

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Alfataliglicerase para o tratamento da Doença de Gaucher

Setembro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 124

2014 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

Home Page: www.saude.gov.br/conitec - > CONITEC

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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da 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.....	5
2. ANTECEDENTES.....	7
3. A DOENÇA.....	8
4. TRATAMENTO.....	8
5. A TECNOLOGIA.....	9
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	11
7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	15
8. FINANCIAMENTO / IMPLEMENTAÇÃO.....	17
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	18
11. CONSULTA PÚBLICA.....	18
12. EVIDÊNCIAS PUBLICADAS APÓS A DATA DA CONSULTA PÚBLICA.....	31
13. DELIBERAÇÃO FINAL.....	32
14. DECISÃO.....	32
15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfataliglicerase

Indicação: Doença de Gaucher tipos 1 e 3

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE

Contexto: A Doença de Gaucher (DG) é uma doença autossômica recessiva, do grupo das doenças lisossômicas de depósito. É causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase, que auxilia no metabolismo de lipídios, e resulta no acúmulo de glicocerebrosídeos nos macrófagos, afetando órgãos e tecidos do corpo. O tipo 1 (forma não neuronopática) corresponde a 95% dos casos de DG e apresenta uma incidência de 1:10.000 a 1:20.000. O tipo 3 é a forma neuronopática crônica e afeta crianças e adolescentes; a incidência descrita é menor que 1:100.000.

Pergunta: O uso da alfataliglicerase é eficaz e seguro em pacientes com Doença de Gaucher tipos 1 e 3?

Evidências científicas: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da alfataliglicerase para tratamento da DG é baseada em um ensaio clínico randomizado, realizado em pacientes virgens de tratamento (idade > 18 anos), nos quais duas doses de alfataliglicerase foram comparadas, durante 9 meses: 30U/Kg de peso corpóreo/infusão (n=15) e 60U/Kg de peso corpóreo/infusão (n=16). Ao final do estudo, houve reduções estatisticamente significativas nos volumes esplênico e hepático nos dois grupos de tratamento, quando comparados aos valores do início do estudo. Não houve nenhum evento adverso grave nos pacientes dos dois grupos de tratamento.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A alfataliglicerase já é disponibilizada pelo SUS. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher foi publicado em outubro de 2011; na época, a alfataliglicerase ainda não era registrada no Brasil, mas para garantir que os pacientes não ficassem sem tratamento por causa da crise de abastecimento da imiglucerase, seu uso foi previsto em casos excepcionais. Dos 643 pacientes com DG tratados no SUS em 2013, 39 foram tratados com alfataliglicerase. A negociação de compra da alfataliglicerase pelo

Ministério da Saúde foi feita em dólar americano no ano de 2013 e, portanto, o preço pago em real, dependente da taxa de câmbio disponível no momento da aquisição do medicamento.

Recomendação da CONITEC: a CONITEC, em sua 24ª reunião ordinária, realizada nos dias 9 e 10 de abril de 2014, recomendou a incorporação no SUS da alfataliglicerase como Terapia de Reposição Enzimática para tratamento de pacientes adultos com os tipos 1 e 3 da Doença de Gaucher. Para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher, a CONITEC ainda fez as seguintes considerações:

- 1) para casos novos de Doença de Gaucher, a TRE de primeira escolha para o tratamento de pacientes adultos será a alfataliglicerase, e a imiglucerase deve ser recomendada para tratamento dos pacientes pediátricos;
- 2) para pacientes com Doença de Gaucher que já estão em uso da Terapia de Reposição Enzimática no SUS, a escolha entre manter ou trocar o medicamento ficará a cargo do médico de acordo com a evolução do paciente.

Consulta Pública: A consulta pública foi realizada entre o período de 25/04/2014 e 16/05/2014. Foram recebidas 19 contribuições que foram avaliadas pela CONITEC.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC presentes na 27ª reunião do plenário do dia 06/08/2014 deliberaram, por unanimidade, recomendar a alfataliglicerase como Terapia de Reposição Enzimática para tratamento de pacientes adultos com Doença de Gaucher. Para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher, a CONITEC ainda manteve as seguintes considerações:

- 1) para casos novos de Doença de Gaucher, a TRE de primeira escolha para o tratamento de pacientes adultos será a alfataliglicerase, e a imiglucerase deve ser recomendada para tratamento dos pacientes pediátricos;
- 2) para pacientes com Doença de Gaucher que já estão em uso da Terapia de Reposição Enzimática no SUS, a escolha entre manter ou trocar o medicamento ficará a cargo do médico de acordo com a evolução do paciente.

2. ANTECEDENTES

O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde solicitou à CONITEC a avaliação da incorporação do medicamento alfataliglicerase no SUS para tratamento da Doença de Gaucher (DG) tipos 1 e 3.

A alfataliglicerase é uma enzima utilizada como Terapia de Reposição Enzimática (TRE) no tratamento da Doença de Gaucher (DG).

No ano de 2009, houve uma crise de desabastecimento da imiglucerase, única TRE registrada no Brasil, naquele momento, para o tratamento da DG. A crise ocorreu devido à descontinuidade do fornecimento deste biofármaco pelo único fornecedor mundial. A solução encontrada pelo Ministério da Saúde para a manutenção do tratamento dos pacientes com DG foi a importação de outra enzima, a alfataliglicerase da empresa Protalix Biotherapeutics¹.

Em 2010, a Comissão de Incorporação de Tecnologias no Ministério da Saúde – CITEC recomendou pela não incorporação da alfataliglicerase no SUS, pois o medicamento ainda não possuía registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Em janeiro de 2011, a alfavelaglicerase, outra enzima utilizada como TRE no tratamento da DG, da empresa Shire Farmacêutica Brasil Ltda., foi registrada no Brasil pela ANVISA.

Em 25 de outubro de 2011, foi publicada a Portaria SAS/MS nº 708, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Gaucher⁴. Nesse PCDT, as três TRE (imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase), foram consideradas igualmente eficazes. Na época, como a alfataliglicerase ainda não estava registrada no Brasil, o protocolo previu sua utilização somente em casos excepcionais.

Em março de 2013, a alfataliglicerase, produzida pelos Laboratórios Pfizer, foi registrada na ANVISA². Em junho de 2013, a SCTIE assinou uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) com o laboratório público Bio-Manguinhos para transferência tecnológica e produção nacional da alfataliglicerase³. (Para maiores esclarecimentos quanto às PDPs, ver o item 11.2. deste relatório).

3. A DOENÇA

A Doença de Gaucher (DG) é uma doença autossômica recessiva, do grupo das doenças lisossômicas de depósito. É causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase, que auxilia no metabolismo de lipídios, e resulta no acúmulo de glicocerebrosídeos nos macrófagos, afetando órgãos e tecidos do corpo. Os sinais e sintomas da doença variam entre os indivíduos e de acordo com os tipos da doença^{4,5,6}.

O tipo 1 (forma não neuronopática) corresponde a 95% dos casos de DG e apresenta uma incidência de 1:10.000 a 1:20.000. Afeta crianças e adultos e a idade de início dos sintomas é muito variável. Os principais sinais e sintomas incluem hepatomegalia e esplenomegalia, com progressiva anemia, trombocitopenia e leucopenia. As manifestações ósseas, como dor e fraturas, ocorrem devido ao acúmulo de glicocerebrosídeos na medula óssea^{4,5,6}.

Os tipos 2 e 3 da DG são conhecidos como formas neuronopáticas. Além das manifestações clínicas que ocorrem na DG do tipo 1, os tipos 2 e 3 apresentam envolvimento neurológico. O tipo 2 é a forma neuronopática aguda, afeta lactentes com 4 a 5 meses de idade, apresenta rápida evolução e é associado com envolvimento neurológico grave, hepatoesplenomegalia e morte nos dois primeiros anos de vida. O tipo 3 é a forma neuronopática crônica e afeta crianças e adolescentes; a evolução do quadro neurológico é variável e a sobrevivência se dá até a segunda ou terceira década de vida. As incidências descritas são menores do que 1:100.000, para cada uma dessas formas neuronopáticas^{4,5,6}.

