

Givosirana para o tratamento pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	14
Tabela 2: Elementos da pergunta PICO elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.	16
Tabela 3: Avaliação da qualidade das evidências por meio da ferramenta GRADE.....	14
Tabela 4: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 1.	45
Tabela 5: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 2.	45
Tabela 6: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 3.	45
Tabela 7: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com Melhor cuidado assistencial do ciclo 1 ao 10.	46
Tabela 8: Frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.	47
Tabela 9: Proporção de pacientes por comorbidade por estado de saúde.	47
Tabela 10: Utilidade média da população geral por faixa etária.....	49
Tabela 11: Decrementos em utilidade para condições crônicas associadas à PHA.	49
Tabela 12: Decremento médio na utilidade devido às condições crônicas por estado de saúde.....	49
Tabela 13: Taxa de utilização de consultas e outros recursos não-farmacológicos.....	50
Tabela 14: Custo unitário de consultas e outros recursos não-farmacológicos.....	51
Tabela 15: Custos de medicamentos utilizados no tratamento de crises.	51
Tabela 16: Taxa de utilização de medicamentos no tratamento de crises.	51
Tabela 17: Custo de manejo das condições crônicas associadas à PHA.....	52
Tabela 18: Custo de manejo das condições crônicas por estado de saúde.	52
Tabela 19: Resultados da avaliação econômica com o valor de aquisição da givosirana com PMVG ICMS 0% de R\$ 167.239,27, considerado pelo demandante.....	53
Tabela 20: Resultados da avaliação econômica com o valor de aquisição da givosirana PMVG com ICMS 17% de R\$202.938,13, considerado pela Secretaria Executiva da Conitec.....	53
Tabela 21: Composição de custos por braço de tratamento.....	53
Tabela 22: Probabilidade de transição entre subestados para pacientes tratados com givosirana.....	57
Tabela 23: Probabilidade de transição entre sub-estados para pacientes tratados com o melhor cuidado assistencial.....	58
Tabela 24: Número de pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana ao longo do horizonte temporal.	58
Tabela 25: Participação de mercado dos tratamentos no cenário alternativo de incorporação da givosirana.	58
Tabela 26: Número de pacientes por tratamento a cada ano no cenário alternativo com a incorporação da givosirana estimado pelo demandante.	59

Tabela 27: Tipos de custos adotados na AIO.....	59
Tabela 28: Custos e posologia de givosirana nos cálculos do demandante e da Secretaria Executiva da CONITEC.	60
Tabela 29: Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise estimado pelo demandante.....	60
Tabela 30: Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise estimado pela Secretaria Executiva da CONITEC.....	61

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	11
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	12
Quadro 3: Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	16
Quadro 4: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	43
Quadro 5: Taxa anual de crises agudas por estado de saúde	46

FIGURA

Figura 1: Manifestações clínicas da PHA.	10
Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	15
Figura 3: Fluxograma da seleção das evidências da busca e seleção realizadas pela Secretária-Executiva da CONITEC.....	17
Figura 4: Taxa média e mediana composta anual de ataques de porfiria e seus componentes.....	19
Figura 5: Taxa anualizada de ataques de porfiria em pacientes em pacientes com porfiria hepática aguda durante os seis meses de tratamento.	19
Figura 6: Análise de subgrupo pré-especificada da taxa anualizada de ataques de porfiria em pacientes com porfiria hepática aguda intermitente.	20
Figura 7: Níveis urinários de ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogênio.	21
Figura 8: Diferença média na mudança, da linha de base até após seis meses de tratamento, nas pontuações dos domínios do Short Form-12 em pacientes com porfiria hepática aguda intermitente.....	22
Figura 9: Resultados do questionário Patient Global Impression of Change (PGIC).	23
Figura 10: Resultados do questionário Porphyria Patient Experience Questionnaire (PPEQ) após seis meses de tratamento. Fonte: Dossiê do demandante.	23
Figura 11: Modelo de Markov de estados de saúde para análise de custo-efetividade.	44
Figura 12: Curva da proporção de pacientes em tratamento (Kaplan-Meier e funções de parametrização).	47

Figura 13: Gráfico ilustrativo da utilidade no modelo.....	48
Figura 14: Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.	54
Figura 15: Plano de Custo-Efetividade da análise de sensibilidade probabilística.....	55
Figura 16: Visão geral da estrutura do modelo do impacto orçamentário elaborado pelo demandante.	56
Figura 17: Estrutura base da análise de impacto orçamentário elaborado pelo demandante.....	57
Figura 18: Modelo de Markov de estados de saúde para análise de impacto orçamentário.	57

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	11
	5.1 Preço proposto para incorporação	12
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	14
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	14
	6.2 Evidência Clínica	17
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	18
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	23
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	24
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	43
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	43
	7.1 Avaliação econômica	43
	7.1.1 Parâmetros clínicos.....	44
	7.1.2 Parâmetros econômicos	49
	7.1.3 Resultado.....	53
	7.1.4 Análise de sensibilidade	54
	7.1.5 Limitações.....	55
	7.2 Impacto orçamentário	56
	Limitações	61
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	62
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	62
10.	IMPLEMENTAÇÃO	63
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	64
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	65
	13.1 Contribuições técnico-científicas	65
	13.2 Contribuições sobre experiência pessoal ou opinião.....	73

15. DECISÃO	78
12 REFERÊNCIAS	79
13 ANEXOS	50
Anexo 1 – Estratégias de busca do demandante	50
Apêndice 2 – Novas estratégias de buscas realizadas.....	51

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Alnylam Pharmaceuticals Specialty Pharma Goiás Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: givosirana

Indicação: Tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas.

Demandante: Alnylam Pharmaceuticals Specialty Pharma Goiás Ltda.

Introdução: As Porfirias Hepáticas Agudas (PHA) são doenças metabólicas, raras, hereditárias autossômicas, sendo os quatro tipos diferentes de PHA resultantes da deficiência de cada uma das enzimas envolvidas na biossíntese do heme, ocasionando assim, o acúmulo de precursores de porfirinas. Esse acúmulo de precursores de porfirinas se torna tóxico em altas doses, ocasionando dano aos tecidos. Essas crises agudas acometem os pacientes geralmente entre as idades de 15 e 45 anos, sendo mais comum em mulheres e com provável maior frequência durante ou após a gestação. Os dados epidemiológicos da PHA são escassos, não havendo no Brasil estimativas robustas. Contudo, o registro da Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO) identificou 293 pacientes com PHA entre 2007 e 2015. Atualmente não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado sobre a porfíria hepática aguda. As opções de tratamento atuais para pessoas com PHA visam o manejo das manifestações clínicas das crises e a interrupção de potenciais desencadeadores das crises, uma vez que atualmente há poucos medicamentos destinados ao tratamento específico das PHA.

Pergunta: Givosirana é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas?

Evidências clínicas: Dois Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), um de fase I e um de fase III foram incluídos na seleção do demandante e da Secretaria Executiva da CONITEC. A givosirana ocasionou redução estatisticamente significativa da taxa média anual de ataques de porfíria (com taxas de reduções em relação ao placebo de 57% e 74% nos ECR de fase I e II, respectivamente) e dos níveis urinário de ácido aminolevulínico (redução percentual mediana da linha de base aos seis meses de tratamento foi de 86% $p < 0,001$) e porfobilinogênio (redução percentual mediana da linha de base aos seis meses de tratamento foi de 91% $p < 0,001$), quando comparado ao placebo. Alguns itens da qualidade de vida dos pacientes que utilizaram givosirana, mensurada pelo SF-12, PGIC e PPEQ, também aumentou significativamente em comparação aos pacientes que utilizaram placebo. Dessa forma, acredita-se que givosirana se mostrou mais eficaz que o placebo para o tratamento da porfíria hepática aguda. Contudo, o uso da givosirana também ocasionou maior frequência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Os ECR apresentaram baixo risco de vieses e os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um modelo de Markov de análise de custo-efetividade (ACE) comparando os custos e benefícios da givosirana com o melhor cuidado assistencial no tratamento profilático de crises de PHA em adultos, sob a perspectiva do SUS. A distribuição dos pacientes pelos estados de saúde, probabilidades de transição, taxas anuais de crises agudas, comorbidades associadas e taxa de eventos adversos foram extraídas e extrapoladas do estudo ENVISION. O demandante assumiu como premissa a taxa de mortalidade da população geral por todas as causas, em todos os estados de saúde do modelo. Foi considerado ainda a redução da taxa de crises na menopausa e a desutilidades dos episódios de crise e os custos médicos diretos associados a givosirana e ao melhor cuidado assistencial. O demandante considerou o custo de aquisição da givosirana com o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% de R\$ 167.239,27, contudo, por se tratar de um medicamento que atualmente não apresenta nenhuma desoneração fiscal, a Secretaria Executiva da Conitec considerou mais adequado a utilização do ICMS do estado de origem, Goiás, ICMS 17%, ou seja, o valor do givosirana de R\$ 202.938,13. O demandante realizou duas análises, uma considerando e uma desconsiderando os custos associados à hemina. Contudo, a Secretaria Executiva da Conitec optou por apresentar apenas a análise desconsiderando esses custos, uma vez que este tratamento não está incorporado no SUS. As razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) estimadas pelo demandante e recalculadas considerando o ICMS 17% pela Secretaria Executiva da Conitec foram de R\$2.892.086/QALY e R\$ 3.538.767/QALY, respectivamente. Na composição dos custos observa-se que o custo de aquisição de givosirana é o mais representativo. Os resultados da análise de sensibilidade determinística mostram que a taxa de desconto dos desfechos clínicos e a desutilidade associada às crises são as de maior influência na RCEI. O modelo do demandante assume várias premissas de estudos conduzidos fora do país, sendo uma limitação importante, uma vez que estes dados podem apresentar variabilidade relevante entre diferentes populações. Ademais, o estudo ENVISION apresenta um curto período de seguimento em relação ao horizonte temporal, dessa forma, muitas extrapolações foram realizadas, o que gera incertezas.

Análise de impacto orçamentário: O modelo de IO do demandante estimou os custos relacionados ao tratamento com givosirana em comparação com os melhores cuidados assistenciais. Foi adotado um horizonte temporal de 5 anos e foram considerados elegíveis os pacientes que apresentaram pelo menos uma crise nos últimos 12 meses. A distribuição dos

pacientes pelos estados de saúde, probabilidades de transição, taxas anuais de crises agudas, comorbidades associadas e taxa de eventos adversos foram extraídas do estudo ENVISION. O demandante considerou a prevalência e incidência europeia de 9,9 casos e 0,23 novos casos para cada um milhão de habitantes e estimou que somente 20% desses pacientes estariam diagnosticados e que 50% desses teriam apresentado pelo menos uma crise nos últimos 12 meses. O cenário base atual considera a participação de mercado de givosirana é nula, já no cenário alternativo, o demandante estimou um *Market share* inicial de 5% no primeiro ano, com aumentos até 50% no quinto ano. O demandante considerou como o custo de givosirana, o PMVG com 0% de ICMS, que é de R\$ 167.239,27, enquanto Secretaria Executiva da Conitec considerou o PMVG com ICMS 17%, de R\$ 202.938,13. O demandante assumiu ainda o custo de administração da injeção subcutânea da givosirana. Dessa forma, os custos incrementais da incorporação de givosirana, acumulados em cinco, foram de 628,5 e 767,6 milhões de reais, estimados pelo demandante e pela Secretaria Executiva da CONITEC, respectivamente. Além das limitações já apontadas na ACE, uma limitação importante destacada pela Secretaria Executiva da Conitec foi a taxa de difusão no mercado que pode estar subestimada, o que poderia aumentar consideravelmente o impacto orçamentário da incorporação da givosirana no SUS.

Experiências internacionais: As agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* estão com avaliações da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com PHA em andamento. Nas agências *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)*, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* não foram encontrados relatos de avaliação da givosirana para tratamento de pacientes com PHA.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico:

Considerações finais: A partir das evidências avaliadas, sugere-se que givosirana é mais eficaz que o placebo para o tratamento da porfiria hepática aguda. Contudo, o uso da givosirana também ocasionou maior frequência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Na ACE, a givosirana se mostrou mais efetiva e mais onerosa em todos os cenários, com uma razão de custo-efetividade incremental importante. Na análise de IO, a givosirana ocasionou um importante aumento dos gastos. No caso de uma potencial incorporação da givosirana para o tratamento da porfiria hepática aguda no SUS, será necessário a elaboração do PCDT de porfiria hepática aguda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes deliberaram 96ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de abril de 2021, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas, devido ao elevado valor da razão de custo-efetividade incremental.

Consulta Pública: O relatório de recomendação inicial da CONITEC foi disponibilizado para contribuições por meio da consulta pública nº 28/2021 entre os dias 26/04/2021 e 17/05/2021. Foram recebidas 590 contribuições, sendo 86 contribuições de cunho técnico-científico e 504 contribuições de experiência pessoal ou opinião, destas 71,0% discordavam com a recomendação preliminar da Conitec.

Recomendação final: A Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou por unanimidade à não recomendação da ampliação do uso da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 634/2021.

Decisão: Não incorporar a givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 38, publicada no Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 143, em 08 de julho de 2021.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As Porfirias Hepáticas Agudas (PHA) são doenças metabólicas, raras, hereditárias autossômicas, sendo os quatro tipos diferentes de PHA resultantes da deficiência de cada uma das enzimas envolvidas na biossíntese do heme (um componente da hemoglobina, mioglobina e citocromos hepáticos P450), ocasionando assim, o acúmulo de precursores de porfirinas. Esse acúmulo de precursores de porfirinas se torna tóxico em altas doses, ocasionando dano aos tecidos e podendo ser fatal, uma vez que podem ocorrer paralisia e parada respiratória em crises agudas graves (1).

Essas crises agudas acometem os pacientes geralmente entre as idades de 15 e 45 anos, sendo mais comum em mulheres e com provável maior frequência durante ou após a gestação. Essas crises geralmente são desencadeadas por fatores exógenos, tais como, drogas, álcool, estresse, jejum, tabagismo, fatores endócrinos e infecções (1–3). Contudo, sabe-se que mais de 90% dos indivíduos com os genótipos de PHA permanecem assintomáticos ao longo de toda a vida (4,5).

As manifestações clínicas da PHA podem ser periféricas, centrais, autonômicas, cutâneas, entre outras (Figura 1) (5–9). Ademais, um estudo recente norueguês verificou aumento considerável do risco de câncer de fígado primário em pacientes com PHA (10).

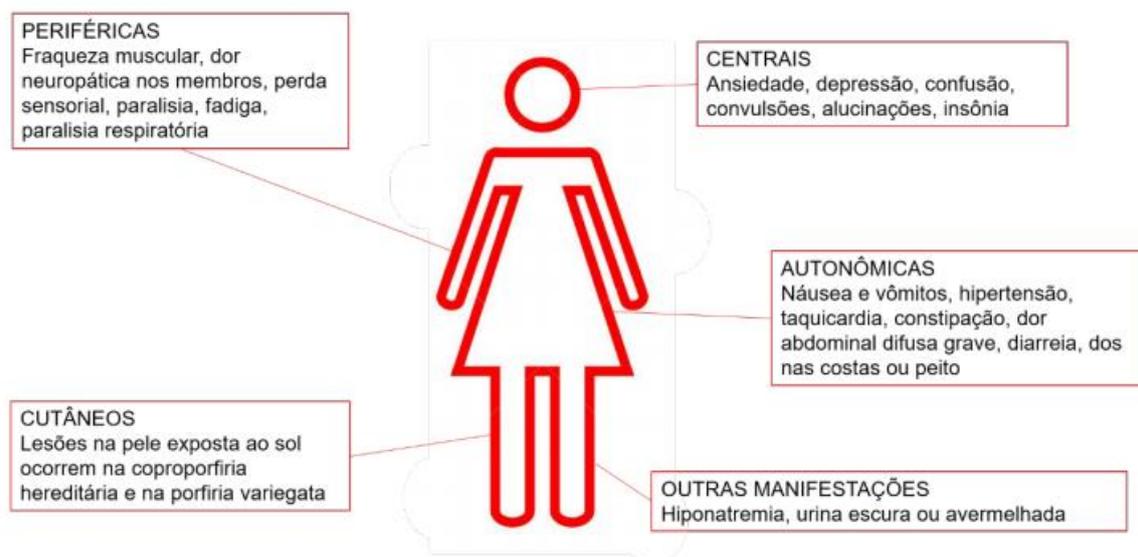


Figura 1: Manifestações clínicas da PHA.

