Alfaelofsulfase é o único medicamento disponível”*. Este dado foi considerado no parecer, embora não possa ser, isoladamente, argumento suficiente para uma incorporação.

2 *“Início precoce do tratamento levaria a melhora clínica”*, esta afirmação carece de evidência clínica pois esta (“início precoce”) não foi a população estudada em nenhum ensaio clínico.

3 *“As doenças raras impactam a sociedade e merecem atenção da saúde pública, assim como toda condição médica que compromete a saúde dos seres humanos.”* Concordamos e consideramos que tal argumento do fabricante corrobora para uma análise criteriosa para qualquer tecnologia antes de sua incorporação, não sendo ideal desprezar o racional do custo de oportunidade.

4 *“Apenas com a intenção de aprimorar o texto com nomenclatura mais atualizada, a requerente solicita correção ou substituição do termo “mucopolissacarídeo” para glicosaminoglicano”*: optamos por deixar o original inalterado pois o termo é de mais fácil compreensão para os leitores dado que a doença é uma mucopolissacaridose.



5 "Tal afirmativa está idêntica ao relatório referente à resposta da CONITEC ao pedido de incorporação de galsulfase para o tratamento da MPS VI em relação aos dados de frequência populacional no Brasil de Morquio A. A requerente informou 153 pacientes no Brasil quando solicitou ao órgão a análise da incorporação." O texto foi modificado para 153 pacientes.

6 . "A requerente solicita gentilmente a reescrita do início da frase: Em pacientes com a síndrome de Morquio A, a alfaelosulfase em relação ao placebo é mais eficaz e segura? E não "síndrome de Maroteaux-Lamy". Alteração aceita.

7 "A requerente identificou um equívoco nesse item, já que nesse trecho refere-se ao estudo pivotal de galsulfase e não da alfaelosulfase. A requerente solicita gentilmente a correção desse trecho conforme justificativa abaixo." Resumo executivo revisado e editado de acordo com os dados apresentados no parecer.

As referências citadas durante a consulta pública não adicionaram contribuição significativa ao parecer pois configuram basicamente revisões e estudos de extensão aberta onde não foram identificadas evidências de eficácia com magnitude muito superior ou sobre novos desfechos daqueles já apresentados no parecer. Na tabela C apresentamos um resumo das referências citadas na consulta pública.

TABELA C – CLASSIFICAÇÃO DAS REFERÊNCIAS APRESENTADAS NA CONSULTA PÚBLICA Nº 51 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO

Desenho de extensão, aberto	Hendriksz 2016, Hendriksz 2016, Hendriksz 2016, Long 2017, Hughes 2017, Hendriksz 2018
Ensaio randomizado citado no parecer	Hendriksz 2014
Análise de desfechos combinados e pos hoc	Hendriksz 2014
Revisão diagnóstico e prognóstico	Tomatisu 2011, Hendriksz 2013, Peracha 2018
Estudo sobre o teste de caminhada	Guideline da ATS, Lampe 2015
Outros medicamentos	Ruch 2015, Giugliani 2016
Aberto, fase 2	Harmatz 2016

8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 1.207 contribuições sobre a experiência com a tecnologia ou opinião sobre sua incorporação, destas, 45 foram excluídas por se tratarem de duplicações. Portanto 1.128 (96%) foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC (tabela D).



TABELA D – RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 51 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Quantidade	%
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	27	2
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	3	0
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	14	1
Discordo totalmente da recomendação preliminar	1128	96
Total	1172	100

A maioria das contribuições foram provenientes de grupos de representantes dos pacientes (57%), da região Nordeste (66%), etnia branca (59%) e sexo feminino (72%) conforme tabela E.

TABELA E – RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 51 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Participantes	Contribuições	%
Representações de pacientes	662	57
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	145	12
Interessado no tema	364	31
Cor ou Etnia	Contribuições	%
Amarelo	16	1
Branco	683	59
Indígena	5	0
Pardo	393	34
Preto	56	5
Faixa etária	Quantidade	%
menor 18	34	3
18 a 24	201	17
25 a 39	500	43



40 a 59	353	31
60 ou mais	65	6
Regiões brasileiras	Contribuições	%
Norte	20	2
Nordeste	776	66
Sul	59	5
Sudeste	296	25
Centro-oeste	21	2
Sexo	Contribuições	%
Feminino	829	72
Masculino	324	28

Os principais tópicos foram em relação à eficácia da tecnologia. Basicamente, relataram ter conhecidos ou amigos que descreveram efeitos benéficos do tratamento, ou consideraram que o medicamento deveria ser fornecido. Representações seguem:

“Discordo totalmente da recomendação preliminar, Tenho amiga que precisa muito desde medicamento para viver.”

“Discordo totalmente da recomendação preliminar, Os pacientes têm tido uma melhora considerável com o remédio. Ele é caro demais e o não fornecimento pode afetar a vida desses pacientes.”

“Discordo totalmente da recomendação preliminar, O Estado tem o DEVER de prestar todo o atendimento a população”

Dentre os participantes que concordaram com a recomendação inicial, em sua maioria, o comentário faz supor um erro de interpretação, o que coloca em questão os casos em que o participante alegou ter concordado porém não fez nenhum comentário:



“Concordo totalmente com a recomendação preliminar, Pacientes diagnosticados estão morrendo por falta de tratamento se já existe porque não ser usado. Vocês estão nesta posição de saberem o que sabem é desconhecimento dados por Deus em teus estudos por não ajudar outros. Amor ao próximo mesmo que o próximo seja vc.”

“Concordo totalmente com a recomendação preliminar, Todos os pacientes em quaisquer tipos de situação devem ter o direito medicação”

“Concordo totalmente com a recomendação preliminar, Como a medicação eu melhorei muito durmo melhor ando e não sinto tantas dores com antes quando não tomava era cansada direto hoje minha vida melhor muito com a medicação.”

Dentre os participantes que concordaram com a recomendação inicial, apenas dois apresentaram um comentário compatível com sua opção:

“Concordo totalmente com a recomendação preliminar, De fato, são necessários mais estudos, especialmente da análise de desfechos duros, antes da incorporação automática da medicação para uma doença tão rara, além de sua análise de custo-efetividade também não parecer favorável. Sei que muitos pacientes relatam melhora, mas, quando analisado mais objetivamente por ferramentas validadas, nem a qualidade de vida parece se alterar significativamente com a medicação. Temo que a incorporação automática interrompa os esforços de buscar uma terapia ainda mais eficaz, custo-efetiva e que reduza a mortalidade e maximize a qualidade de vida dos doentes.”

“Concordo parcialmente da recomendação preliminar, 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.”

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\$ 2351,29 (dois mil trezentos e cinquenta e um reais e vinte e nove 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. 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 da alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVA (MPS IVA; síndrome de Morquio A), mediante os seguintes condicionantes:

- 1 – Protocolo de uso da alfaelosulfase 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 399/2018.



10.DECISÃO

PORTARIA Nº 82, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar a alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (MPS IVa; síndrome de Morquio A) 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 alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (MPS IVa; síndrome de Morquio A) no âmbito do SUS, mediante os seguintes condicionantes:

- 1 - Protocolo de uso da alfaelosulfase 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. 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