4. TRATAMENTO

As duas estratégias de tratamento específico, recomendadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DG⁴, publicado em 2011, incluem Terapia de Reposição Enzimática (TRE) – imiglucerase, alfavetlaglicerase e alfataliglicerase, e Inibição da Síntese de Substrato (ISS) – miglustate. No PCDT, esses medicamentos estão indicados para os tipos 1 e 3 da doença⁴.

As três enzimas recombinantes utilizadas como TRE na DG são produzidas por métodos diferentes e apresentam diferentes sequências de aminoácidos e padrão de glicosilação⁴. A imiglucerase é produzida em células ovário de hamster chinês, a alfavelaglicerase em células humanas (fibroblastos) de carcinoma e a alfataliglicerase em células de cenoura^{4,7}.

No PCDT não foram definidas linhas de tratamento. Em relação à TRE, foi considerado que as três enzimas recombinantes são igualmente eficazes e que suas doses são equivalentes. Foram recomendadas doses entre 15 e 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias, para qualquer das enzimas⁴.

De acordo com o PCDT, como a DG é uma doença rara e o tipo 1 representa 95% dos casos, ensaios clínicos sobre o tipo 3 da doença, com tamanho amostral adequado, são de difícil execução e bastante raros na literatura. Como o defeito bioquímico é o mesmo, independentemente do tipo da doença, e como não existem evidências sobre diferenças de efeito da TRE na evolução da doença entre os pacientes com tipos 1 e 3 da DG, o PCDT assumiu que qualquer uma das enzimas recombinantes poderiam ser utilizadas nos pacientes com DG tipo 3, mesmo que ensaios clínicos tenham sido porventura realizados somente em pacientes com tipo 1⁴.

No momento da publicação do PCDT, a alfataliglicerase ainda não estava registrada no Brasil e por isso foi indicada somente para uso em casos excepcionais.

5. A TECNOLOGIA

Princípio Ativo: Alfataliglicerase

A alfataliglicerase é uma forma recombinante ativa da enzima lisossomal humana, β -glucocerebrosidase, expressada em um sistema de células geneticamente modificadas da raiz da planta de cenoura⁸.

Nome comercial: Uplyso®

Fabricante: Laboratórios Pfizer Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Terapia de reposição enzimática em longo prazo em pacientes adultos (> 18 anos de idade) com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher Tipo 1. As manifestações da doença de Gaucher podem incluir uma ou mais das seguintes: esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, doença óssea⁸.

Posologia e Forma de Administração: a alfataliglicerase deve ser administrada apenas por infusão intravenosa; seu uso é restrito a hospitais ou ambulatórios especializados e, portanto, a preparação e administração devem ser feita por profissionais treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial. As doses iniciais variam de 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corpóreo, uma vez a cada duas semanas, dependendo da avaliação clínica do médico. Os ajustes na dose devem ser baseados na obtenção e manutenção dos objetivos terapêuticos de cada paciente. Estudos clínicos com alfataliglicerase avaliaram faixas de doses entre 11 unidades/kg – 73 unidades/kg a cada duas semanas⁸.

Eventos adversos: dor de cabeça ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam o medicamento. As reações que ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam o medicamento são: hipersensibilidade (reação alérgica), tontura, rubor (vermelhidão), irritação na garganta, náusea (enjoo), prurido (coceira), eritema (vermelhidão), erupção cutânea (lesão na pele), dor óssea, dor lombar, artralgia (dor nas articulações), reação relacionada à infusão, dor no local da infusão, fadiga (cansaço), edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo) e ganho de peso.

Uso em crianças: A eficácia e a segurança da alfataliglicerase ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. A alfataliglicerase foi administrada em crianças de 2 a 18 anos em estudos clínicos. Estudos realizados até o momento não demonstraram diferenças com relação à eficácia da terapia ou com os tipos e frequências dos eventos adversos em pacientes adultos⁸.

A imiglucerase está indicada para uso em crianças. De acordo com a bula de imiglucerase (CEREZYME®), o medicamento é indicado para terapia de reposição enzimática de longo prazo em pacientes pediátricos ou adultos com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher, que produz uma ou mais das seguintes condições: anemia, trombocitopenia, distúrbios ósseos, hepatomegalia e/ou esplenomegalia.

Uso na gravidez: A alfataliglicerase não deve ser utilizada por mulheres grávidas, exceto sob orientação médica. Estudos de reprodução do medicamento foram realizados em ratos e coelhos com doses de até 5 vezes a dose máxima humana em mg/m² e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, devido à administração da alfataliglicerase. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre predizem a resposta humana, recomenda-se cautela quando o medicamento for prescrito para mulheres grávidas.

Categoria de risco na gravidez: B⁸

A imiglucerase também não é indicada para uso na gravidez. De acordo com a bula de imiglucerase (CEREZYME[®]), o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, exceto sob orientação médica. Não foram realizados estudos em animais sobre reprodução com imiglucerase. Não se sabe se a imiglucerase causa dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Imiglucerase não deverá ser administrado durante a gestação, exceto quando a indicação e a necessidade são evidentes e o benefício potencial justifica substancialmente o risco. **Categoria de risco na gravidez: C⁹**

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Para avaliar as evidências científicas publicadas até o momento sobre o uso da alfataliglicerase no tratamento da DG, foram realizadas buscas nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *The Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). As estratégias de busca utilizadas, os números de estudos encontrados e selecionados em cada base de dados se encontram na tabela abaixo (tabela 1). A busca foi realizada no dia 18 de março de 2014.

Tabela 1 – Busca por estudos clínicos			
Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
<i>Medline</i> (via <i>PubMed</i>)	Taliglucerase alfa	15	2
<i>The Cochrane Library</i>	Taliglucerase	2	0
CRD	(Taliglucerase) IN DARE, NHSEED, HTA	0	0

Só foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o uso da alfataliglicerase em pacientes com DG. Não foram selecionados estudos de acompanhamento de coortes de pacientes, notícias sobre a alfataliglicerase e revisões sobre a doença.

Na base de dados *Medline* (via *Pubmed*) foram encontradas quinze referências e inicialmente três foram selecionadas: Zimran et al. 2011¹⁰, Bracoud et al. 2011¹¹ e van Dussen et al. 2013¹². Após leitura dos textos completos, o estudo de Bracoud et al. 2011¹¹ foi excluído por se tratar de uma análise de um novo método de avaliação de hepatoesplenomegalia, baseada nos dados do ECR de Zimran et al. 2011¹⁰. O estudo de van Dussen et al. 2013¹² foi uma análise exploratória do ECR de Zimran et al. 2011¹⁰ e seus dados serão apresentados.

Na base *The Cochrane Library*, os dois estudos encontrados já haviam sido selecionados na base *Medline*. Na base CRD não foi encontrado nenhum estudo.

Não foram encontrados estudos comparando a alfataliglicerase com imiglucerase ou alfavelaglicerase. A alfataliglicerase ainda não foi avaliada em pacientes pediátricos. De acordo com o sítio do *ClinicalTrials.gov* existem dois estudos em andamento avaliando o uso da alfataliglicerase em crianças, cujos resultados ainda não foram publicados.

Portanto, somente dois ECR foram selecionados. Os resultados desses estudos estão apresentados na tabela a seguir (tabela 2).