Fonte: Dossiê do demandante.

As porfirias hepáticas agudas incluem Porfíria Aguda Intermitente (PAI), Coproporfíria Hereditária (CPH), Porfíria Variegata (PV) e a porfíria por deficiência de ALA desidratase (PAD), sendo essa última a mais rara (1).

Os dados epidemiológicos da PHA são escassos, não havendo no Brasil estimativas robustas. Contudo, o registro da Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO) identificou 293 pacientes com PHA entre 2007 e 2015, sendo a maioria com PAI (59%) (11). Na Europa, a prevalência estimada de PHA é de um caso por 100.000 habitantes, sendo a maioria dos

casos com PAI (12). Conforme anteriormente relatado, há uma grande proporção de pacientes com o genótipo da doença que não manifestam sintomas (13,14).

A PHA ocasiona diminuição na qualidade de vida dos pacientes e tem um importante impacto financeiro, uma vez que as além das manifestações clínicas das crises, algumas atividades básicas e de trabalho podem ser interrompidas por conta de hospitalizações, gerando abstenções e abandono laboral devido à doença (13,15–17).

4.2 Tratamento recomendado

Atualmente não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados sobre as porfirias hepáticas agudas.

As opções de tratamento atuais para pessoas com PHA visam o manejo das manifestações clínicas das crises e a interrupção de potenciais desencadeadores das crises, uma vez que atualmente há poucos medicamentos destinados ao tratamento específico das PHA. Em alguns casos de crises de grau moderado a grave pode ser indicado o tratamento com hemina, um inibidor enzimático derivado de células sanguíneas que atua na limitação da síntese hepática. Contudo, ressalta-se que esse medicamento não está disponível no SUS (11). O *Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health's Rare Diseases Clinical Research Network* recomenda o uso da hemina também na prevenção de crises recorrentes. No entanto, esse uso não tem indicação em bula, sendo assim, *off label* (5). O transplante de fígado é uma opção para alguns casos extremos de ataques agudos recorrentes graves (1,4,13,18).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Givosirana é um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) que causa degradação do RNAm, produtor da ALAS1 nos hepatócitos através da RNA de interferência, resultando em uma redução dos níveis induzidos de RNA mensageiro da ALAS1 no fígado, o que ocasiona níveis circulantes reduzidos de intermediários neurotóxicos, ácido aminolevulínico e porfobilinogênio, os principais fatores causais de ataques e outras manifestações da porfiria hepática aguda (19).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Givosirana
Nome comercial	Givlaari®
Apresentação	GIVLAARI 189 mg/mL é uma solução para injeção subcutânea, apresentado em embalagem com 1 frasco de vidro de 2 mL.
Detentor do registro	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Fabricante	Specialty Pharma Goias LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento da porfiria hepática aguda (PHA) em adultos.
Indicação proposta	Tratamento da porfiria hepática aguda em adultos.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 2,5 mg/kg administrada via injeção subcutânea uma vez por mês. A dosagem é baseada no peso corporal real, devendo ser administrado por um profissional de saúde.
Patente	PI 0115814-7 B1. A patente foi concedida em outubro de 2019 e expira em outubro de 2029.

Fonte: Bula do medicamento Givlaari® aprovada pela Anvisa em dezembro de 2020 (19).

Contraindicações: é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade grave (por exemplo, anafilaxia ou reações anafilactóides) à givosirana (19).

Cuidados e Precauções: foram observadas anafilaxia, elevação de transaminase, aumento nos níveis séricos de creatinina e reduções na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em pacientes tratados com givosirana. Não existem dados sobre a presença da givosirana no leite humano e nem dos seus efeitos na fertilidade humana. Quanto ao uso por gestantes, esse medicamento é considerado categoria C de gravidez (19).

Eventos adversos: as reações adversas mais comuns são: náusea, elevação de transaminase, *rash* cutâneo, aumento da creatinina sérica, reações no local de injeção e fadiga (19).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²
189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML	R\$ 202.938,13*	R\$ 205.792,87	Nenhuma compra pública realizada até o dia 22/01/2021

* O demandante citou o valor de R\$ 167.239,27, ICMS 0%, nas estimativas de custo do dossiê, contudo, por se tratar de um medicamento que atualmente não apresenta nenhuma desoneração, considerou-se com o ICMS do estado de origem, Goias, ICMS 17%.

¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 04/01/2021;

² Menor preço das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Alnylam Pharmaceuticals Specialty Pharma Goiás Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Givlaari®- givosirana, para o tratamento de porfirias hepáticas agudas, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com porfirias hepáticas agudas
Intervenção (tecnologia)	Givosirana (Givlaari®)
Comparador	Placebo e/ou cuidado de suporte*
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
Tipo de estudo	Ensaio clínico, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

* Constituído por terapias de resgate utilizadas na prática clínica que visam acelerar a resolução de sintomas e reduzir o tempo de permanência no hospital.

Pergunta: Givosirana é efetiva e segura para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, Medline via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1), o demandante selecionou duas referências (Figura 2) (Quadro 3).

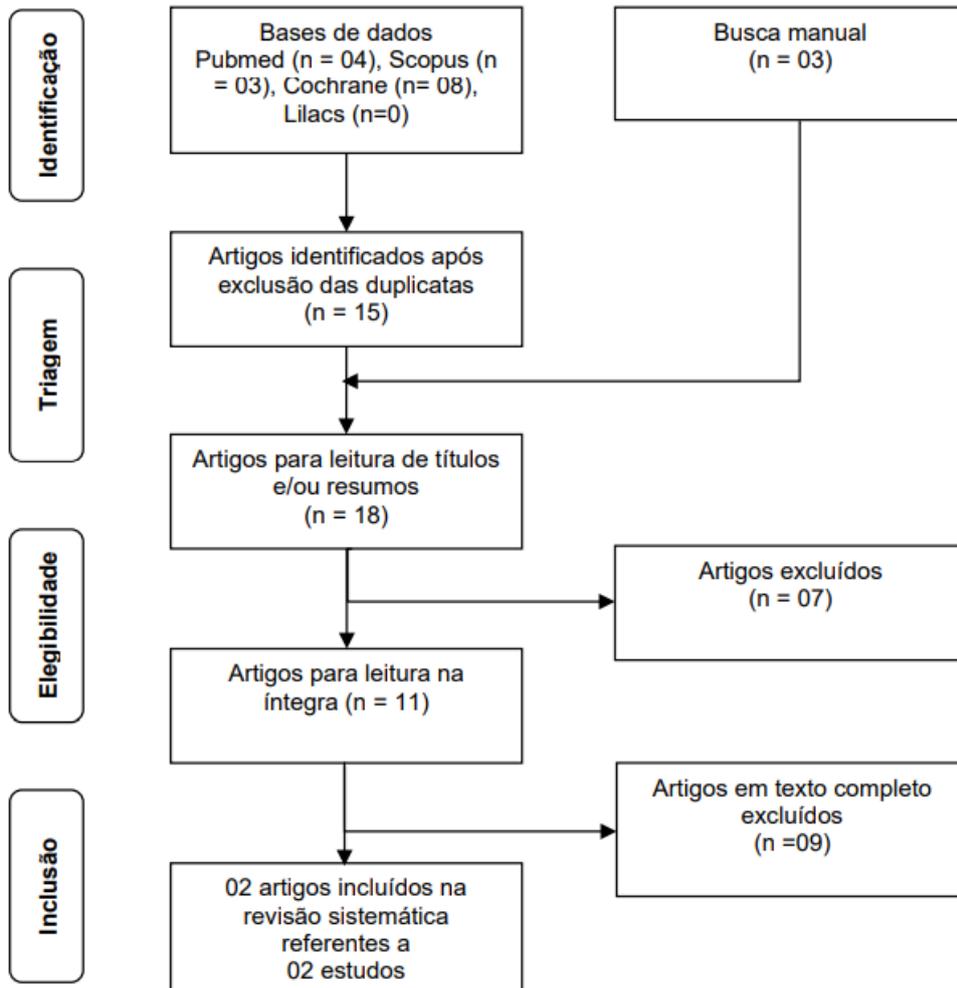


Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante.

Conclusões sobre a evidência clínica

Houve coerência entre o PICO proposto e os critérios de elegibilidade do demandante. Contudo, optou-se por refazer as estratégias de buscas (apêndice 2) usando mais termos, visando aumentar a sensibilidade das mesmas. Além disso, a estratégia de busca realizada pelo demandante na LILACS, encontra-se com o operador booleano AND ao invés de OR entre os termos utilizados para localizar estudos sobre a mesma tecnologia, o que pode diminuir o número de artigos recuperados na base. Ademais, o demandante não realizou busca na base de dados EMBASE, e devido ao grande número de estudos disponíveis nessa base de dados, foi realizada adicionalmente a busca estruturada nesta base. O PICO também foi refeito, sendo nos tipos de estudos, considerados revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais e, nos desfechos, foram considerados como primários a taxa anual de crises, qualidade de vida, frequência de eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos, e, como secundários, a dosagem urinária de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio, a frequência de eventos adversos (Tabela 2).

Tabela 2: Elementos da pergunta PICO elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

População	Pacientes com porfirias hepáticas agudas
Intervenção (tecnologia)	Givosirana (Givlaari®)
Comparador	Placebo e/ou cuidado de suporte*
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários: Número anual de crises, qualidade de vida, frequência de eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos. Desfechos secundários: Dosagem urinária de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio e frequência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Ensaio clínico, estudos observacionais e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

Pergunta: Givosirana é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas?

Ambas as referências selecionadas pelo demandante foram incluídas (Quadro 3).

Quadro 3: Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Sardh et al. 2019 (NCT02452372)	X	
ENVISION (NCT03338816)	X	

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO (Apêndice 2). Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído, uma vez que a maioria das publicações recuperadas eram resumos ou apresentações de congressos (Figura 3).

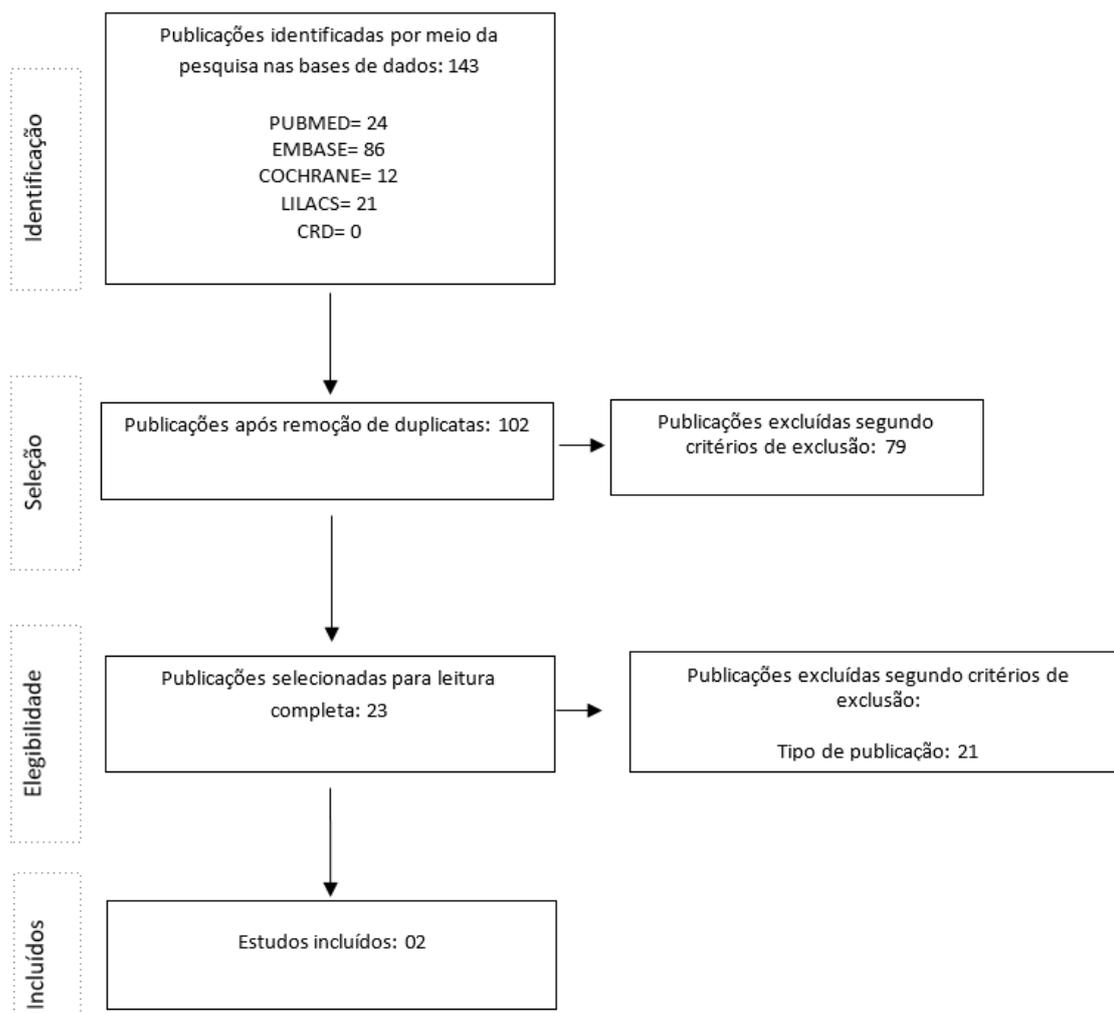


Figura 3: Fluxograma da seleção das evidências da busca e seleção realizadas pela Secretária-Executiva da CONITEC.

O demandante relatou que a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foram conduzidas pelo risco de viés da Cochrane.

6.2 Evidência Clínica

Sardh e colaboradores conduziram um ECR de fase 1, multicêntrico, controlado por placebo, que avaliou o uso de givosirana em pacientes com porfiria aguda intermitente. Nesse estudo foram avaliados os desfechos de segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica, e dados de eficácia (em uma análise exploratória). O estudo foi dividido em três etapas: na primeira etapa, pacientes considerados altos excretores crônicos e sem crises recentes de porfiria (nos últimos seis meses) foram randomizados para receberem cegamente uma única dose subcutânea de givosirana (doses ascendentes: 0,035, 0,10, 0,35, 1,0 ou 2,5 mg por quilograma de peso corporal) ou placebo; na segunda etapa, pacientes considerados altos excretores crônicos e sem crises recentes foram randomizados para receberem cegamente givosirana (0,35 ou 1,0 mg por quilograma) ou placebo (total de duas injeções com intervalo de 28 dias); na última etapa, os pacientes foram acompanhados por um período de run-in (4 a 24 semanas), e os que tiveram pelo menos uma crise,

foram randomizados para receber cegamente injeções de uma ou duas doses de givosirana (2,5 ou 5,0 mg por quilograma) ou placebo, uma vez ao mês (total de quatro injeções) ou trimestralmente (total de duas injeções) (20).

O ENVISION é um ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, que avaliou o uso de givosirana (2,5 mg/kg, uma vez ao mês por via subcutânea) comparado ao placebo na redução da taxa de crises em pacientes com 12 anos de idade ou mais, diagnosticados com PHA, com pelo menos duas crises em seis meses antes do início do estudo e com níveis urinários de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio elevados. O estudo foi dividido em duas etapas: sendo a primeira duplo cego e com duração de seis meses, seguido de um período de extensão, no qual todos os pacientes receberem givosirana (21).

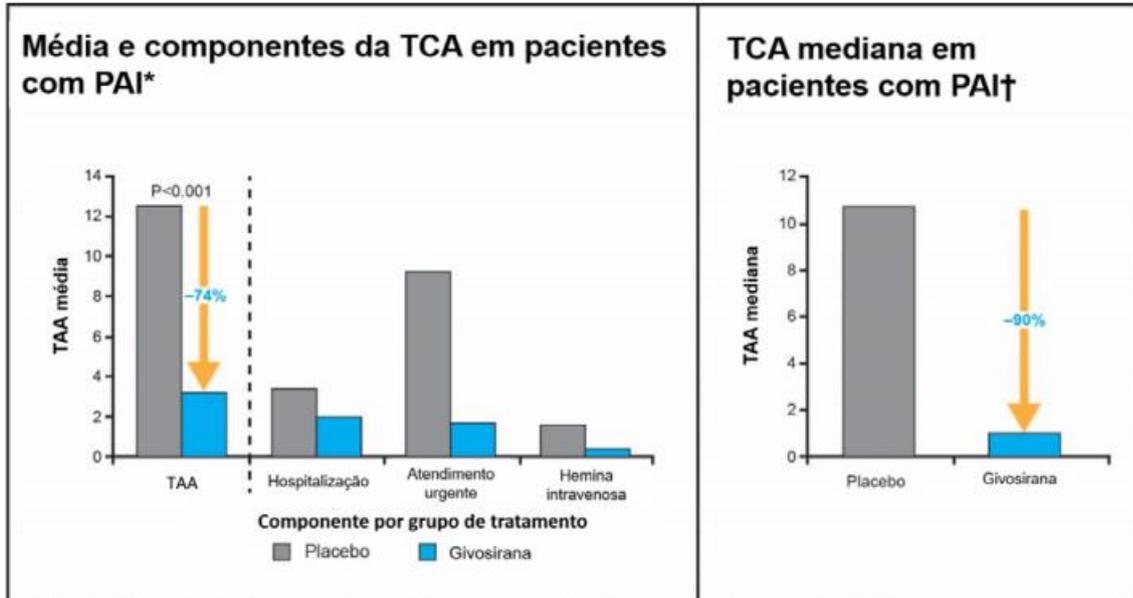
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Dentre os desfechos de eficácia avaliados nos estudos incluídos, optou-se por descrever apenas os estabelecidos pelo PICO, sendo eles: taxa anual de crises, dosagem urinária de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio e qualidade de vida.

Taxa anual de crises

No ECR de fase I, a análise exploratória dos dados de eficácia, revelou uma taxa média anualizada de crises de 7,2 e 16,7 nos grupos givosirana e placebo, respectivamente, uma diferença de 57%. Dentre os pacientes que receberam duas injeções de givosirana, a redução dessa taxa média anualizada de crises foi 79% menor no grupo que recebeu givosirana quando comparado ao placebo (20).

No ECR ENVISION, a taxa média composta anual de ataques de porfiria em seis meses de tratamento foi estatisticamente ($p < 0,001$) menor no grupo que recebeu givosirana (3,2 (IC95%: 2,3 a 4,6)) do que no grupo placebo (12,5 (IC 95%: 9,4 a 16,8)), representando uma taxa de redução de 74%. Essas taxas foram menores no grupo givosirana do que no placebo em todos os três componentes (hospitalização, atendimento de urgência, utilização de hemina intravenosa) que compuseram a taxa composta de ataques. Da mesma forma, a taxa mediana de ataque anualizada foi estatisticamente menor no grupo que recebeu givosirana (1,0 (IQ: 0,0 a 6,2)) do que no grupo placebo (10,7 (IQ: 2,2 a 26,1)), apresentando uma diferença relativa de 90% (21) (Figura 4).



*Média de TCA foi calculada usando modelo de regressão binomial negativo; média TCA para os componentes foi balanceada pela duração.
 †TCA mediana foi calculada da TCA de cada paciente.

Figura 4: Taxa média e mediana composta anual de ataques de porfiria e seus componentes.
 Fonte: Dossiê do demandante.

No ECR ENVISION, cinquenta por cento dos pacientes no grupo de givosirana não tiveram ataques de porfiria durante os seis meses de tratamento, em comparação com 17% daqueles no grupo de placebo (21) (Figura 5).

AAR, annualized rate of composite porphyria attacks; AHP, acute hepatic porphyria.

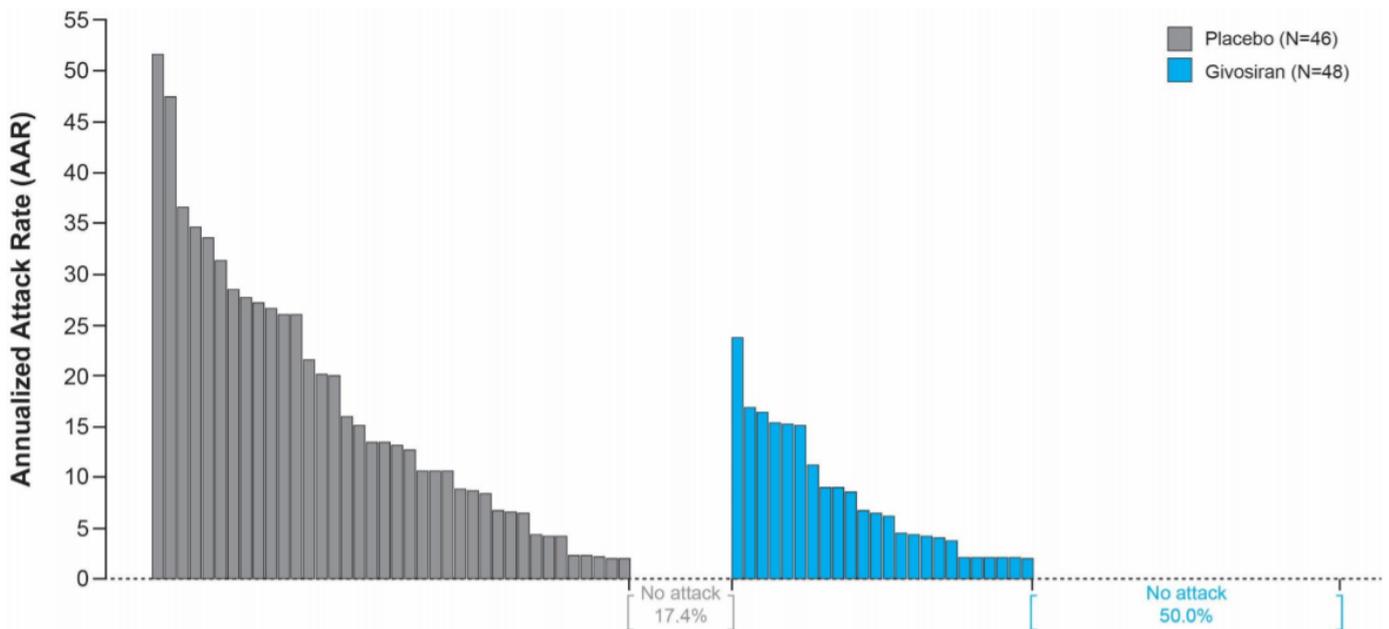


Figura 5: Taxa anualizada de ataques de porfiria em pacientes em pacientes com porfiria hepática aguda durante os seis meses de tratamento.

Legendas: AHP: *Acute Hepatic Porphyria* – Porfíria Hepática Aguda; AAR: *Annualized Attack Rate of composite porphyria attacks* – Taxa anual de ataques de porfíria compostos; *Givosiran*: Givosirana; *No attack*: Sem ataques. **Fonte:** Balwani 2020.

No ECR ENVISION, uma análise de subgrupo pré-especificada mostrou um efeito consistente da givosirana na taxa de ataque anual em todos os nove subgrupos demográficos e clínicos. Contudo, para os pacientes com uso crônico anterior de opioides na ausência de ataques da porfíria a diferença entre a givosirana e o placebo não foi estatisticamente significativa, uma vez que o intervalo de confiança cruzou a linha de não efeito (21) (Figura 6).

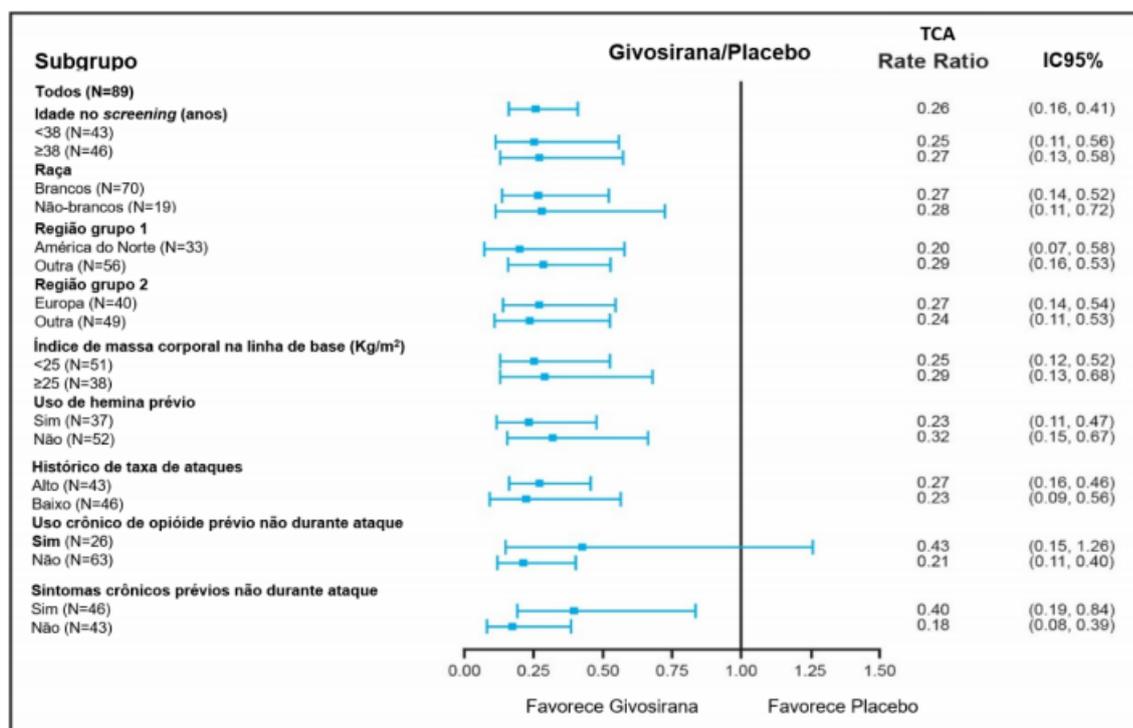


Figura 6: Análise de subgrupo pré-especificada da taxa anualizada de ataques de porfíria em pacientes com porfíria hepática aguda intermitente.

Legendas: TCA, taxa anualizada de crises de porfíria; PAI, porfíria aguda intermitente; IC, intervalo de confiança. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Dosagem urinária de ácido aminolevulínico

No ECR ENVISION, entre os pacientes com porfíria aguda intermitente, os níveis de ácido aminolevulínico urinário (aos três e seis meses de tratamento) foram significativamente mais baixos no grupo de givosirana do que no grupo de placebo ($p < 0,001$). A reduções foram sustentadas durante todo o período de intervenção; no grupo de givosirana, a redução percentual mediana da linha de base aos seis meses de tratamento foi de 86% para os níveis de ácido aminolevulínico urinário (21) (Figura 7).

Dosagem urinária de porfobilinogênio

No ECR ENVISION, entre os pacientes com porfíria aguda intermitente, os níveis de porfobilinogênio (após seis meses de tratamento) foram significativamente mais baixos no grupo de givosirana do que no grupo de placebo (p

<0,001). A reduções foram sustentadas durante todo o período de intervenção; no grupo de givosirana, a redução percentual mediana da linha de base aos seis meses de tratamento foi de 91% para os níveis de porfobilinogênio (21) (Figura 7).

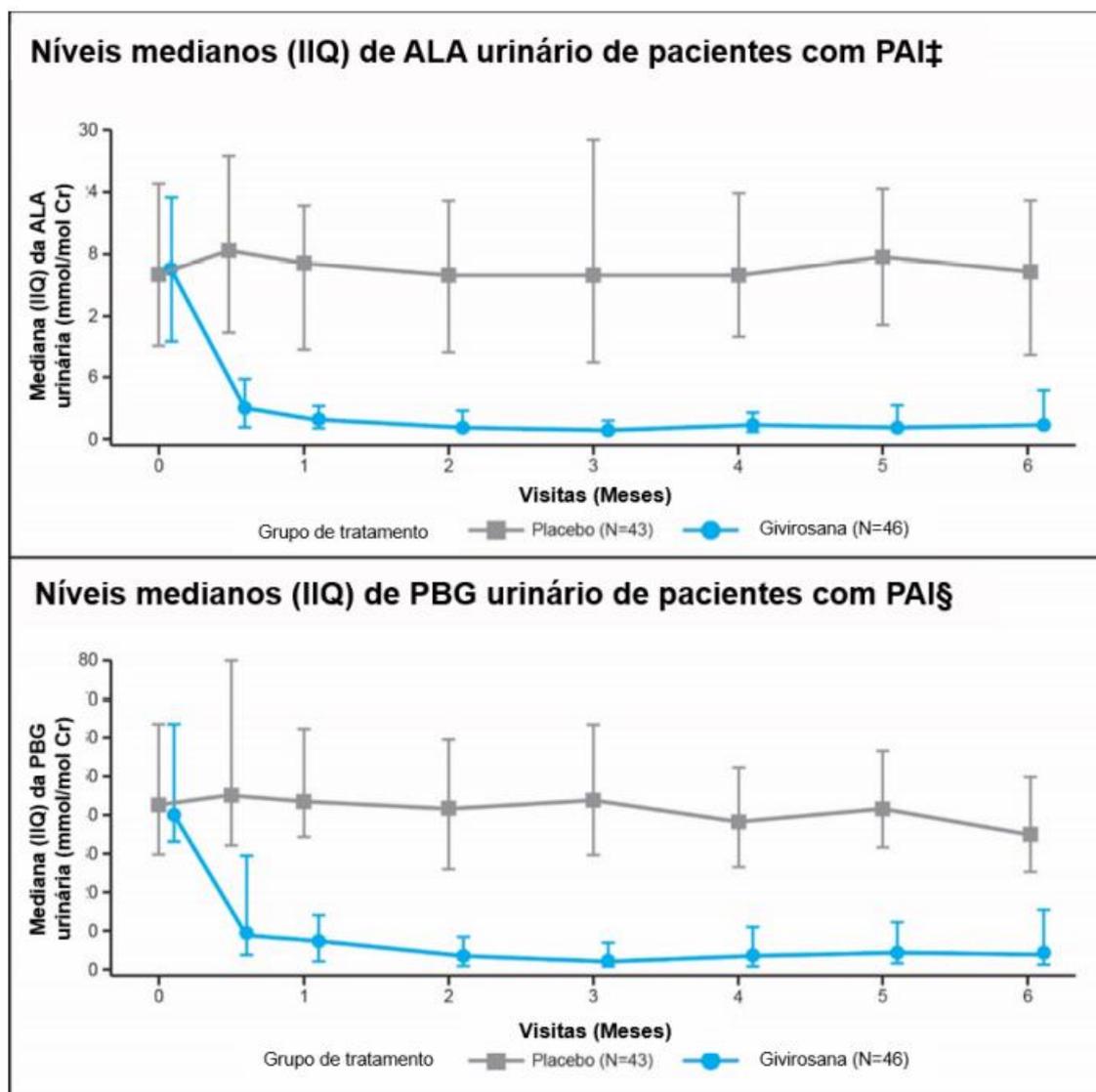


Figura 7: Níveis urinários de ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogênio.