Tabela 2 – Apresentação dos resultados dos estudos selecionados			
Estudo	Desenho	Desfechos	Resultados
Zimran et al. 201110	<p>ECR, duplo cego, fase 3, comparação de doses</p> <p>População: pacientes adultos virgens de tratamento com DG (n=31) – idade: 19-74 anos</p> <p>Intervenção: Alfataliglicerase 30 U/Kg de peso corpóreo/ infusão 2x/semana (n=15) Alfataliglicerase 60 U/Kg de peso corpóreo/ infusão 2x/semana (n=16)</p> <p>Total de 20 infusões no estudo</p> <p>Análise ITT: em pacientes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento</p> <p>Duração: 9 meses</p>	<p>Redução no volume esplênico medido por RM (desfecho primário)</p> <p>Volume hepático</p> <p>Contagem de plaquetas</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>Doses de 30U: – 26,9% (IC 95%: – 31,9 a – 21,8) Doses de 60U: – 38% (IC 95%: – 43,4 a – 32,8) Diferença entre os grupos: IC 95%: 1,38 a 15,67</p> <p>Doses de 30U: – 10,5% (IC 95%: – 17 a – 4) Doses de 60U: – 11,1% (IC 95%: – 15 a – 7,4) Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos</p> <p>Melhora estatisticamente significativa somente para dose de 60U/Kg – aumento médio de 41.494 mm³ (IC 95%: 17.658 a 65.330)</p> <p>2 pacientes (1 em cada grupo) desenvolveram anticorpos IgG para a alfataliglicerase 2 pacientes (1 em cada grupo) apresentaram reações de hipersensibilidade</p>
van Dussen et al. 201312	<p>Análise exploratória em subgrupo de pacientes do estudo de Zimran et al. 201110</p> <p>População: 8 pacientes</p> <p>Duração: 36 meses</p>	<p>Mediana do aumento na fração de gordura (Fg) da medula óssea, em relação aos valores medidos antes do tratamento</p>	<p>Após 1 ano de tratamento: 0,10 (variação de 0,03 a 0,19)</p> <p>Após 2 anos: 0,095 (0 a 0,28)</p> <p>Após 3 anos: 0,135 (0,05 a 0,29)</p>
<p>Limitações dos estudos: Sem grupo comparador. A imiglicerase poderia ser usada como comparador, mas a raridade da doença pode ter dificultado essa comparação.</p> <p>Estudos financiados pela Protalix Biotherapeutics (laboratório produtor da alfataliglicerase)</p>			
<p>ECR: ensaio clínico randomizado; DG: Doença de Gaucher; ITT: intenção de tratar; RM: ressonância magnética; IC 9%: intervalo de confiança de 95%</p>			

O estudo de Zimran et al. 2011¹⁰ foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo cego (incluindo pacientes, cuidadores, investigadores e avaliadores dos desfechos) e realizado em pacientes virgens de tratamento, nos quais duas doses de alfataliglicerase foram comparadas, durante 9 meses: 30U/Kg de peso corpóreo/infusão (n=15) e 60U/Kg de peso corpóreo/infusão (n=16). Não foi incluído grupo placebo por razões éticas, relacionadas à disponibilidade de um medicamento já em comercialização. A análise de eficácia foi por intenção de tratar (ITT), realizada em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento (n=31). A análise de segurança foi realizada nos 32 pacientes que entraram no estudo. O desfecho primário foi a redução no volume esplênico, medido por ressonância magnética (RM).

No mês 9, houve reduções estatisticamente significativas no volume esplênico nos dois grupos de tratamento, em relação aos valores do início do estudo: reduções de 26,9% e 38%, respectivamente, para as doses de 30U/Kg e 60U/Kg; a diferença entre os grupos também foi estatisticamente significativa. Reduções significativas no volume hepático foram observadas nos dois grupos, no mês 9: 10,5% e 11,1% nas doses de 30U/Kg e 60U/Kg, respectivamente; não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nesse desfecho. Melhoras estatisticamente significativas na contagem plaquetária só foram observadas no grupo com doses de 60U/Kg.

Não houve nenhum evento adverso grave nos pacientes dos dois grupos de tratamento. No geral, 23 pacientes (12 no grupo com dose de 30U/kg e 11 no grupo 60U/kg) apresentaram 137 eventos adversos, de intensidade leve a moderada. Desses eventos adversos, 28 (em 8 pacientes: 3 no grupo 30U/kg e 5 no grupo 60U/Kg) foram considerados relacionados ao tratamento. Os eventos não relacionados ao tratamento mais comuns foram náusea e dor de cabeça. Dois pacientes (6%), um em cada grupo, desenvolveram anticorpos IgG contra a alfataliglicerase. Outros dois pacientes, um em cada grupo, desenvolveram reações de hipersensibilidade: um paciente apresentou reação imediata após a infusão de < 5 mL do medicamento e foi excluído da análise de eficácia por ITT (esse paciente apresentava níveis séricos elevados de IgE antes da administração do tratamento e, em análise posterior, foi identificado como sensível à imiglicerase); outro paciente saiu do estudo após apresentar reação de hipersensibilidade mediada por mastócitos.

O estudo foi financiado pelo laboratório produtor da alfataliglicerase.

No estudo de Zimran et al. 2011¹⁰, a resposta da medula óssea à terapia com alfataliglicerase nos pacientes com Gaucher, incluindo as medidas da fração de gordura da medula óssea, pela técnica *Quantitative Chemical Shift Imaging*, foi avaliada como desfecho exploratório em um subgrupo de 8 pacientes (4 em cada grupo), no início do estudo e ao final dos 9 meses. Os resultados desse desfecho não foram apresentados no estudo original, mas foram descritos no estudo de van Dussen et al. 2013¹².

O estudo de van Dussen et al. 2013¹² foi uma análise exploratória dos 8 pacientes que tiveram medidas da fração de gordura (Fg) da medula óssea, no estudo de Zimran et al. 2011¹⁰, e que aceitaram continuar em um fase de extensão de 36 meses^a. A mediana da Fg dos 8 pacientes antes de receber o tratamento era de 0,19 (variação de 0,11 a 0,35). Os pacientes tratados tiveram um aumento mediano de 0,135 (variação de 0,05 a 0,29) na Fg, em relação ao início do estudo, após 3 anos de tratamento.

O estudo de Zimran et al. 2011¹⁰ informa que os pacientes incluídos apresentam DG, mas não especifica o tipo da doença. Considerando-se que o estudo incluiu somente pacientes adultos (19 a 74 anos de idade), que o tipo 1 representa 95% dos casos da DG e que a sobrevivência dos pacientes com o tipo 3 da DG se dá até a segunda ou terceira década de vida⁵, é provável que todos ou, pelo menos, a maioria dos pacientes do estudo apresentasse o tipo 1 da doença.

7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Em 2013, 643 pacientes com DG foram tratados no SUS: 579 pacientes foram tratados com imiglucerase, 39 com alfataliglicerase e 25 com miglustate (os dados do miglustate não serão apresentados). Os números de pacientes tratados com cada enzima, o número de unidades distribuídas em 2013 e os valores unitários (de cada frasco) da imiglucerase e da alfataliglicerase estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 3).

^a De acordo com esse estudo, análises univariadas de regressão logística mostraram que para cada redução de 0,1 na Fg, o risco de ocorrência de complicações ósseas aumenta em 85%.

Ano de 2013	Nº de pacientes tratados em 2013	Nº de unidades distribuídas em 2013	Valor de cada frasco	Valor de cada frasco em Reais
Imiglucerase 400U (por frasco-ampola)	579	61.966	R\$ 1.451,96	R\$ 1.451,96
Alfataliglicerase 200U (frasco)	39	11.952	US\$ 397,00	R\$ 857,52*

* Para a conversão do dólar americano em reais, foi utilizada a média da taxa de câmbio do valor de venda do dólar dos EUA, obtida no sítio do Banco Central, no período de 01/01/2013 a 31/12/2013 (1 US\$ = R\$ 2,16)

Como a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de transferência da produção da alfataliglicerase para o Brasil foi feita em junho de 2013, e uma PDP tem um prazo de 5 anos para ser finalizada, a enzima ainda continua a ser importada do laboratório produtor. Por isso, a negociação de compra da alfataliglicerase pelo Ministério da Saúde foi feita em dólar americano no ano de 2013 e, portanto, o preço pago em real, dependente da taxa de câmbio disponível no momento da aquisição do medicamento, ficou 18% acima do preço de compra da imiglucerase. Para a estimativa do valor gasto, em reais, com a alfataliglicerase em 2013, foi utilizada a média da taxa de câmbio do dólar americano obtida nesse ano: 1 US\$ = R\$ 2,16. Para que a alfataliglicerase ficasse no mesmo valor da imiglucerase, considerando os dados mostrados na tabela acima, a taxa de conversão do dólar teria que ser 1 US\$ = R\$ 1,83.