Legenda: ‡Limite superior do nível normal de ALA 1,5 mmol/mol Cr determinado por meio de amostras coletadas de 150 indivíduos saudáveis (Balwani 2020) §Limite superior do nível normal de PBG 0,14 mmol/mol Cr determinado por meio de amostras coletadas de 150 indivíduos saudáveis (Balwani 2020). **Fonte:** Dossiê do demandante.

Qualidade de vida

Balwani e colaboradores avaliaram mudanças na qualidade de vida dos pacientes, da linha de base até após os seis meses de tratamento, pelo formulário *Short Form-12* (SF-12). Para os seguintes domínios houve um aumento (melhora) médio estatisticamente maior no grupo que recebeu a givosirana comparado ao placebo: componente físico sumarizado (DM: 3,9 (IC95%: 0,6 a 7,3)), função física (DM: 4,4 (IC95%: 1,3 a 7,5)), dor corporal (DM: 7,2 (IC95%: 3,2 a

11,2)) e funcionamento social (DM: 5,1 (IC95%: 1,6 a 8,7)). Para os demais componentes do SF-12, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam givosirana e placebo (Figura 8) (21).

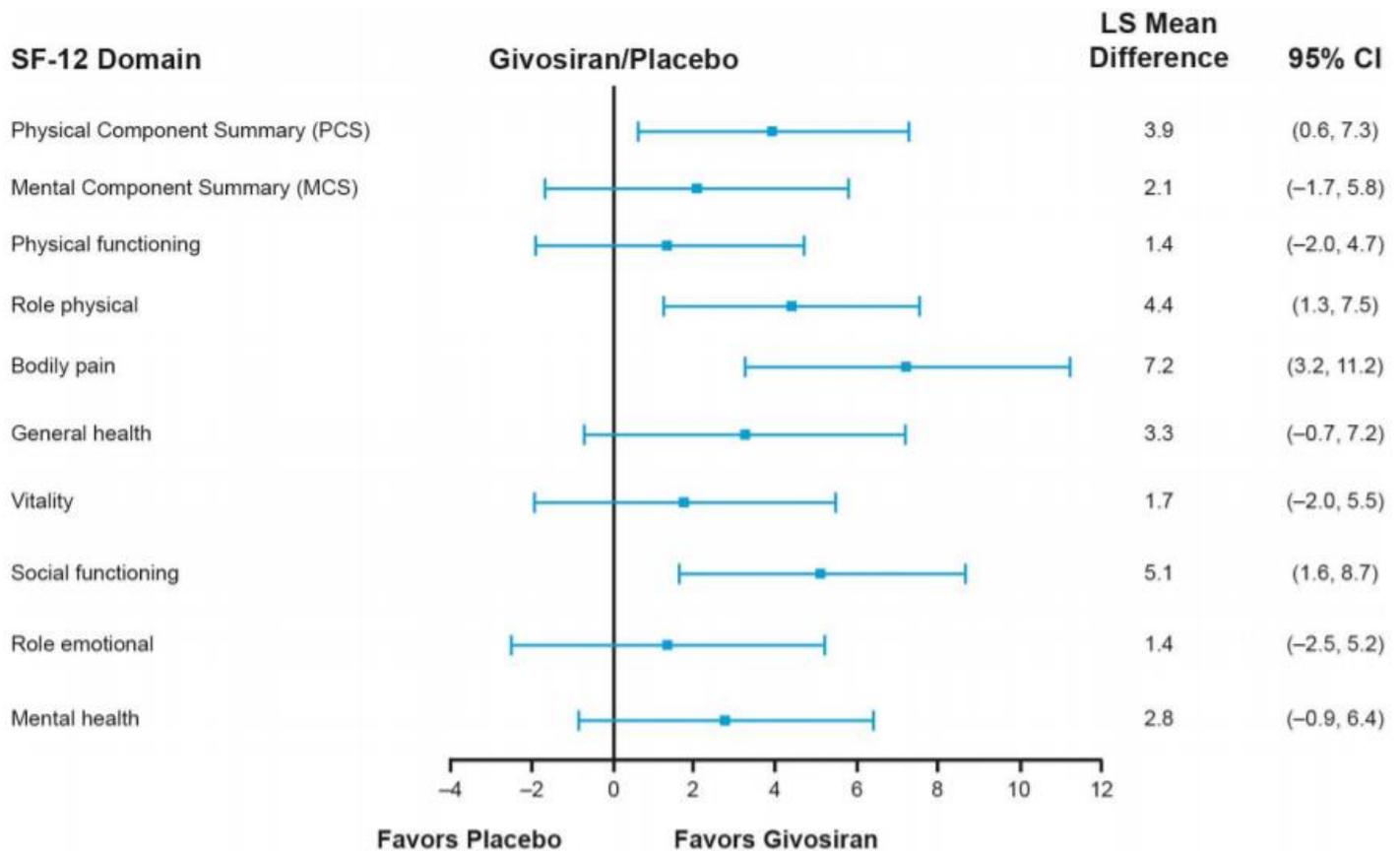


Figura 8: Diferença média na mudança, da linha de base até após seis meses de tratamento, nas pontuações dos domínios do *Short Form-12* em pacientes com porfiria hepática aguda intermitente.

Legenda: *Bodily pain*: Dor corporal; *General health*: Saúde geral; *Givosiran*: Givosirana; *Mental Component Summar (MCS)*: Resumo do componente mental; *Mental health*: Saúde mental; *Physical Component Summary (PCS)*: Resumo do componente físico; *Physical functioning*: Funcionamento físico; *Role emotional*: Papel emocional; *Role Physical*: Função física; *Vitality*: Vitalidade; *Social functioning*: Funcionamento social. **Fonte:** Balwani 2020.

Balwani e colaboradores também avaliaram a experiência do paciente pelos questionários PGIC (*Patient Global Impression of Change*) e PPEQ (*Porphyria Patient Experience Questionnaire*), sendo que nesse primeiro questionário, 59% e 18% dos pacientes relataram um status de “muita melhora” ou “muitíssima melhora” nos grupos que receberam givosirana e placebo, respectivamente (Figura 9). E na avaliação do PPEQ, uma proporção maior de pacientes tratados com givosirana relatou melhorias na capacidade de função, atividades da vida diária e satisfação do tratamento em comparação com o placebo (Figura 10) (21).

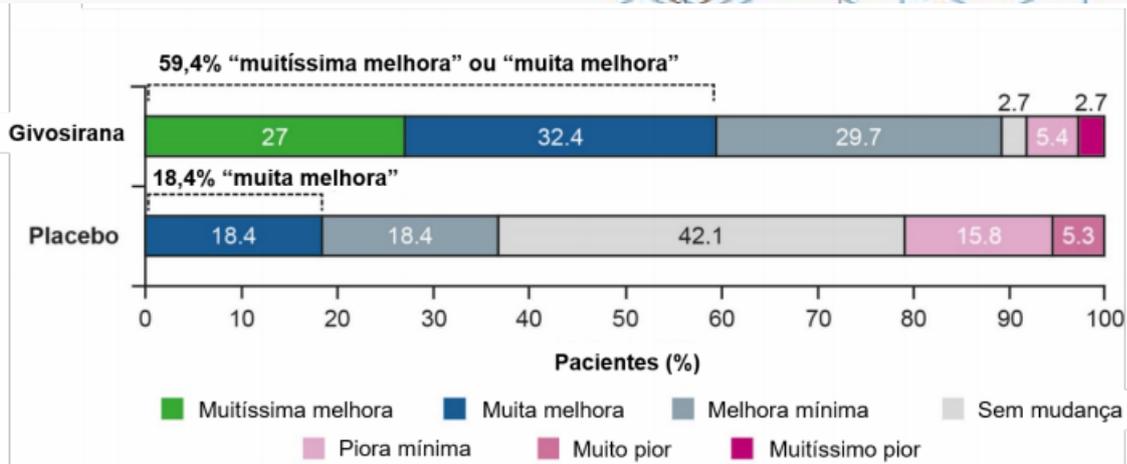


Figura 9: Resultados do questionário *Patient Global Impression of Change* (PGIC).

Fonte: Dossiê do demandante.

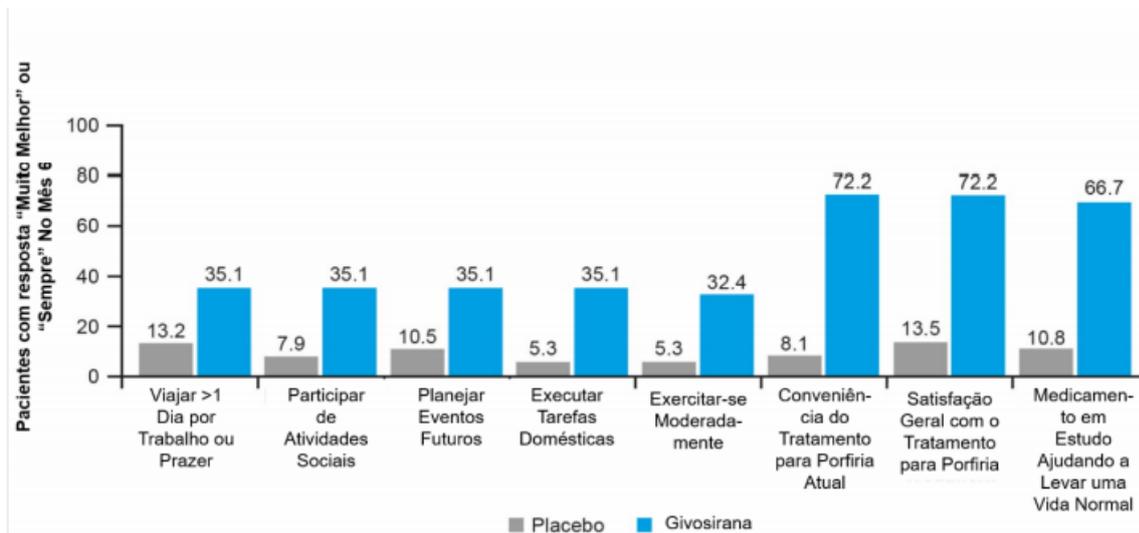


Figura 10: Resultados do questionário *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ) após seis meses de tratamento.

Fonte: Dossiê do demandante.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos de segurança, classificados neste relatório como efeitos indesejáveis da tecnologia, foram a ocorrência de eventos adversos graves, eventos adversos não graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Abaixo seguem as descrições dos resultados de interesse para a pergunta de pesquisa em questão.

Eventos adversos graves

No ECR de fase I, os resultados combinados das três partes, revelaram que 18% e 0% dos pacientes que receberam givosirana e placebo, respectivamente, apresentaram eventos adversos graves (20). Os eventos adversos graves no grupo

givosirana foram: dor abdominal, aborto espontâneo (90 dias após a última dose de givosirana), infecção por influenza, disfunção intestinal, bacteremia, alucinação auditiva e pancreatite hemorrágica.

No ECR ENVISION, os eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo givosirana (21%) do que no grupo placebo (9%) (21). Os eventos adversos graves que foram relatados em pelo menos dois pacientes foram agravamento da doença renal crônica (em 2 pacientes do grupo givosirana) e infecção do cateter venoso central (em um e dois pacientes do grupo givosirana e placebo, respectivamente).

Eventos adversos

No ECR de fase I, os resultados combinados das três partes, revelaram que todos os pacientes que receberam placebo e 91% dos que receberam givosirana apresentaram eventos adversos (20).

No ECR ENVISION, os eventos adversos foram mais frequentes no grupo givosirana (90%) do que no grupo placebo (80%), sendo os eventos adversos que foram mais frequentes no grupo givosirana do que no grupo placebo foram: reações no local da injeção, náusea, doença renal crônica, filtração glomerular diminuída, rash, aumento de ALT e fadiga (21).

Descontinuação devido a eventos adversos

No ECR de fase I, nenhum paciente descontinuou os tratamentos devido a eventos adversos (20).

No ECR ENVISION, um paciente tratado com givosirana teve o tratamento descontinuado devido a evento adverso grave por teste anormal de função hepática, enquanto no grupo placebo não houve descontinuações de tratamento devido a eventos adversos (21).

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

Os dois ensaios clínicos randomizados apresentaram baixo risco para todos os vieses avaliados (viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrição, e viés de informação) pela ferramenta da Cochrane. Contudo vale ressaltar que esses ECR foram financiados pela indústria produtora do medicamento (20) .

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)².

² Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

De forma geral, os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada. Além disso, taxa anual de crises, qualidade de vida e eventos adversos graves foram classificados como desfechos de importância crítica por conta de suas relevâncias clínicas para a PHA.



Tabela 3: Avaliação da qualidade das evidências por meio da ferramenta GRADE.

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa composta anual de ataques de porfiria									
02	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	No ECR de fase I, a análise exploratória dos dados de eficácia, revelou uma taxa média anualizada de crises de 7,2 e 16,7 nos grupos givosirana e placebo, respectivamente, uma diferença de 57%. Dentre os pacientes que receberam duas injeções de givosirana, a redução dessa taxa média anualizada de crises foi 79% menor no grupo que recebeu givosirana quando comparado ao placebo. No ECR ENVISION, a taxa média composta anual de ataques de porfiria em seis meses de tratamento foi estatisticamente ($p < 0,001$) menor no grupo que recebeu givosirana (3,2 (IC95%: 2,3 a 4,6)) do que no grupo placebo (12,5 (IC 95%: 9,4 a 16,8)), representando uma taxa de redução de 74%.	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Dosagem urinária de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio									
01	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	No ECR ENVISION, entre os pacientes com porfiria aguda intermitente, os níveis de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio urinário (aos três e seis meses de tratamento) foram significativamente mais baixos no grupo de givosirana do que no grupo de placebo ($p < 0,001$).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Qualidade de vida pelo formulário SF-12									
01	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Balwani e colaboradores avaliaram mudanças na qualidade de vida dos pacientes, da linha de base até após os seis meses de tratamento, pelo formulário Short Form-12 (SF-12). Para os seguintes domínios houve um aumento (melhora) médio estatisticamente maior no grupo que recebeu a givosirana comparado ao placebo: componente físico sumarizado (DM: 3,9 (IC95%: 0,6 a 7,3)), função física (DM: 4,4 (IC95%: 1,3 a 7,5)), dor corporal (DM: 7,2 (IC95%: 3,2 a 11,2)) e funcionamento social (DM: 5,1 (IC95%: 1,6 a 8,7)). Para os demais componentes do SF-12, não houve diferença estatisticamente significante entre os pacientes que receberam givosirana e placebo.	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Experiência do paciente pelos questionários PGIC (<i>Patient Global Impression of Change</i>) e PPEQ (<i>Porphyria Patient Experience Questionnaire</i>)									

01	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Balwani e colaboradores avaliaram a experiência do paciente pelos questionários PGIC (Patient Global Impression of Change) e (PPEQ) (Porphyria Patient Experience Questionnaire), sendo que nesse primeiro questionário, 59% e 18% dos pacientes relataram um status de “muita melhora” ou “muitíssima melhora” nos grupos que receberam givosirana e placebo, respectivamente (Figura 9). E na avaliação do PPEQ, uma proporção maior de pacientes tratados com givosirana relatou melhorias na capacidade de função, atividades da vida diária e satisfação do tratamento em comparação com o placebo.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves									
02	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	No ECR de fase I, os resultados combinados das três partes, revelaram que 18% e 0% dos pacientes que receberam givosirana e placebo, respectivamente, apresentaram eventos adversos graves. No ECR ENVISION, os eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo givosirana (21%) do que no grupo placebo (9%).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos									
02	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	No ECR de fase I, os resultados combinados das três partes, revelaram que todos os pacientes que receberam placebo e 91% dos que receberam givosirana apresentaram eventos adversos. No ECR ENVISION, os eventos adversos foram mais frequentes no grupo givosirana (90%) do que no grupo placebo (80%).	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Descontinuação devido a eventos adversos									
02	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	No ECR de fase I, nenhum paciente descontinuou os tratamentos devido a eventos adversos. No ECR ENVISION, um paciente tratado com givosirana teve o tratamento descontinuado devido a evento adverso grave, enquanto no grupo placebo não houve descontinuações de tratamento devido a eventos adversos.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

^a Intervalos de confiança amplos em relação a magnitude do efeito das estimativas.

^b Os resultados dos ECR de fase I e de fase III são divergentes em relação a qual dos grupos, intervenção ou placebo, apresenta menor frequência de eventos adversos.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A givosirana ocasionou redução estatisticamente significativa da taxa média anual de ataques de porfiria e dos níveis urinário de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio, quando comparado ao placebo. Alguns domínios da qualidade de vida dos pacientes que utilizaram givosirana, mensurada pelo SF-12, e a experiência dos pacientes, mensurada pelo PGIC e PPEQ, também melhoraram significativamente em comparação aos pacientes que utilizaram placebo. Dessa forma, acredita-se que givosirana se mostrou mais eficaz que o placebo para o tratamento da porfiria hepática aguda. Contudo, o uso da givosirana também ocasionou maior frequência de eventos adversos não graves, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 4 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 4: Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Givosirana x melhor cuidado assistencial no tratamento profilático de crises de porfiria hepática aguda em adultos.	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com porfiria hepática aguda.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Taxa anual de crises agudas, mortalidade, descontinuação de tratamento e eventos adversos.	Adequado.
Horizonte temporal	Horizonte temporal de 59 anos.	Adequado.
Taxa de desconto	Taxas de desconto de 5% para os custos e desfechos clínicos.	Adequado.
Perspectiva da análise	A perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).	Adequado.
Medidas da efetividade	<i>Life years (LY): Anos de vida e Quality-Adjusted Life Years (QALY): Anos de vida ajustados pela qualidade.</i>	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Essa análise econômica considera custos médicos diretos associados a givosirana e melhor cuidado assistencial, sendo eles o custo farmacológico, custo de administração de medicamento, custo de tratamento da crise, custo de	Parcialmente adequado.

	dependência de opioides e custo de tratamento das condições crônicas.	
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov.	Adequado.
Pressupostos do modelo	Descrita detalhadamente abaixo.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

O demandante apresentou um modelo de custo-efetividade com o objetivo de avaliar os custos e benefícios de givosirana em comparação com o melhor cuidado assistencial no tratamento profilático de crises de porfirias hepáticas agudas em adultos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para isso propôs um modelo de Markov com os seguintes estados de transição: nenhuma crise (taxa anual de crises agudas (TCA) = 0); até quatro crises anuais ($0 < TCA \leq 4$); entre cinco e 24 crises anuais ($4 < TCA \leq 24$), mais de 24 crises anuais ($TCA > 24$) e morte, sendo que os pacientes entram no modelo nos estados $0 < TCA \leq 4$, $4 < TCA \leq 24$ ou $TCA > 24$ e podem transitar entre estes estados em ciclos com seis meses de duração ao longo do horizonte temporal (59 anos) (Figura 11).

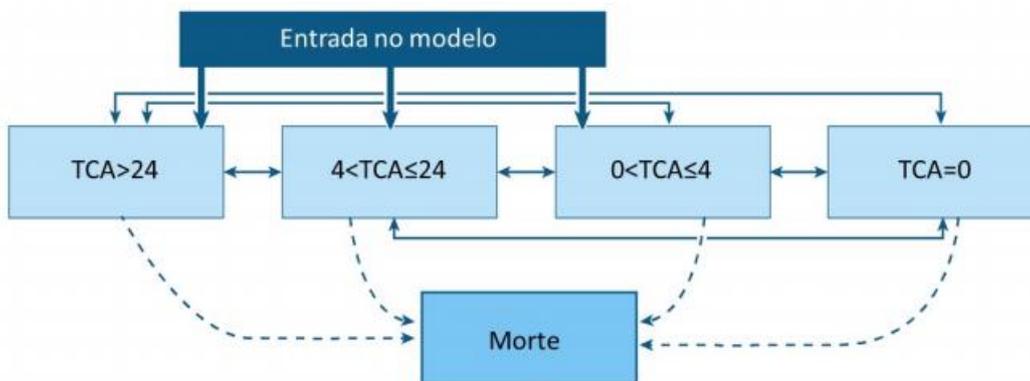


Figura 11: Modelo de Markov de estados de saúde para análise de custo-efetividade.

Legenda: TCA: Taxa anual de Crises Agudas. **Fonte:** Dossiê do demandante.

7.1.1 Parâmetros clínicos

O demandante assumiu a distribuição de pacientes entrando no modelo e a probabilidade de transição entre os estados de saúde do estudo ENVISION, ou seja, 27,2% entram no estado $0 < TCA \leq 4$, 63% no estado $4 < TCA \leq 24$, 9,8% no estado $TCA > 24$ e nenhum paciente no estado $TCA = 0$. Baseado em dados de inclusão e exclusão do estudo, nenhum paciente foi incluído no estado $TCA = 0$. Após a estimação, pelo estudo ENVISION, do número de pacientes transacionando entre os estados no início do estudo até seis meses, de seis a 12 meses e de 12 a 18 meses, o demandante estimou a

probabilidade de transição para o primeiro, segundo e terceiro ciclos do modelo. O demandante assumiu que estas probabilidades de transição seriam mantidas ao longo dos cinco anos subsequentes no modelo, uma vez que o estudo ENVISION mostrou que os benefícios clínicos observados nos seis primeiros meses de tratamento são mantidos ao final de 24 meses de acompanhamento. Após os cinco anos, o demandante assumiu a coorte como estável dentre os estados de severidade. Já as probabilidades de transição para os pacientes com o melhor cuidado assistencial, o ENVISION só apresenta dados até seis meses de acompanhamento, uma vez que a partir de seis meses, os pacientes passaram a receber tratamento com givosirana para o estudo de extensão. Sendo assim, o demandante adotou a premissa de que as probabilidades foram extrapoladas para cada ciclo até o ciclo 10 e a partir do ciclo 11, e que a coorte se mantém estável entre os estados de severidade (Tabelas 4, 5, 6 e 7).

Tabela 4: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 1.

Givosirana	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24
TCA=0	1,00	0,00	0,00	0,00
0<TCA≤4	0,85	0,08	0,08	0,00
4<TCA≤24	0,41	0,10	0,48	0,00
TCA>24	0,17	0,50	0,33	0,00

Tabela 5: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 2.

Givosirana	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24
TCA=0	0,96	0,04	0,00	0,00
0<TCA≤4	0,71	0,29	0,00	0,00
4<TCA≤24	0,12	0,35	0,53	0,00
TCA>24	0,00	0,00	0,00	1,00*

*A seleção de probabilidade de 1,0 é uma premissa conservadora com respeito ao efeito clínico de givosirana, visto que pacientes no estado TCA>24 são esperados a apresentar TCA reduzida, como visto no período duplo-cego.

Tabela 6: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com givosirana no ciclo 3.

Givosirana	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24
TCA=0	0,97	0,03	0,00	0,00
0<TCA≤4	1,00	0,00	0,00	0,00
4<TCA≤24	0,25	0,38	0,38	0,00
TCA>24	0,00	0,00	0,00	1,00*

*A seleção de probabilidade de 1,0 é uma premissa conservadora com respeito ao efeito clínico de givosirana, visto que pacientes no estado TCA>24 são esperados a apresentar TCA reduzida, como visto no período duplo-cego.

Tabela 7: Probabilidade de transição entre estados para pacientes tratados com Melhor cuidado assistencial do ciclo 1 ao 10.

Givosirana	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24
TCA=0	1,00	0,00	0,00	0,00
0<TCA≤4	0,42	0,17	0,42	0,00
4<TCA≤24	0,03	0,10	0,55	0,31
TCA>24	0,00	0,00	0,00	1,00

Devido à ausência de estudos epidemiológicos que descrevam o perfil de pacientes com PHA no Brasil, o demandante assumiu a idade média e proporção de mulheres do estudo ENVISION, de 37,5 anos e 89,0% e estimou o peso corporal médio, de 64,99 Kg, pela média ponderada dessas características segundo o IBGE.

O demandante assumiu a taxa anual de crises agudas do estudo ENVISION, referente à análise conjunta de dados aos 6, 12 e 18 meses para placebo e givosirana, sendo o número médio de ataques por ano para cada estado de saúde apresentado no Quadro 5.

Quadro 5: Taxa anual de crises agudas por estado de saúde

Estado	TCA (n/ano)
TCA=0	0,0
0<TCA≤4	2,36
4<TCA≤24	10,55
TCA>24	33,10

Legenda: TCA: taxa anual de crises agudas.

A probabilidade de descontinuação do tratamento com givosirana também foi estimada com base em dados do estudo ENVISION. A curva de tempo de tratamento foi extrapolada por funções de parametrização, sendo elas Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-Normal and Log-Logística (Figura 12). Após à descontinuação, o demandante assumiu que os pacientes permanecem no mesmo estado de saúde e não há benefício residual de givosirana.

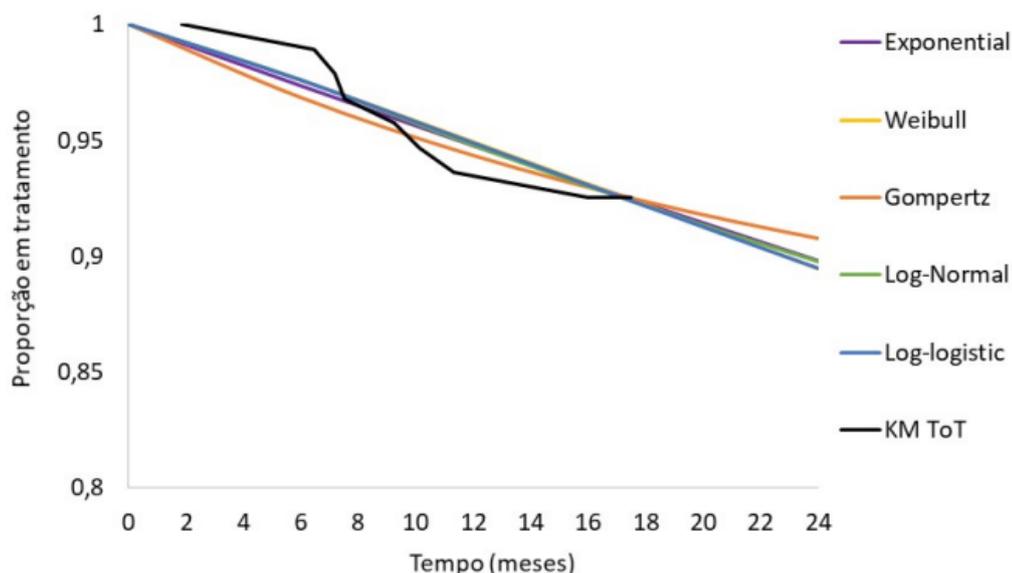


Figura 12: Curva da proporção de pacientes em tratamento (Kaplan-Meier e funções de parametrização).

Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante considerou ainda a ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento utilizado pelo paciente, sendo essas taxas extraídas do estudo ENVISION (Tabela 8).

Tabela 8: Frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.

EA grave relacionado ao tratamento	Givosirana (%)	Melhor cuidado assistencial (%)
Astenia	2,08	0,00
Lipase elevada	0,00	2,17
Hemocromatose	2,08	0,00
Cefaleia	2,08	0,00

O demandante relata que a ocorrência de crises está associada ao aparecimento de diversas comorbidades, sendo que pacientes em estados mais graves apresentam maior carga devido à comorbidades. E adota como premissa que a frequência destas condições em pacientes em estado $TCA > 24$ é igual a de pacientes em estado $4 < TCA \leq 24$, devido à ausência de dados (Tabela 9).

Tabela 9: Proporção de pacientes por comorbidade por estado de saúde.

Comorbidades	Proporção de pacientes (%)			
	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24 TCA>24
Dor de cabeça	36,4%	36,4%	29,2%	13,2%
Dor no peito	9,1%	9,1%	4,2%	1,9%
Dorsalgia	45,5%	45,5%	33,3%	7,5%
Dor abdominal	90,9%	90,9%	79,2%	28,3%
Dor em membros superiores	36,4%	36,4%	25,0%	3,8%
Dor em membros inferiores	45,5%	45,5%	25,0%	5,7%
Dor na genitália	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%

Paraestesia	36,4%	36,4%	8,3%	7,5%
Fraqueza motora	45,5%	45,5%	20,8%	7,5%
Paralisia	9,1%	9,1%	20,8%	1,9%
Incontinência urinária	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%
Neuropatia avançada	27,3%	27,3%	20,8%	0,0%
Ansiedade	45,5%	45,5%	20,8%	5,7%
Depressão	36,4%	36,4%	12,5%	9,4%
Psicose/alucinações	36,4%	36,4%	4,2%	9,4%
Insônia	27,3%	27,3%	20,8%	11,3%
Ideação suicida	18,2%	18,2%	0,0%	1,9%

O demandante relata que muitas mulheres apresentam uma redução no número de crises agudas na menopausa, devido a alterações em níveis hormonais, assim, foi assumido que todos os pacientes do sexo feminino no estado TCA=0 ao atingirem a menopausa continuarão neste estado e, portanto, podem descontinuar o tratamento com givosirana sem o risco de apresentarem crises adicionais. O demandante adotou a idade média de menopausa de 49 anos, uma vez de acordo com o Ministério da Saúde, a idade média de menopausa é entre 48 e 50 anos.

O demandante assumiu como premissa que a taxa de mortalidade é igual em todos os estados de saúde, ou seja, a mesma sobrevida em pacientes tratados com givosirana e com melhor cuidado assistencial, sendo adotada a mortalidade da população geral, definida como a mortalidade por todas as causas, reportada pelo IBGE.

O demandante considerou os dados de utilidade relacionados à idade para a população geral e, adicionalmente, subtraiu os decrementos de utilidade relacionados à PHA, que consideram a desutilidade temporária associada ao episódio agudo e decrementos de longo prazo associados aos sintomas crônicos e comorbidades (Figura 13).