Como o PCDT da DG (2011) considera a equivalência de doses entre as enzimas usadas na TRE, foi calculado o preço por unidade (U) de cada uma das enzimas compradas pelo Ministério da Saúde. As doses das enzimas recomendadas no PCDT variam entre 15 e 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Considerando a dose média de 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias (24 infusões anuais), e o peso médio de um paciente igual a 70Kg, anualmente cada paciente receberia 50.400 U da enzima. Portanto, cada paciente teria gasto, em média, no ano de 2013, R\$ 182.946,96 com o uso da imiglucerase e R\$ 216.095,04 com o uso da alfataliglicerase. (Tabela 4)

Tabela 4 – Estimativa do valor gasto por paciente com o uso da imiglucerase e da alfataliglicerase no SUS (taxa de conversão: 1 US\$ = R\$ 2,16), no ano de 2013			
Ano de 2013	Valor unitário em Reais	Valor de 1U em R\$	Valor de 50.400U em R\$
Imiglucerase 400U (por frasco-ampola)	R\$ 1.451,96	R\$ 3,63	R\$ 182.946,96
Alfataliglicerase 200U (frasco)	R\$ 857,52	R\$ 4,29	R\$ 216.095,04

8. FINANCIAMENTO / IMPLEMENTAÇÃO

A alfataliglicerase já está disponibilizada no SUS e atualmente 39 pacientes são tratados com essa enzima. Seu uso foi recomendado em casos excepcionais pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher do Ministério da Saúde, de 25 de outubro de 2011.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alfataliglicerase já é disponibilizada pelo SUS. Até o momento, não existem estudos publicados que comparem a alfataliglicerase com a imiglucerase, nem que avaliem a alfataliglicerase em pacientes pediátricos.

O único ensaio clínico randomizado encontrado nas bases de dados pesquisadas mostrou que a alfataliglicerase foi eficaz em reduzir os volumes esplênico e hepático e aumentar a contagem de plaquetas, em relação aos valores medidos antes do tratamento. A análise exploratória desse estudo, em 8 pacientes, mostrou que a alfataliglicerase também é eficaz em aumentar a fração de gordura da medula óssea. A alfataliglicerase não provocou nenhum evento adverso grave nos pacientes tratados.

No ano de 2013, a alfataliglicerase foi usada para tratar 39 pacientes no SUS. A negociação de compra da alfataliglicerase pelo Ministério da Saúde foi feita em dólar americano no ano de 2013 e, portanto, o preço pago em real, dependente da taxa de câmbio disponível no momento da aquisição do medicamento, ficou 18% acima do preço de compra da imiglucerase. O impacto orçamentário no SUS do uso da alfataliglicerase por pacientes

novos, até a finalização da transferência da tecnologia de produção da alfataliglicerase para o laboratório Bio-Manguinhos, no Brasil, será dependente da taxa de conversão da moeda americana para o Real. Após a conclusão da PDP, a alfataliglicerase passará a ser produzida no Brasil, com a consequente redução de seu custo.

10.RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 24ª reunião ordinária, realizada nos dias 9 e 10 de abril de 2014, recomendou a incorporação no SUS da alfataliglicerase como Terapia de Reposição Enzimática para tratamento de pacientes adultos com os tipos 1 e 3 da Doença de Gaucher. Para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher, a CONITEC ainda fez as seguintes considerações:

1) para casos novos de Doença de Gaucher, a TRE de primeira escolha para o tratamento de pacientes adultos será a alfataliglicerase, e a imiglucerase deve ser recomendada para tratamento dos pacientes pediátricos;

2) para pacientes com Doença de Gaucher que já estão em uso da Terapia de Reposição Enzimática no SUS, a escolha entre manter ou trocar o medicamento ficará a cargo do médico de acordo com a evolução do paciente.

11.CONULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 12/2014 foi realizada entre os dias 25/04/2014 e 16/05/2014. Foram recebidas 19 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 124, que tratou da demanda sobre “Alfataliglicerase para Doença de Gaucher”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 16% (n= 3) se referiram a contribuições de associações de pacientes, 16% (n= 3) de instituições de saúde/hospitais, 16% (n= 3) de sociedade médica, 16% (n= 3) foram classificadas como “Outra”, 11% (n= 2) do Ministério da

Saúde, 11% (n= 2) de profissionais de saúde, 5% (n=1) de instituição de ensino, 5% (n= 1) de empresa farmacêutica e 5% (n= 1) de secretarias estaduais de saúde.

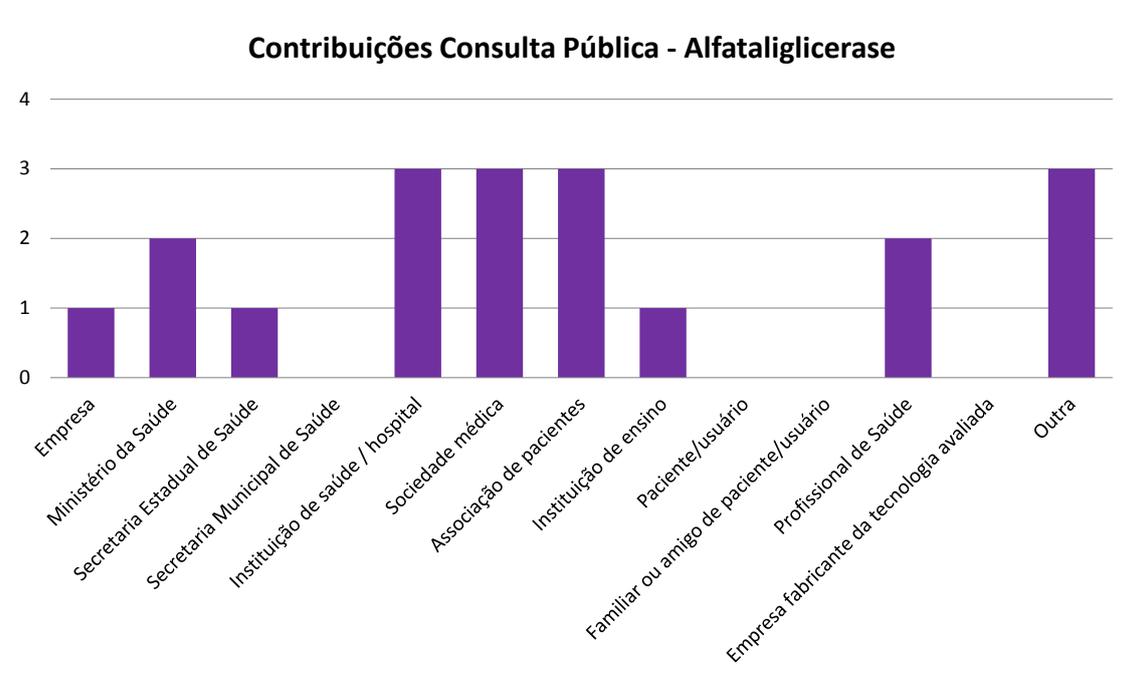


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As **19** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. Dezoito (18) das contribuições foram contra a recomendação da CONITEC de usar a alfataliglicerase como 1ª linha de tratamento para os novos casos de pacientes adultos com Doença de Gaucher; essas contribuições foram agrupadas por tema, de acordo com a similaridade de conteúdo e, por fim, foram avaliadas pela CONITEC (Quadro 1). Uma contribuição foi uma sugestão de abordagem para embasar a recomendação da CONITEC e foi descrita no Quadro 2.