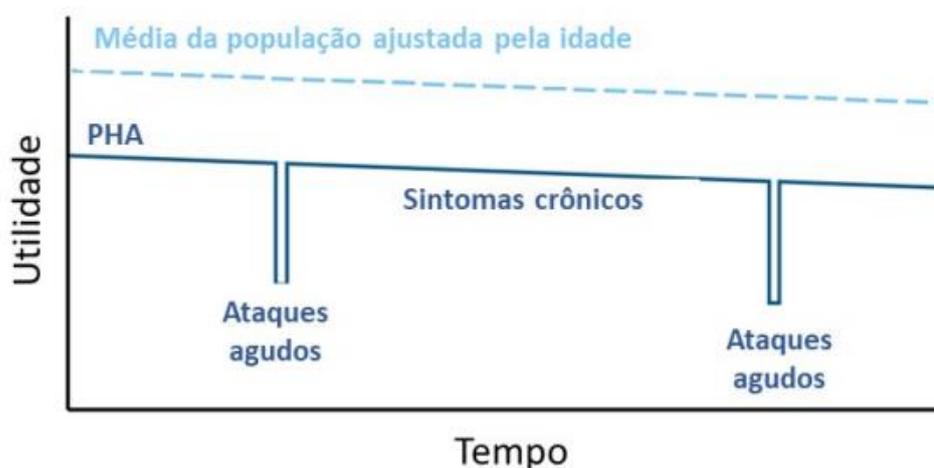


Figura 13: Gráfico ilustrativo da utilidade no modelo.

Legenda: PHA: Porfiria Hepática Aguda. **Fonte:** Dossiê do demandante.

A utilidade da população geral no Brasil por faixa etária foi reportada por Silva e colaboradores (22), apesar de não incluir toda a população do país. Estes dados foram adotados nesta ACE pelo demandante (Tabela 10).

Tabela 10: Utilidade média da população geral por faixa etária.

Faixa etária (anos)	Valores de utilidade (ambos os sexos)
18-24	0,912
25-34	0,904
35-44	0,891
45-59	0,858
≥ 60	0,822

O demandante considerou ainda que cada episódio agudo está associado a uma redução temporária na qualidade de vida relacionada à saúde, adotando que a duração média de cada crise é de 7,3 dias, com base no estudo EXPLORE (15). O demandante estimou essa desutilidade pela diferença entre a utilidade média durante a crise (0,4083) e a utilidade média durante o período sem crise (0,6259), determinadas por meio do questionário EQ-5D, resultando em -0,2176. O demandante assumiu também desutilidades para cada uma das categorias de condições crônicas (dores crônicas, condições neurológicas e condições psiquiátricas) (Tabela 11). Com base nos dados exibidos na Tabela 11 e nas proporções de pacientes com cada condição crônica, exibidas na Tabela 10, o demandante estimou o impacto médio destas condições na qualidade de vida dos pacientes em cada estado de saúde (Tabela 12).

Tabela 11: Decrementos em utilidade para condições crônicas associadas à PHA.

Condição	Decremento em utilidade	Fonte
Dores crônicas	-0,217	Ara and Brazier et al., 2011 (23)
Neurológicas	-0,227	Sullivan et al., 2011 (24)
Psiquiátricas	-0,111	Sullivan et al., 2011 (24)

Tabela 12: Decremento médio na utilidade devido às condições crônicas por estado de saúde.

Estado	Decremento de utilidade
TCA=0	-0,123
0<TCA≤4	-0,337
4<TCA≤24	-0,485
TCA>24	-0,485

7.1.2 Parâmetros econômicos

O demandante considera custos médicos diretos associados a givosirana e ao melhor cuidado assistencial, sendo eles o custo farmacológico, custo de administração de medicamento, custo de tratamento da crise, custo de dependência de opioides e custo de tratamento das condições crônicas.

O custo de givosirana foi obtido na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (60), em novembro de 2020. O frasco de conteúdo 189 mg de givosirana (substância ativa) possui um PMVG ICMS 0% de

R\$ 167.239,27. Contudo, por se tratar de um medicamento que atualmente não apresenta nenhuma desoneração fiscal, a Secretaria Executiva da Conitec considera mais adequado a utilização do ICMS do estado de origem, Goiás, ICMS 17%, ou seja, o valor do givosirana de R\$ 202.938,13.

Considerando a posologia recomendada na bula de givosirana aprovada pela Anvisa, o demandante assumiu que cada paciente recebe uma dose subcutânea de 2,5 mg/kg por mês. Considerando o peso corporal médio de 64,99 kg, a dose mensal é de 162,5 mg de givosirana, o que requer a utilização de um frasco por mês. Ainda, a partir do padrão observado no estudo ENVISION, o demandante adotou uma intensidade de dose relativa de 0,99, estimada com base em 12 doses perdidas dentre 1.181 doses. Dado que um ciclo possui seis meses, o custo por ciclo de givosirana é de R\$ 993.240. Ainda, foi assumindo que a injeção subcutânea de medicamento requer um acompanhamento profissional, por isso o demandante adotou o custo de administração de R\$ 0,63, obtido no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP).

O demandante assumiu que 80% das crises são tratados em serviços de emergência e 20% requerem internação do paciente, baseado na opinião de especialistas em PHA no Brasil. Considerando isso, o demandante estimou o custo de tratamento de uma crise aguda. A taxa de utilização de recursos médicos para crises tratadas nestes dois ambientes foi determinada a partir da estimativa, com base na opinião dos especialistas, de que tratamentos em emergência têm duração média de 5 dias e tratamentos de pacientes hospitalizados duram em média 14 dias.

O demandante considerou que o custo de tratamento de uma crise inclui a utilização de medicamentos, consultas médicas e não-médicas e taxas de leitos hospitalares, adotando uma metodologia de micro custeio para determinação da frequência de utilização de recursos de acordo com o ambiente onde a crise é tratada, baseando-se na opinião de especialistas em PHA (Tabela 13 e 14). O demandante realizou duas análises, uma considerando e uma desconsiderando os custos associados à hemina. Contudo, a Secretaria Executiva da CONITEC optou por apresentar apenas a análise desconsiderando esses custos, uma vez que este tratamento não está incorporado no SUS.

Tabela 13: Taxa de utilização de consultas e outros recursos não-farmacológicos.

Recurso	Emergência (5 dias)		Hospitalização (14 dias)	
	% coorte	Quantidade	% coorte	Quantidade
Consulta com médico	100,0%	100,0%	100,0%	28,0
Consulta com especialista da dor	0,0%	-	70,0%	2,00
Consulta com dietista	0,0%	-	70,0%	14,00
Consultor – saúde mental	0,0%	-	30,0%	14,00
Consultor - neurologista	0,0%	-	100,0%	14,00
Sessão de fisioterapia	0,0%	-	70,0%	14,00
Consulta com psicólogo	0,0%	-	100,0%	14,00
Transporte/ambulância	2,5%	1,00	2,5%	1,00
Serviço de emergência antes de hospitalização	2,5%	1,00	2,5%	1,00
Leito hospitalar (dias)	0,0%	-	100,0%	14,00
Leito de UTI (dias)	0,0%	-	20,0%	5,00

Tabela 14: Custo unitário de consultas e outros recursos não-farmacológicos.

Recurso	Custo unitário (R\$)	Fonte
Consulta com médico (pronto atendimento)	11,00	
Consulta com médico	10,00	SIGTAP/DATASUS (25)
Consulta com especialista da dor	10,00	SIGTAP/DATASUS (25)
Consulta com dietista	10	SIGTAP/DATASUS (25)
Consultor – saúde mental	2,55	SIGTAP/DATASUS (25)
Consultor - neurologista	10	SIGTAP/DATASUS (25)
Sessão de fisioterapia	4,67	SIGTAP/DATASUS (25)
Consulta com psicólogo	6,3	SIGTAP/DATASUS (25)
Transporte/ambulância	29,73	SIGTAP/DATASUS (25)
Serviço de emergência antes de hospitalização	12,47	SIGTAP/DATASUS (25)
Leito hospitalar (dias)	20,06	SIGTAP/DATASUS (25)
Leito de UTI (dias)	508,63	SIGTAP/DATASUS (25)

Os custos de medicamentos utilizados no tratamento de crises foram obtidos do Painel de Preços (26), referente a compras do Ministério da Saúde em 2020, e da lista de preços da CMED (27) (Tabela 15). A taxa de utilização destes medicamentos foi estimada pelo demandante com base na opinião de especialistas e a quantidade de unidades foi estimada com base nas posologias recomendadas em bula e no tempo de permanência em cada ambiente (emergência ou leito hospitalar) (Tabela 16).

Tabela 15: Custos de medicamentos utilizados no tratamento de crises.

Recurso	Custo unitário (R\$)	Fonte (nota explicativa)
Albumina	106,13	Painel de Preços. Nota: referente a frasco de 50mL de 20% albumina humana
Opioide (morfina)	4,96	Painel de Preços. Nota: solução IV, 1mg/ml x 2 ml por frasco
Analgesia controlada pelo paciente IV (morfina)	6,29	Painel de Preços. Nota: solução IV, 1mg/ml x 2 ml por frasco; Gouvêa et al. Custo direto da instalação, manutenção e desligamento da bomba de analgesia.
Antiemético (Ondansetrona IV)	1,26	Painel de Preços. Nota: solução IV, 2mg/ml x 2 ml por frasc
Antihistamina (Prometazina)	1,99	Painel de Preços. Nota: solução IV, 25mg/ml x 2 ml por frasco
Clorpromazina	1,31	Painel de Preços. Nota: solução IV, 5mg/ml x 5 ml por frasco

Tabela 16: Taxa de utilização de medicamentos no tratamento de crises.

Recurso	Emergência (5 dias)		Hospitalização (14 dias)		Nota explicativa
	% coorte	Quantidade	% coorte	Quantidade	
Opioide (morfina)	50,0%	150,0	96,7%	420,00	Dose diária: 60 mg
Analgesia controlada pelo paciente IV (morfina)	0,0%	10,00	100,0%	28,00	Dose diária: 60 mg
Antiemético (Ondansetrona IV)	50,0%	10,00	100,0%	28,00	Dose diária: 8 mg
Antihistamina (Prometazina)	50,0%	5,00	0,0%	14,00	Dose diária: 50 mg
Clorpromazina	10,0%	5,00	0,0%	14,00	Dose diária: 25 mg

Eventos adversos de hemina	100,0%	1,00	100,0%	1,00	Considerad os EAs descritos na Tabela 23 Utilizada na preparação de hemina
Albumina	100,0%	4,00	100,0%	8,00	

Com base nos dados acima, o demandante estimou que o custo médio de tratamento de uma crise é R\$ 1.723,24, desconsiderando os custos com hemina.

O demandante considerou ainda o custo de manejo das condições crônicas, que foi obtido a partir de dados do DataSUS (Tabela 17).

Tabela 17: Custo de manejo das condições crônicas associadas à PHA.

Condição	Custo anual
Dor de cabeça	R\$ 70,85
Dor no peito	R\$ 96,80
Dorsalgia	R\$ 106,89
Dor abdominal	R\$ 173,93
Dor em membros superiores	R\$ 56,72
Dor em membros inferiores	R\$ 56,72
Dor na genitália	R\$ 66,31
Parestesia	R\$ 73,00
Fraqueza motora	R\$ 23,23
Paralisia	R\$ 130,46
Incontinência urinária	R\$ 251,01
Neuropatia avançada	R\$ 464,86
Ansiedade	R\$ 88,83
Depressão	R\$ 209,82
Psicose/alucinações	R\$ 479,76
Insônia	R\$ 17,01
Ideação suicida	R\$ 14,86

Considerando a frequência destas condições, o demandante estimou o custo de manejo para pacientes em cada estado de saúde (Tabela 18).

Tabela 18: Custo de manejo das condições crônicas por estado de saúde.

Estado de saúde	Custo por ciclo (R\$)
TCA=0	77,80
0<TCA≤4	222,81
4<TCA≤24	381,24
TCA>24	381,24

O demandante adotou nesta ACE o custo associado à dependência de opioides. Com base no estudo de Neeleman e colaboradores (28), assumiu que 82% dos pacientes nos estados de saúde 4<TCA≤24 e TCA>24 apresentam dependência

de opioides. Este custo não é considerado para pacientes nos estados de saúde $0 < TCA \leq 4$ e $TCA = 0$, dada a baixa incidência de crises. Foi assumido que, para diminuição da dependência de opioides, pacientes são acompanhados em consultas médicas mensais, no valor de R\$ 10,00, obtido do SIGTAP, assim, o custo devido a dependência de opioides durante um ciclo é de R\$ 60,00.

7.1.3 Resultado

Com base nos parâmetros clínicos e econômicos descritos, o demandante estimou os anos de vida (*Life Years*, LYs), o QALY e os custos por paciente para o braço de givosirana e do melhor cuidado assistencial. Pacientes tratados com givosirana apresentam 4,7 QALYs incrementais em comparação aos melhores cuidados assistenciais. As razões de custo-efetividade incrementais estimadas pelo demandante e recalculadas considerando o ICMS 17% pela Secretaria Executiva da Conitec foram de R\$2.892.086/QALY e R\$ 3.538.767/QALY (Tabela 19 e 20).

Tabela 19: Resultados da avaliação econômica com o valor de aquisição da givosirana com PMVG ICMS 0% de R\$ 167.239,27, considerado pelo demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Melhor cuidado assistencial	R\$ 678.126	5,2	-	-	-
Givosirana	R\$ 14.286.979	9,9	R\$ 13.608.853	4,7	R\$ 2.892.086

Tabela 20: Resultados da avaliação econômica com o valor de aquisição da givosirana PMVG com ICMS 17% de R\$202.938,13, considerado pela Secretaria Executiva da Conitec.

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Melhor cuidado assistencial	R\$ 678.126	5,2	-	-	-
Givosirana	R\$ 15.973.713	9,9	R\$ 16.651.839	4,7	R\$ 3.538.767

Na composição dos custos observa-se que o custo de aquisição de givosirana é o mais representativo (R\$ 14.255.545,66), e que o custo de manejo de crises é significativamente maior em um paciente tratado com os melhores cuidados assistenciais em comparação a givosirana (Tabela 21).

Tabela 21: Composição de custos por braço de tratamento.

Categoria de custo	Custo Givosirana	Custo melhor cuidado assistencial
Medicamento	R\$ 14.255.545,66	R\$ 0,00
Administração	R\$ 54,25	R\$ 0,00
Condições crônicas	R\$ 3.397,51	R\$ 10.189,24
Crises	R\$ 27.869,12	R\$ 666.675,05
Eventos adversos	R\$ 26,58	R\$ 58,80
Dependência de opioides	R\$ 85,44	R\$ 1.202,77

7.1.4 Análise de sensibilidade

O demandante realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística variando todos os parâmetros alvo de incertezas no modelo. Os limites inferior e superior foram determinados com base no intervalo de confiança de 95%, quando reportado na literatura. Caso somente o erro padrão (EP) fosse reportado, o intervalo de confiança aproximado foi estimado como $\pm 1,96 \times EP$. Caso o EP não fosse reportado, foi adotado 10% do valor base como EP.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística mostram que a taxa de desconto dos desfechos clínicos é a de maior influência na RCEI. A desutilidade associada às crises também exerce grande influência no resultado (Figura 14).