Quadro 1: Contribuições contrárias à recomendação da CONITEC		
Tema	Contribuição dos participantes da consulta pública	Avaliação da CONITEC
Código de Ética Médica e escolha do tratamento pelos médicos e	<i>A imposição da CONITEC fere o Código de Ética Médica do CFM. A escolha do melhor tratamento para o paciente deve ser de</i>	A CONITEC não tem a intenção de ferir o direito de escolha do médico em relação ao tratamento de seus pacientes. O objetivo da recomendação da CONITEC

pacientes	<i>responsabilidade do médico juntamente com o paciente.</i>	em usar a alfataliglicerase como primeira linha para os novos casos de DG em adultos foi estimular o uso de um medicamento que está em processo de transferência de sua produção para o Brasil, reduzindo a dependência de importações e o risco de outra crise de desabastecimento, como ocorreu em 2009. Para maiores esclarecimentos quanto às PDPs, ler o item 11.2.
Eficácia	<p><i>A alfataliglicerase não apresenta superioridade de eficácia em relação à imiglucerase. Gostaríamos de entender por que o medicamento padrão-ouro no tratamento não está sendo considerado como a primeira escolha para os pacientes brasileiros.</i></p> <p><i>A eficácia da alfataliglicerase é baseada somente em um ensaio clínico randomizado com 31 pacientes, além do tempo curto de experiência clínica.</i></p> <p><i>Por outro lado, a eficácia da imiglucerase é baseada em dados do Gaucher Registry, que foi criado por exigência do FDA no momento da aprovação da enzima em 1994: uma análise de mais de 750 pacientes tratados com imiglucerase e acompanhados por 10 anos. Além disso, a imiglucerase é amplamente utilizada no Brasil há 20 anos e mostra-se bastante eficaz e segura.</i></p>	<p>Embora o tempo de experiência clínica com a alfataliglicerase seja menor do que com a imiglucerase, os estudos disponíveis até o momento mostraram que ambas as enzimas são eficazes no controle da DG. Além disso, a alfataliglicerase está em processo de transferência de tecnologia para o Brasil, o que garantirá o acesso dos pacientes brasileiros a esse medicamento.</p> <p>Os novos estudos publicados com a alfataliglicerase confirmam sua eficácia. A bula americana da alfataliglicerase, disponível no sítio da agência americana de medicamentos (U.S. Food and Drug Administration – FDA) e atualizada em agosto de 2014¹³, já incluiu a indicação para tratamento de pacientes pediátricos com DG tipo 1.</p> <p>O estudo de Pastores GM et al.¹⁴, publicado em junho de 2014, mostrou que pacientes adultos e pediátricos (≥ 2 anos) com DG, tratados previamente com imiglucerase, e que trocaram o tratamento para alfataliglicerase se mantiveram estáveis, de acordo com os parâmetros da doença (volumes do baço e do fígado, concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas e níveis de biomarcadores), durante 9 meses de tratamento. Todos os eventos adversos relacionados ao tratamento foram de intensidade leve a moderada e de natureza transitória.</p>
Segurança	<i>A alfataliglicerase não apresenta superioridade quando comparada à imiglucerase, em relação à segurança.</i>	A bula americana da alfataliglicerase (FDA) ¹³ relata que as reações relacionadas à infusão foram, em sua maioria, leves e não necessitaram de tratamento de intervenção. Além disso,

	<p><i>Para a alfataliglicerase, reações à infusão, incluindo reações alérgicas, foram descritas em 44-46% dos pacientes tratados nos estudos clínicos. Quando se compara com o perfil de segurança da Imiglucerase, isso representa um número de 3 a 4 vezes maior em termos de reações à infusão. A bula da alfataliglicerase aprovada pelo FDA informa também que reações anafiláticas aconteceram com alguns pacientes. Dados agregados de 1994 a 2005 em mais de 4.500 pacientes de vários países, de várias faixas etárias, de vários grupos étnicos – aproximadamente aproximadamente 13.8% dos pacientes tratados com imiglucerase apresentaram eventos adversos que foram julgados serem relacionados à administração do medicamento. A maioria destes eventos foi de ordem geral ou relacionada ao local da infusão.</i></p>	<p>essa mesma bula ressalta que como os ensaios clínicos são conduzidos em condições amplamente diversas, as taxas de eventos adversos observados em ensaios clínicos com um medicamento não podem ser comparadas com as taxas obtidas em ensaios com outros medicamentos, e podem não refletir as taxas observadas na prática.</p> <p>Da mesma forma, a bula americana de imiglucerase (FDA)¹⁵ relata que as taxas de incidência de eventos adversos não podem ser calculadas a partir de relatos espontâneos provenientes de uma base de dados pós-comercialização (fonte dos dados de segurança da imiglucerase). Os agentes biológicos podem induzir vários tipos de resposta imunológica e também reações de hipersensibilidade¹⁶. Por isso, a administração desses medicamentos deve ser realizada com cautela. A bula da imiglucerase também relata a ocorrência de reações anafiláticas em alguns pacientes.</p> <p>A agência europeia que avalia medicamentos (EMA – <i>European Medicines Agency</i>) concluiu em sua avaliação que o perfil de segurança da alfataliglicerase é semelhante ao perfil de segurança das demais terapias de reposição enzimática¹⁷.</p> <p>Os questionamentos sobre a segurança foram enviados ao Laboratório Bio-Manguinhos. O resumo da apresentação de Bio-Manguinhos, com os esclarecimentos sobre a segurança da alfataliglicerase, encontra-se no item 11.1.</p>
<p>Segurança - imugenidade</p>	<p><i>A alfataliglicerase não apresenta superioridade quando comparada à imiglucerase, em relação à imunogenicidade.</i></p> <p><i>Dados de imunogenicidade publicados no estudo piloto da alfataliglicerase precisaram ser revistos e foram modificados durante o processo de registro pelo FDA. Os dados corretos informam que houve</i></p>	<p>A bula americana da alfataliglicerase (FDA)¹³ descreve que os resultados de testes de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio e podem ser influenciados por vários fatores, como a metodologia do teste, a manipulação da amostra, o tempo de coleta da amostra, os medicamentos usados concomitantemente e as comorbidades. Por essas razões, a comparação da</p>

	<p><i>formação de IgG em 53% dos casos novos (17/32) – esses dados estão descritos na bula americana da alfataliglicerase publicada no sítio do FDA.</i></p> <p><i>Com a imiglucerase, aproximadamente 15% dos pacientes tratados e testados desenvolveram anticorpos IgG durante o primeiro ano de terapia.</i></p>	<p>incidência de anticorpos contra alfataliglicerase com a incidência de anticorpos a outros medicamentos pode ser enganosa.</p> <p>Os questionamentos sobre a segurança foram enviados ao Laboratório Bio-Manguinhos. O resumo da apresentação de Bio-Manguinhos, com os esclarecimentos sobre a segurança da alfataliglicerase, encontra-se no item 11.1.</p>
<p>Segurança durante a gravidez</p>	<p><i>A Alfataliglicerase não tem qualquer registro publicado sobre segurança em pacientes grávidas até o momento.</i></p> <p><i>A imiglucerase apresenta perfil seguro e amplo uso em mulheres em idade fértil, pelo longo período (mais de 20 anos) de observação pós-registro desta enzima. A experiência limitada com base no resultado de 150 gravidezes sugere que a utilização de imiglucerase é benéfica no controle da DG durante a gravidez. Bula aprovada na Europa (EMA) orienta que mulheres sem tratamento prévio devem ser aconselhadas para que considerem o início da terapia antes da concepção para alcançarem uma saúde ótima. Para mulheres que recebem tratamento com imiglucerase, deve-se considerar sua continuação durante a gravidez. Após revisão de 928 gestações em pacientes com doença de Gaucher (130 tratadas com imiglucerase / 798 não tratadas), um grupo de especialistas internacionais publicou estudo em que recomenda o início de terapia com Imiglucerase em gestantes que tiveram o diagnóstico de DG na gravidez e são sintomáticas. A manutenção de Imiglucerase durante a gravidez é recomendada para as pacientes com evidência de deterioração da condição do osso, se houver trombocitopenia com tendência a sangramento, e alguma história de complicação hemorrágica</i></p>	<p>As bulas brasileira⁹ e americana¹⁵ da imiglucerase não recomendam sua administração durante a gravidez, exceto nos casos em que o médico julgue necessário e que os benefícios justifiquem os riscos potenciais. Da mesma forma, a bula da alfataliglicerase⁸ recomenda que seu uso só seja feito em mulheres grávidas sob supervisão médica. Portanto, a escolha sobre o tratamento das pacientes grávidas deve ser de responsabilidade do médico juntamente com o paciente, após avaliação dos benefícios e riscos potenciais.</p>

	<p><i>durante uma gravidez anterior. (Granovsky-Grisaru S, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 156(1):3-8).</i></p>	
Custo	<p><i>A unidade da enzima Imiglicerase é comercializada no Brasil com preço 18% inferior à da Alfataliglicerase. O maior custo deveria no mínimo ser justificado por superioridade de eficácia ou segurança.</i></p>	<p>A alfataliglicerase está em processo de transferência de sua produção para o Brasil. A transferência completa da produção de um medicamento para o País, através da PDP, ocorre num prazo de 5 anos. Como a PDP da alfataliglicerase foi assinada em 2013, a enzima ainda não está sendo produzida no Brasil e continua a ser importada do laboratório produtor, por isso seu preço pode sofrer variações. Após a conclusão da transferência da tecnologia, a alfataliglicerase passará a ser produzida no País, com conseqüente redução de seu custo. Para maiores esclarecimentos quanto às PDPs, ver o item 11.2.</p>
Indicação	<p><i>Indicação da alfataliglicerase é somente para tipo 1 da DG, o uso para tipo 3 seria off-label.</i></p>	<p>Nenhuma terapia de reposição enzimática, até o momento, demonstrou melhora ou estabilização da doença no sistema nervoso central em pacientes com DG neuronopática. Embora a imiglicerase não atravesse a barreira hemato-encefálica, a enzima já foi estudada em pacientes com DG tipo 3; os estudos não mostraram melhora nos sintomas neurológicos. Portanto, o uso da imiglicerase é recomendado para o tratamento das manifestações sistêmicas, não neurológicas, da DG tipo 3^{18,19}.</p> <p>De acordo com a bula americana da imiglicerase (FDA)¹⁵, sua indicação é somente para o tipo 1 da DG. Na bula europeia²⁰, a imiglicerase está indicada para pacientes DG tipo 1 ou tipo 3 que apresentam manifestações não neurológicas clinicamente significativas da doença. A bula brasileira⁹ não especifica o tipo de DG, mas indica a imiglicerase para as manifestações sistêmicas (não neurológicas) da DG. Portanto, a indicação de imiglicerase referente ao tipo 3 da DG são somente para as manifestações não neurológicas.</p>

<p>Aprovação pela agência americana FDA (U.S. Food and Drug Administration)</p>	<p><i>A alfataliglicerase ainda não está reconhecida pelo FDA.</i></p>	<p>A alfataliglicerase foi aprovada pela agência americana FDA no ano de 2012, sob o nome comercial Elelyso® da empresa Pfizer, para uso em adultos com DGF tipo 1. A bula atualizada em agosto deste ano já incluiu o uso do medicamento para tratamento de pacientes pediátricos¹³.</p>
<p>Experiência clínica</p>	<p><i>Por ocasião da descontinuação da imiglicerase, o nosso serviço iniciou a infusão de alfataliglicerase em todos os pacientes acima de 18 anos, um total de 8 pacientes, dos quais 2 apresentaram reação adversa, 3 piora da infiltração óssea, 1 apresentou queda significativa no número de plaquetas e 1 mal estar após as infusões que provocou o abandono do tratamento, permanecendo apenas 1 com alfataliglicerase - a experiência não teve sucesso em nosso serviço. Tenho cinco pacientes portadores da Doença de Gaucher Tipo 1 em uso há vários anos de Imiglicerase. Nenhum apresentou qualquer efeito colateral, todos assintomáticos e em remissão hematológica e radiológica. No momento não tenho interesse em substituir sua medicação.</i></p>	<p>A imiglicerase ainda continuará a ser fornecida no SUS, de forma que os pacientes que não tiverem bons resultados com a alfataliglicerase poderão usar a imiglicerase. Conforme a recomendação da CONITEC, para os pacientes que já estão em tratamento com TRE, a decisão entre manter ou trocar o medicamento ficará a cargo do médico.</p>
<p>Infusões</p>	<p><i>A alfataliglicerase é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados. A imiglicerase apresenta larga experiência global de uso em infusões domiciliares. O próprio PCDT para a Doença de Gaucher (out/2011) orienta que após seis meses de TRE em centros de referência ou local especializado, as infusões podem ser transferidas para locais mais próximos do domicílio do paciente. Esta questão é de extrema importância para a adesão ao tratamento. Com Imiglicerase isso é possível e já ocorre amplamente no Brasil, no entanto, com a Alfataliglicerase, o mesmo parece não ser viável.</i></p>	<p>No momento em que o PCDT para a DG (2011)⁴ foi elaborado, a alfataliglicerase ainda não tinha registro na ANVISA e, por precaução, decidiu-se restringir suas infusões aos centros de referência. As instruções para administração das duas enzimas, imiglicerase e alfataliglicerase, são semelhantes, ambas são de administração intravenosa e requerem técnicas assépticas para sua preparação e administração e ambas possuem o risco de provocar reações de hipersensibilidade^{8,9}. Portanto, a viabilidade de administração das duas enzimas é a mesma, desde que feita por recomendação médica em pacientes que já são tratados e acompanhados por um período adequado de tempo e que toleram as infusões. Conforme a própria bula da</p>

		<p>imiglycerase⁹, a infusão em casa pode ser considerada para os pacientes que toleraram bem as infusões por vários meses. A decisão de transferir o paciente para infusão em casa deve ser feita após avaliação e recomendação médica. A infusão de CEREZYME pelo paciente ou profissional de saúde em casa requer treinamento por um profissional de cuidados de saúde em um ambiente com instalações clínicas apropriadas.</p>
--	--	--

<p>Quadro 2: Sugestão de abordagem para embasar recomendação da CONITEC</p>
<p>Contribuição de participante da consulta pública</p>
<p><i>A diferença no custo do tratamento se deve ao fato do medicamento Alfataliglicerase ser oriundo de um processo de transferência de tecnologia de uma plataforma inovadora para a produção desta enzima, bem como futuramente de outras proteínas de grande importância para o SUS. Este investimento, através da construção no estado do Ceará, de uma planta industrial de Bio-Manguinhos/Fiocruz, vem de encontro com o papel estratégico de Bio-Manguinhos no Complexo Industrial da Saúde, como também com a Política de PDP para a Alfataliglicerase, assinada com a SCTIE em julho de 2013. Este é um projeto estratégico do Ministério da Saúde que visa atingir a autossuficiência na produção de insumos para Doença de Gaucher e outras doenças raras, reduzindo a vulnerabilidade quanto a um possível desabastecimento, como foi no ano de 2009. Além disso, a magnitude desta iniciativa mexe não somente com o produto na ponta, mas sim com toda a cadeia produtiva do setor farmacêutico, gerando diretamente e indiretamente a formação de novos postos de trabalho, capacitação tecnológica de mão de obra especializada, estímulo à economia local, geração de impostos em todas as esferas e contribui para reduzir o déficit da balança comercial brasileira para produtos em saúde. Desta forma, os benefícios vão muito além de uma diferença entre o preço final do produto, pois não se trata apenas de uma simples importação direta onde todo o recurso é remetido para fora do país, mas sim de um projeto de desenvolvimento nacional no campo da saúde.</i></p>