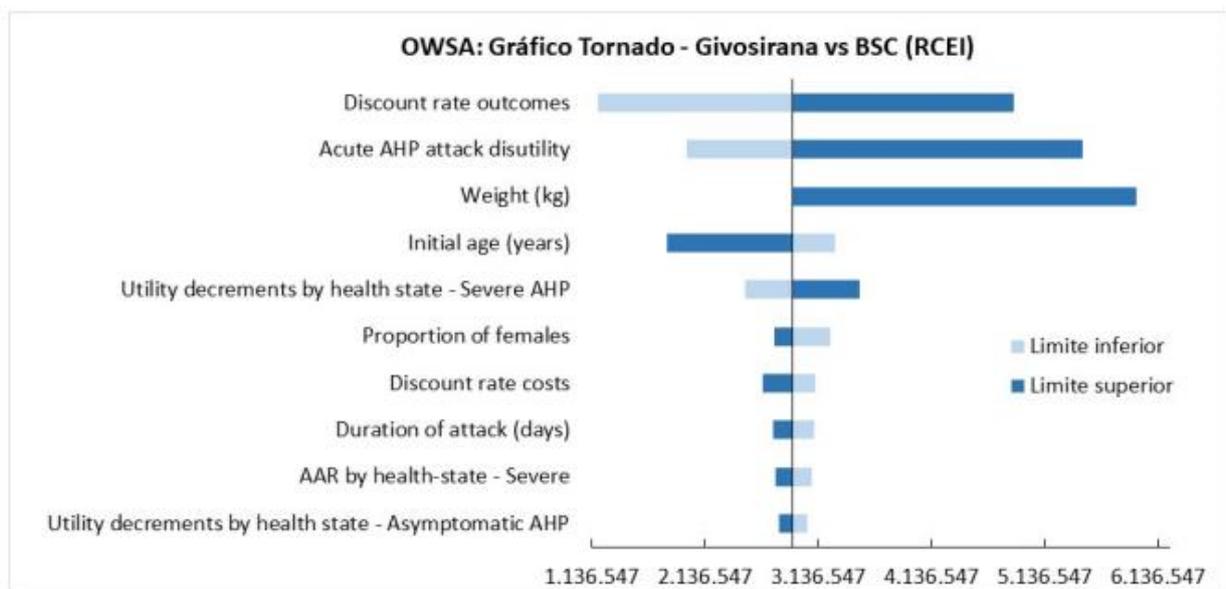


Figura 14: Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.

Legenda: *Discount rate outcomes*: taxa de desconto dos desfechos clínicos; *Acute AHP attack disutility*: Desutilidade do ataque porfiria hepática aguda; *Weight*: peso; *Initial age (years)*: idade inicial (anos); *Utility decrements by health state – Severe AHP*: Diminuição da utilidade por estado de saúde – Porfiria Hepática aguda grave; *Proportion of females* proporção de mulheres;; *Discount rates costs*: custos das taxas de desconto; *Duration of attack (days)*: duração do ataque (dias); *AAR by health state severe*: Taxa anual de ataques de porfiria por estado de saúde grave; *Utility decrements by health state – Asymptomatic AHP*: Reduções de utilidade por estado de saúde – porfiria hepática aguda assintomática. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Das 1.000 simulações com valores aleatórios, dentro do intervalo de confiança, para cada parâmetro da ACE, 100% delas se encontram no quadrante nordeste do plano de custo-efetividade (Figura 15).

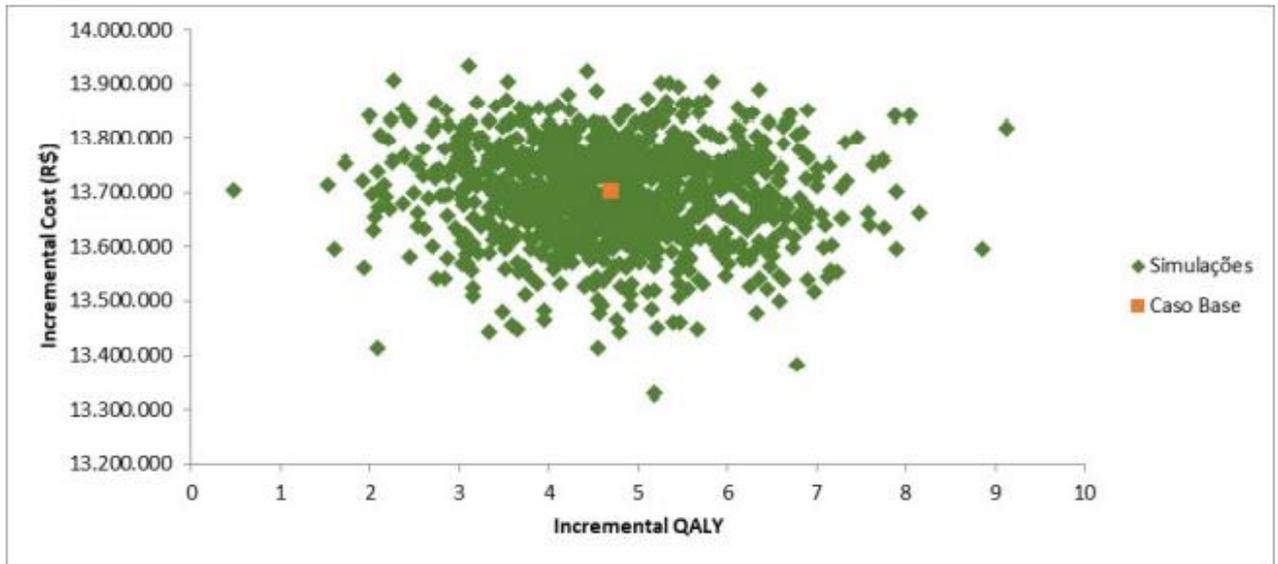


Figura 15: Plano de Custo-Efetividade da análise de sensibilidade probabilística.

Legenda: *Incremental Cost*: Custo incremental; *Incremental Qaly*: Anos de vida ajustados pela qualidade incremental. **Fonte:** Dossiê do demandante.

7.1.5 Limitações

O modelo do demandante assume várias premissas de estudos conduzidos fora do país, sendo uma limitação importante, uma vez que estes dados podem apresentar variabilidade relevante entre diferentes populações. Ademais, o estudo ENVISION apresenta um curto período de seguimento em relação ao horizonte temporal, dessa forma, muitas extrapolações foram realizadas. Ressalta-se também que o estudo ENVISION só incluiu pacientes que tiveram pelo menos duas crises em seis meses antes do início do estudo, o que pode tornar infidedigna a extrapolação de alguns dados para pacientes no estado de saúde TCA=0.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação de givosirana ao SUS para o tratamento profilático de crises de porfiria hepática aguda em adultos, o demandante realizou uma análise de impacto orçamentário no Microsoft Excel®. Nesta análise de impacto no orçamento, dois cenários foram comparados:

- Cenário sem givosirana (ou Cenário base atual), no qual a givosirana não está disponível como uma opção para o tratamento de PHA;
- Cenário com givosirana (ou Cenário alternativo), no qual a givosirana está disponível no SUS como uma opção para o tratamento de PHA.

O modelo estimou os custos relacionados ao tratamento com givosirana em comparação com os melhores cuidados assistenciais na população-alvo (Figura 16).

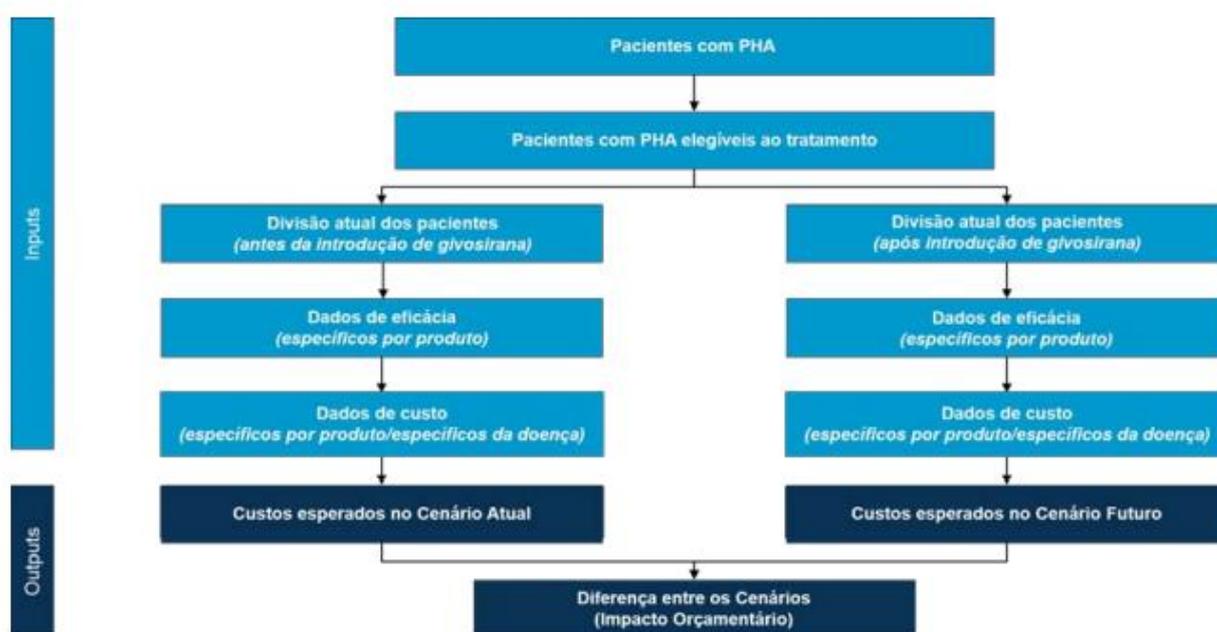


Figura 16: Visão geral da estrutura do modelo do impacto orçamentário elaborado pelo demandante.

Legenda: PHA: porfiria hepática aguda; *Inputs*: entradas; *Outputs*: saídas. **Fonte:** Dossiê do demandante.

O demandante adotou um horizonte temporal de 5 anos. Entende-se que pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana e que, portanto, entrarão no modelo, são pacientes que apresentam recorrência de crises e, por isso, buscariam tratamento, como givosirana. Sendo assim, o demandante definiu o estado Sintomático Recorrente, que inclui pacientes de PHA que apresentaram pelo menos uma crise nos últimos 12 meses, e o estado Sintomático não-recorrente, que inclui pacientes de PHA que não apresentaram crise nos últimos 12 meses. Pacientes entram no modelo somente no estado Sintomático Recorrente (Figura 17).

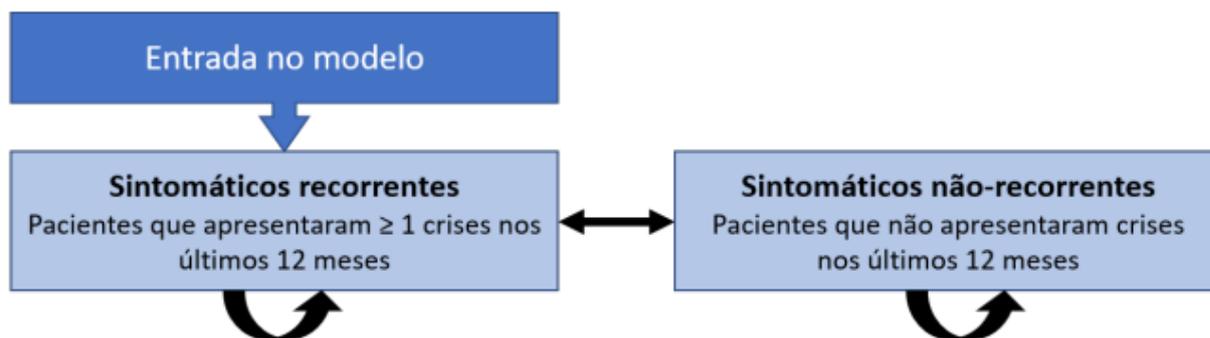


Figura 17: Estrutura base da análise de impacto orçamentário elaborado pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante.

Os mesmos estados de transição da análise custo-efetividade foram adotados, sendo que os pacientes nos sub-estados $4 < TCA \leq 24$ e $TCA > 24$ estão contemplados no estado Sintomático Recorrente e pacientes nos sub-estados $0 < TCA \leq 4$ e $TCA = 0$ estão contemplados no estado Sintomático Não-Recorrente (Figura 18).

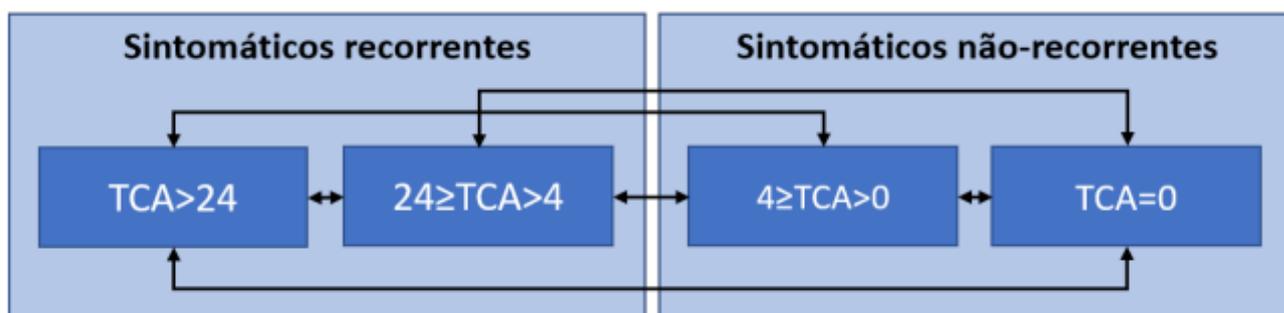


Figura 18: Modelo de Markov de estados de saúde para análise de impacto orçamentário.
Legenda: TCA=Taxa anual de crises agudas. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Os pacientes apresentam probabilidade anual de transição entre os sub-estados de saúde dependente do tratamento que utilizam. Estas probabilidades foram obtidas e extrapoladas a partir de dados do estudo ENVISION (29). Os resultados destes estudos demonstraram que givosirana é superior ao melhor cuidado assistencial em reduzir a carga de crises. Pacientes tratados com givosirana apresentam maior probabilidade de estar em sub-estados menos graves ($TCA < 4$) (Tabela 22 e 23).

Tabela 22: Probabilidade de transição entre subestados para pacientes tratados com givosirana.

Givosirana	TCA=0	$0 < TCA \leq 4$	$4 < TCA \leq 24$	TCA>24	Total
TCA=0	96%	4%	0%	0%	100%
$0 < TCA \leq 4$	71%	29%	0%	0%	100%
$4 < TCA \leq 24$	12%	35%	53%	0%	100%
TCA>24	17%	50%	33%	0%	100%

Tabela 23: Probabilidade de transição entre sub-estados para pacientes tratados com o melhor cuidado assistencial

melhor cuidado assistencial	TCA=0	0<TCA≤4	4<TCA≤24	TCA>24	Total
TCA=0	58%	42%	0%	0%	100%
0<TCA≤4	42%	17%	42%	0%	100%
4<TCA≤24	3%	10%	55%	31%	100%
TCA>24	0%	0%	0%	100%	100%

O demandante assumiu que 86,6% entram no estado TCA>24 e 13,4% no estado 4<TCA≤24. Essa AIO inclui três tipos de parâmetros clínicos diferentes, que impactam diretamente os custos: taxa anual de crises agudas, comorbidades associadas aos estados de saúde e taxa de eventos adversos. A taxa anual de crise agudas (Quadro 5), a frequência das condições crônicas por estado de saúde e frequência e custos de eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram as mesmas adotadas na ACE.