11.1 Resumo da Apresentação feita por Bio-Manguinhos com esclarecimentos a respeito da segurança da Alfataliglicerase:

Na consulta pública nº 12/2014, a segurança da alfataliglicerase foi questionada e foram apresentados dados diferentes daqueles disponíveis no estudo de Zimran et al. 2011¹⁰ e na bula brasileira do medicamento. Com vistas a esclarecer esses pontos, a Secretaria-Executiva da CONITEC enviou questionamentos ao laboratório Bio-Manguinhos sobre a

segurança da alfataliglicerase. Na 27ª reunião da CONITEC, que ocorreu nos dias 06 e 07 de agosto, representantes do laboratório Bio-Manguinhos apresentaram esses esclarecimentos. Abaixo serão transcritos os principais pontos apresentados por Bio-Manguinhos.

a) Dados de segurança:

[...] Dados submetidos para FDA e ANVISA consistem no mesmo conjunto de dados de eficácia e segurança, demonstrados em vários estudos clínicos, incluindo o publicado por Zimran et al. Tanto o FDA como a ANVISA ao analisarem estes dados, utilizaram uma abordagem regulatória específica:

i. A bula do FDA incluiu na seção de Reações Adversas todos os eventos (tanto as reações como os eventos adversos), que ocorreram dentro de 24 horas a partir da infusão, independente da sua causalidade [...]. Esta forma de apresentação de dados adota uma abordagem mais ampla para eventos adversos, e esta é a base para as diferenças existentes em relação às descrições dos eventos adversos.

[...] Enquanto as informações de segurança da bula de alfataliglicerase são baseadas nos resultados de estudos clínicos controlados, as informações de segurança da bula de imiglucerase são baseadas principalmente em dados pós-comercialização, [...] que usam como fonte de dados de segurança os relatos espontâneos de eventos adversos registrados no sistema ICGG. Este "Gaucher Registry" é manejado pela própria empresa farmacêutica (vide abaixo).

"Incidence rates cannot be calculated from the spontaneously reported adverse events in the post-marketing database[...]"

b) Reações adversas relacionadas à infusão do medicamento:

[...] na bula do FDA diz "reações infusionais (incluindo reações alérgicas), definidas como reações que ocorreram dentro de 24 horas do início da infusão, foram as mais comumente observadas (44-46%) nos pacientes que foram tratados com alfataliglicerase nos estudos clínicos".

[...]

Embora tenha sido submetido o mesmo conjunto de dados como parte do processo de aprovação de ambas as agências regulatórias, o FDA incluiu em sua seção de segurança o termo Reações Infusionais definido como todos os eventos (tanto as reações como os eventos adversos) que aconteceram em até 24h após a infusão, independente da sua relação de causalidade. Além disso, o FDA decidiu incluir os dados de apenas 60 pacientes provenientes de duas populações de estudos clínicos principais [...], enquanto que a ANVISA incluiu dados adicionais de um estudo de acesso expandido [...] Cabe a cada agência regulatória a decisão de quais dados devem ser incluídos na bula de cada produto como fonte de informação.

c) Em relação à imunogenicidade:

A avaliação da imunogenicidade foi parte integrante do programa de desenvolvimento clínico de alfataliglicerase. Anticorpo IgG anti-alfataliglicerase foi aferido em todos os ensaios clínicos. A avaliação da resposta de anticorpos para alfataliglicerase foi feita através de titulação, na qual, após triagem e testes de confirmação, as amostras positivas foram ainda avaliadas quanto à quantidade relativa de anticorpos (título) e atividade neutralizante.

Como acontece com qualquer produto contendo proteína, pacientes com Doença de Gaucher podem produzir ADAs (Anticorpos Anti Droga).

[...] na publicação de Zimran, a descrição dos resultados dos anticorpos sofreu alteração após o processo de revisão de agências regulatórias, como consequência da existência de diferentes metodologias utilizadas para determinar os pacientes positivos para anticorpos anti alfataliglicerase, adotadas por cada órgão regulador. No artigo de Zimran, os dados representam os pacientes que foram considerados consistentemente positivos no estudo Pivotal durante os primeiros 9 meses de tratamento. O FDA considerou resultado positivo quando os pacientes tiveram pelo menos um resultado positivo para o teste de qualquer amostra, independentemente do tempo, titulação, atividade neutralizante, natureza do resultado, se é evento persistente, transitório ou de uma única vez, ou qualquer outro fator.

Ele simplesmente reflete um único resultado positivo do ensaio para qualquer paciente.

[...]

O FDA optou por considerar como resultado positivo todos os pacientes que apresentaram pelo menos uma amostra com resultado positivo; já a ANVISA optou por incluir em sua bula apenas os dados referentes à positividade de anticorpos neutralizantes em ensaio in vitro.

[...] desconhece-se se a presença de ADA para alfataliglicerase está associada com um maior risco de reações infusionais. [...]

Os resultados dos ensaios de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade de cada ensaio e podem ser influenciados por vários fatores. Por estas razões, não é recomendável a comparação da incidência de anticorpos para Uplyso com a incidência de anticorpos para outros produtos, conforme referido pelo FDA na bula aprovada do produto [...].

O efeito de anticorpos anti alfataliglicerase sobre segurança e eficácia clínica em pacientes tratados com alfataliglicerase foi avaliado de forma intensiva. Não foi demonstrada associação entre a presença de anticorpos anti alfataliglicerase e eventos adversos. Além disso, não foi observada nenhuma associação entre os resultados de eficácia e nível de anticorpos anti alfataliglicerase [...]

O mesmo vale para as demais terapias de reposição enzimática, já que o desenvolvimento de anticorpos após o tratamento também é descrito com Cerezyme® e VPRIV® (Cerezyme® RCM e VPRIV® RCM). As três empresas usaram diferentes ensaios com diferentes sensibilidades, especificidades e valores de cut off; portanto a comparação destes dados não é possível, vide parecer emitido pelo EMA para taliglucerase alfa em Julho de 2012:

“Following the receipt of the responses the CHMP considered that the frequency of antibody development is not different from that mentioned for imiglucerase. The antibody formation for velaglucerase appears to be somewhat lower, however due to different analyzing methods this information should be interpreted with caution. For taliglucerase alfa, the

presence of a positive antibody status appeared to have no effect on efficacy or safety outcomes. Results published for velaglucerase and imiglucerase lead to the same conclusion.”

Portanto, os eventos adversos apresentados nas bulas de alfataliglicerase e de imiglucerase não podem ser comparados entre si. Além de provirem de fontes diferentes (ensaios clínicos controlados e relatos espontâneos de uma base de dados pós-comercialização), suas definições não são comparáveis.

11.2 Esclarecimentos quanto às Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)

De acordo com a Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012²¹, do Ministério da Saúde, que define as diretrizes e os critérios para estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP):

“Art. 2º As PDP são parcerias realizadas entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) a longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado [...]

Art. 3º São objetivos das PDP:

I - racionalização do poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à diminuição nos custos de aquisição do SUS e à viabilização da produção no País de produtos inovadores de alta essencialidade para a saúde, tendo como foco a melhoria do acesso da população a insumos estratégicos;

II - fomento ao desenvolvimento tecnológico conjunto e ao intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito dos produtores públicos e privados nacionais, tornando-os competitivos e capacitados a enfrentar a

concorrência global em bases permanentes num contexto de incessante mudança tecnológica;

III - foco na fabricação local de produtos estratégicos para o SUS e de produtos de alto custo e/ou de grande impacto sanitário e social, aliando o pleno abastecimento e diminuição da vulnerabilidade do SUS com a ampliação da riqueza do País; e

IV - negociação de reduções significativas e progressivas de preços na medida em que a tecnologia é transferida e desenvolvida, conforme seja considerada estratégica para o SUS.

Art. 4º

[...]

III - quanto ao processo das PDP:

[...]

d) o prazo de vigência das PDP não excederá 5 (cinco) anos [...] § 2º O preço estabelecido para a aquisição de produtos nas PDP sofrerá variação, nos períodos e na forma da legislação pertinente, de forma a levar em conta a flutuação relevante para mais ou para menos nos preços nacionais e internacionais das tecnologias ou produtos dos objetos pertinentes, considerando-se economias e sistemas de saúde similares aos do Brasil”.

Portanto, o processo de transferência de tecnologias ocorre durante um prazo de 5 anos. Durante a vigência da PDP, as entidades privadas ainda continuam responsáveis pela produção do princípio ativo, concomitantemente à transferência da tecnologia ao laboratório público. Por isso, os preços de aquisição dos produtos na PDP sofrem variações. Entretanto, após o prazo para transferência de tecnologia, o laboratório público passa a produzir a tecnologia, reduzindo os custos para o País. Além de fomentar o desenvolvimento tecnológico, estimular a inovação e aumentar a riqueza nacional, as PDPs diminuem a vulnerabilidade do País em relação à importação, reduzindo o risco, por exemplo, de que os pacientes fiquem sem tratamento no caso de uma crise de desabastecimento, como a que ocorreu com a imiglucerase em 2009.

12. EVIDÊNCIAS PUBLICADAS APÓS A DATA DA CONSULTA PÚBLICA

Uma nova busca na literatura científica foi realizada no dia 04 de setembro de 2014, utilizando a mesma estratégia de busca presente na Tabela 1 (Busca por estudos clínicos) deste relatório. Nas bases de dados *The Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) não foram encontrados novos estudos. Na base *Medline* (via *Pubmed*) foi encontrado um novo estudo (Pastores GM et al. 2014¹⁴) e seus resultados serão descritos a seguir.

O estudo de Pastores GM et al. 2014¹⁴ foi um ensaio clínico de fase III, aberto, que avaliou a segurança e a eficácia da troca para a terapia com alfataliglicerase em pacientes adultos e pediátricos (≥ 2 anos de idade) com Doença de Gaucher que estavam em tratamento com imiglicerase por pelo menos 2 anos. Os pacientes elegíveis para o estudo deveriam estar com a doença estabilizada e deveriam estar em um regime de dose estável de manutenção com imiglicerase por pelo menos 6 meses. Os pacientes elegíveis foram observados durante 12 semanas para avaliar o status da doença. A estabilidade da doença nesses pacientes foi avaliada através de dados históricos do tratamento com imiglicerase. Após as 12 semanas de avaliação da doença, a terapia com imiglicerase foi interrompida e os pacientes passaram a receber alfataliglicerase (uma administração a cada duas semanas) e foram acompanhados por 9 meses. Ao todo 31 pacientes foram tratados com alfataliglicerase: 26 adultos (idade variando de 18 a 66 anos) e 5 pacientes pediátricos (6 a 16 anos). Os valores hematológicos e os volumes médios dos órgãos permaneceram estáveis em adultos e crianças, em 9 meses de tratamento, após a troca para a alfataliglicerase. Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram de intensidade leve a moderada. Durante os 9 meses de estudo, 5 pacientes adultos apresentaram, em pelo menos 1 amostra do estudo, anticorpos IgG contra a alfataliglicerase; nenhum desses pacientes apresentou qualquer evento adverso relacionado ao tratamento. Dois pacientes pediátricos apresentaram anticorpos contra alfataliglicerase no momento da seleção para o estudo, antes de receberem o tratamento com alfataliglicerase, mas esses anticorpos não eram neutralizantes.

A bula americana da alfataliglicerase¹³ foi atualizada em agosto de 2014 e publicada no sítio da agência americana *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). A nova bula recomenda o

uso da alfatiglicerase em pacientes adultos e pediátricos (≥ 4 anos de idade) com diagnóstico confirmado de DG tipo 1.

13.DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 27ª reunião do plenário do dia 06/08/2014 deliberaram, por unanimidade, recomendar a alfatiglicerase como Terapia de Reposição Enzimática para tratamento de pacientes adultos com Doença de Gaucher. Para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher, a CONITEC ainda manteve as seguintes considerações:

1) para casos novos de Doença de Gaucher, a TRE de primeira escolha para o tratamento de pacientes adultos será a alfatiglicerase, e a imiglicerase deve ser recomendada para tratamento dos pacientes pediátricos;

2) para pacientes com Doença de Gaucher que já estão em uso da Terapia de Reposição Enzimática no SUS, a escolha entre manter ou trocar o medicamento ficará a cargo do médico de acordo com a evolução do paciente.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 93/2014.

14.DECISÃO

PORTARIA Nº 37, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar a alfatiglicerase para o tratamento da doença de Gaucher 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 Fica incorporada a alfatiglicerase para o tratamento da doença de Gaucher no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. nº 187, de 29 de setembro de 2014, pág. 60.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tribunal de Contas do Distrito Federal. Segunda Inspeção de Controle Externo. Serviço de Acompanhamento de Contratos. Informação nº 134/2010. Processo nº 16.354/2010, fls. 158. Disponível em: https://www.tc.df.gov.br/sistemas/Docs/Ord/.../2011/.../A80951_158.doc. Acesso em 18/03/2014.
2. ANVISA. Consulta de produto – Medicamentos. Disponível em http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp. Acesso em 18/03/2014
3. FIOCRUZ. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Produtos. Alfataliglicerase. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/>. Acesso em 18/03/2014.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 708, de 25 de outubro de 2011. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-doenca-de-gaucher-2011.pdf>. Acesso em 18/03/2014.
5. Martins AM et al. Tratamento da Doença de Gaucher: um consenso brasileiro. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(2):89-95.
6. U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. Gaucher Disease. Reviewed: January 2008. Published: March 31, 2014. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/gaucher-disease>
7. Tekoah Y et al. Glycosylation and functionality of recombinant β -glucocerebrosidase from various production systems. Biosci. Rep. 33(5):771-781.
8. Bula Uplypso® (alfataliglicerase). Laboratórios Pfizer Ltda. Bula aprovada pela ANVISA em 30/09/2013. Disponível em: www.pfizer.com.br.
9. Bula Cerezyme® (imiglucerase). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
10. Zimran A et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, alfataliglicerase, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. 2011 Nov 24;118(22):5767-73.
11. Bracoud L, Ahmad H, Brill-Almon E, Chertkoff R. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. Blood Cells Mol Dis. 2011 Jan 15;46(1):47-52.

12. van Dussen L et al. Alfataglicerase leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Mar;50(3):206-11.
13. U.S. Food and Drug Administration. Eleyso® (Taliglucerase Alfa). Bula aprovada em 27/08/2014. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022458s003s006lbl.pdf.
14. Pastores GM et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol. Diseases* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.05.004> [Epub ahead of print]
15. U.S. Food and Drug Administration. Cerezyme® (Imiglucerase). Bula aprovada em 03/03/2005. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/20367s066lbl.pdf
16. Purcell RT, Lockey RF. Immunologic Responses to Therapeutic Biologic Agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(5): 335-342.
17. European Medicines Agency. Assessment Report. Eleyso (taliglucerase alfa). Procedure No.: EMEA/H/C/002250. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 03 July 2012 Rev.1. EMA/CHMP/399615/2012.
18. Altarescu G et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138:539-47.
19. Grabowski GA. Gaucher Disease: Lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004;144:S15-S19.
20. European Medicines Agency. Cerezyme (Imiglucerase). Product information 07/11/2013. Cerezyme -EMEA/H/C/000157 -N/0076. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html