A população-alvo do tratamento com givosirana consiste em pacientes com PHA sintomática, contudo, não há dados epidemiológicos de prevalência ou incidência de PHA no Brasil e mesmo os dados de outros países são escassos. Dessa forma, o demandante considerou o estudo de Elder e colaboradores (12) conduzido na Europa e que estimou uma prevalência de 9,9 casos para cada um milhão de habitantes e uma incidência de 0,23 novos casos para cada um milhão de habitantes por ano. Dada a ausência de alternativas de tratamento e limitado conhecimento sobre a doença, o demandante estimou que somente 20% dos pacientes com PHA estariam diagnosticados e que 50% dos pacientes identificados com PHA teriam apresentado pelo menos uma crise nos últimos 12 meses.

O demandante adotou os dados do IBGE de estimativas da população brasileira em 2021 (30), dessa forma, haveria aproximadamente 212 pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana com incremento de cinco novos pacientes elegíveis a cada ano (Tabela 24).

Tabela 24: Número de pacientes elegíveis ao tratamento com givosirana ao longo do horizonte temporal.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes elegíveis	212	217	222	227	232

O cenário base atual considera que a participação de mercado de givosirana é nula, visto que ainda não está incorporado no SUS. Já no cenário alternativo, o demandante estimou um *Market share* inicial de 5% no primeiro ano, com aumentos até 50% no quinto ano (Tabela 25).

Tabela 25: Participação de mercado dos tratamentos no cenário alternativo de incorporação da givosirana.

Cenário alternativo

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Givosirana	5%	15%	30%	40%	50%
Melhor cuidado assistencial	95%	85%	70%	60%	50%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Assim, partir dos dados epidemiológicos e de participação de mercado, o demandante estimou o número de pacientes que utilizarão cada tratamento a cada ano (Tabela 26).

Tabela 26: Número de pacientes por tratamento a cada ano no cenário alternativo com a incorporação da givosirana estimado pelo demandante.

Cenário alternativo de incorporação da givosirana					
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Givosirana	11	33	67	91	116
Melhor cuidado assistencial	201	184	155	136	116
Total	212	217	222	227	232

Contudo, a Secretaria Executiva da CONITEC, acredita que esse *Market share* pode estar subestimado, uma vez que, no caso de incorporação, a givosirana seria a única alternativa terapêutica disponível para o tratamento da PHA, sendo uma tecnologia de fácil armazenamento e administração ambulatorial.

A análise do demandante leva em consideração várias categorias de custos, sendo que os custos indiretos associados ao paciente e ao cuidador não foram incluídos (Tabela 27).

Tabela 27: Tipos de custos adotados na AIO.

Tipo de custo	Notas
1.Custos do tratamento farmacológico	Inclui custos de aquisição do tratamento farmacológico; (diferentes opções de cálculo estão disponíveis, por exemplo, com/sem desperdício)
2.Custos de administração do tratamento	Inclui os custos necessários para administrar a terapia.
3.Custos do tratamento único de crises agudas	Inclui custos para tratamento de crises agudas em ambiente hospitalar.
4.Custos do acompanhamento da doença	Inclui custos associados ao controle da PHA; a prevalência de sintomas crônicos está correlacionada à frequência de crises agudas. A qualquer momento, o paciente pode estar em um dos seguintes estados de saúde: - Pacientes com 0 crise/ano. - Pacientes com > 0 e ≤ 4 crises/ano. - Pacientes com > 4 e ≤ 24 crises/ano. - Pacientes com > 24 crises/ano. A distribuição dos pacientes nos quatro estados de saúde depende do tratamento recebido. Os custos aumentam com o aumento da taxa de crise aguda
5.Custos do controle de EAs relacionados ao tratamento	Inclui custos para o gerenciamento de eventos adversos graves relacionados ao tratamento.

O demandante considerou como o custo de givosirana, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 0% de ICMS, que é de R\$ 167.239,27 (27), referente à um frasco de solução injetável com 189 mg de givosirana (substância ativa). Contudo, por se tratar de um medicamento que atualmente não apresenta nenhuma desoneração fiscal, a

Secretaria Executiva da Conitec considerou mais adequado a utilização do ICMS do estado de origem, Goiás, ICMS 17%, ou seja, o valor do givosirana de R\$ 202.938,13.

A posologia adotada pelo demandante foi a recomendada na bula de GIVLAARI aprovada pela Anvisa, que é de 2,5mg/kg de massa corporal, administrada uma vez por mês. Dessa forma, o demandante considerou a idade média e proporção de mulheres dos pacientes incluídos no estudo ENVISION (29), de 37,5 anos e 89%, respectivamente. Assim, o demandante estimou o peso médio ponderado de um paciente com essas características, sendo de 64,99 kg, tomando como base dados do IBGE (30), ou seja, a concentração mensal recomendada de givosirana seria de 162,5 mg, o que indica que um frasco do medicamento por administração seria suficiente. O demandante assumiu que não ocorreria aproveitamento de frascos fracionados (Tabela 28).

Tabela 28: Custos e posologia de givosirana nos cálculos do demandante e da Secretaria Executiva da CONITEC.

Parâmetro	Valores estimados pelo demandante	Valores estimados pela Secretaria Executiva da CONITEC
Preço por frasco (R\$)	R\$ 167.239,27	R\$ 202.938,13*
mg por frasco	189,00	189,00
Número de frascos por apresentação	1,00	1,00
Posologia por administração (mg/kg)	2,50	2,50
Peso corporal médio (Kg)	64,99	64,99
Concentração por administração (mg)	162,5	162,5
Frascos por administração	1,00	1,00
Custo por administração (R\$)	R\$ 167.239,27	R\$ 202.938,13
Número de administrações por mês	1,00	1,00
Custo por mês por paciente (R\$)	R\$ 167.239,27	R\$ 202.938,13
Custo anual por paciente (R\$)	R\$ 2.006.871,22	R\$ 2.435.257,56

* PMVG CMED com ICMS do estado de origem, Goiás, ICMS 17%.

O demandante assumiu ainda o custo de administração da injeção subcutânea da givosirana, de R\$ 0,63, obtido no SIGTAP/DATASUS, uma vez que segundo a bula, o medicamento deve ser administrado por um profissional da saúde (25). Ademais, o demandante considerou que 80% das crises de porfiria seriam tratadas em serviços de emergência e 20% iriam requer hospitalização.

Dessa forma, os custos incrementais da incorporação de givosirana, acumulado em cinco, foi de 628,5 e 767,6 milhões de reais, estimados pelo demandante e pela Secretaria Executiva da CONITEC, respectivamente (Tabelas 29 e 30).

Tabela 29: Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise estimado pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção ¹	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
-----	--------------------	--	------------------------------------	--	--

2021	212	R\$ 6.942.992	5%	R\$ 27.987.749	R\$ 21.044.757
2022	217	R\$ 7.106.741	15%	R\$ 71.730.027	R\$ 64.623.286
2023	222	R\$ 7.270.491	30%	R\$ 139.495.095	R\$ 132.224.603
2024	227	R\$ 7.434.242	40%	R\$ 187.704.421	R\$ 180.270.179
2025	232	R\$ 7.597.992	50%	R\$ 237.899.102	R\$ 230.301.110
Total em 5 anos		R\$ 36.352.458		R\$ 664.816.394	R\$ 628.463.936

¹ Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 2.006.871,22.

Tabela 30: Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise estimado pela Secretaria Executiva da CONITEC.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção ¹	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	212	R\$ 6.942.991,00	5%	R\$ 33.502.830,32	R\$ 26.559.839,32
2022	217	R\$ 7.106.741,00	15%	R\$ 86.770.118,96	R\$ 79.663.377,96
2023	222	R\$ 7.270.491,00	30%	R\$ 169.000.234,04	R\$ 161.729.743,04
2024	227	R\$ 7.434.242,00	40%	R\$ 227.089.640,92	R\$ 219.655.398,92
2025	232	R\$ 7.597.991,00	50%	R\$ 287.592.794,92	R\$ 279.994.803,92
Total em 5 anos		R\$ 96.353.456,00		R\$ 803.955.619,16	R\$ 767.603.163,16

¹ Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 2.435.257,56

Limitações

O demandante aponta como limitação, as mesmas observadas na ACE e ressalta que a escassez de estudos epidemiológicos sobre a perspectiva brasileira são uma limitação desta AIO e podem aumentar o nível de incerteza dos resultados obtidos. Outra limitação importante destacada pela Secretaria Executiva da Conitec foi a taxa de difusão no mercado que pode estar subestimada, o que poderia aumentar consideravelmente o impacto orçamentário da incorporação da givosirana no SUS.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* estava com uma avaliação da givosirana para porfiria hepática aguda em desenvolvimento, contudo, devido ao agravamento da pandemia do COVID-19 e suas consequentes restrições de bloqueio que afetaram negativamente uma série de funcionários do NICE se fez necessário cancelar a primeira discussão desse tema, inicialmente planejada para três de março de 2021. A página do NICE informa que a discussão desse tema será reagendada o mais rápido possível (31).

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* também está com uma avaliação da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com PHA em andamento, no qual até o dia 19 de março de 2021 está aberto um chamamento para comentários e opiniões de paciente e médicos sobre o uso do medicamento (32).

Nas agências *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* não foram encontrados relatos de avaliação da givosirana para tratamento de pacientes com PHA.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de porfirias hepáticas agudas. A busca foi realizada no dia 19/03/2021, utilizando-se os termos “Porphyria, Acute Hepatic”, “Acute Hepatic Porphyria”, “Porphyria” e “Acute Intermittent Porphyria” no CliniCalTrials; no Cortellis, foi utilizado o termo “Hepatic porphyria” e “Acute intermittent porphyria”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com givosirana (tecnologia analisada neste relatório de recomendação) (33).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de porfirias hepáticas agudas.

Informação de patente

Foi depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), em novembro de 2001, um pedido de patente para givosirana de número PI 0115814-7 B1. A patente foi concedida em outubro de 2019 e expira em outubro de 2029 (34).

10. IMPLEMENTAÇÃO

No caso de uma potencial incorporação da givosirana para o tratamento da porfiria hepática aguda no SUS, será necessário a elaboração do PCDT de porfiria hepática aguda para definição do posicionamento das opções terapêuticas disponíveis e dos critérios para utilização de cada uma destas.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apenas um único ECR de fase I e um de fase III, ambos de baixo risco de viés, foram recuperados pelas buscas de evidências, revelando que a givosirana ocasionou redução estatisticamente significativa da taxa média anual de ataques de porfiria e dos níveis urinário de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio e melhora da qualidade de vida dos pacientes que utilizaram givosirana, quando comprado ao placebo. Dessa forma, acredita-se que givosirana se mostrou mais eficaz que o placebo para o tratamento da porfiria hepática aguda. Contudo, o uso da givosirana também ocasionou maior frequência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos.

Na análise econômica de custo-efetividade, a givosirana se revelou mais efetiva e mais onerosa, com razões de custo-efetividade incrementais estimadas pelo demandante e recalculadas considerando o ICMS 17% pela Secretaria Executiva da Conitec de R\$2.892.086/QALY e R\$ 3.538.767/QALY, respectivamente. A composição dos custos revelou que o custo de aquisição de givosirana é o mais representativo e os resultados da análise de sensibilidade determinística mostram que a taxa de desconto dos desfechos clínicos e a desutilidade associada às crises são as de maior influência na razão de custo-efetividade incremental.

As estimativas de impacto orçamentário conduzidas pelo demandante e recalculadas considerando o ICMS 17% pela Secretaria Executiva da Conitec revelaram que a incorporação da givosirana no SUS ocasionaria um aumento de gastos, acumulado em cinco, de 628,5 e 767,6 milhões, respectivamente. Contudo, uma limitação importante destacada pela Secretaria Executiva da Conitec foi a taxa de difusão no mercado que pode estar subestimada, o que poderia aumentar consideravelmente o impacto orçamentário da incorporação da givosirana no SUS. Ademais, é importante ressaltar que o impacto orçamentário e a ACE não consideraram a mesma população, uma vez que, o impacto orçamentário considerou elegível ao tratamento apenas os pacientes com PHA que apresentaram pelo menos uma crise nos últimos 12 meses.

O tratamento da porfiria hepática aguda com o uso da givosirana é recente, sendo que este ainda está em fase de avaliação pelas principais agências internacionais de incorporação de tecnologias, tais como, NICE e CADTH. Enquanto em outras agências, tais como, SMC, INFARMED, PBS e PHARMAC, a avaliação da givosirana para o tratamento da porfiria hepática aguda aparentemente ainda não foi nem se quer pautada.

No caso de uma potencial incorporação da givosirana para o tratamento da porfiria hepática aguda no SUS, será necessário a elaboração do PCDT de porfiria hepática aguda.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros presentes deliberaram 96ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de abril de 2021, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas, devido ao elevado valor da razão de custo-efetividade incremental.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 28 foi realizada entre os dias 26/04/2021 e 17/05/2021. Foram recebidas 590 contribuições, sendo 86 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 504 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

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

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que 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.

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 (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 86 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 29 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Tabela 31: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 28/2021 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	83 (96,5)
Paciente	12 (14,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	23 (27,7)
Profissional de saúde	41 (49,4)
Interessado no tema	7 (8,4)

Tabela 32: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 28/2021 por meio do formulário técnico científico

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	55 (66,3)
Masculino	28 (33,7)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (1,2)
Branco	51 (61,4)
Indígena	1 (1,2)
Pardo	23 (27,7)
Preto	7 (8,4)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	2 (2,6)
25 a 39 anos	34 (44,7)
40 a 59 anos	32 (42,1)
60 anos ou mais	8 (10,5)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (1,1)
Nordeste	17 (19,5)
Sul	6 (6,9)
Sudeste	59 (67,8)
Centro-oeste	3 (3,4)
País estrangeiro	1 (1,1)

Perfil dos participantes

A maioria dos participantes eram mulheres (66,3%), com idades entre 25 e 39 anos (44,7%), residentes na região sudeste (67,8%) e que autodeclararam sua cor de pele como branca (61,4%).

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 33 alusivas às evidências clínicas da givosirana para o tratamento de pacientes com PHA. Foram 21 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec, três neutras e nove a favor.

No entanto, somente foram consideradas nove contribuições por estas apresentarem argumentações técnico-científica, sendo essas contrárias à recomendação inicial. Essas contribuições citaram 11 estudos, todos recuperados pelas buscas da secretaria Executiva da CONITEC (Quadro 6).

Quadro 6: Estudos citados nas contribuições da consulta pública como evidência clínica.

Estudos citados nas contribuições	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
ENVISION (Balwani et al., 2020)	Incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Sardh et al., 2019	Incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Wang 2021	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Brandão et al., 2019	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Yahiya 2021	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Simon et al., 2018	Trata-se de um estudo qualitativo sobre a experiência de pacientes com PAI que apresentam crises frequentes. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Karl et al., 2005	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
de SOUZA et al., 2020	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Neeleman et al., 2018	Trata-se de um estudo de caso contorle que avaliou a prevalência de sintomas e complicações de porfiria. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Zhao et al., 2020	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.
Scott et al., 2020	Trata-se de uma revisão de literatura. Dessa forma, o desenho desse estudo não atende ao PICO e não foi incluído nas seleções realizadas pelo demandante e pela Secretaria executiva da Conitec.

Os principais argumentos das seguintes contribuições foram:



“(...) a givosirana é a única medicação atual que pode interferir na evolução da doença, reduzindo o dano cumulativo causado pelas crises recorrentes de porfiria hepática aguda. Será utilizada concomitante a todas as orientações não-farmacológicas conhecidas até o momento.”

“(...). Uma paciente jovem, com 18 anos, que já havia apresentado alguns surtos da doença, que apesar de diagnosticada corretamente e acompanhada em hospital universitário e por excelentes profissionais comprometidos não foi tratada adequadamente. Em uma das crises graves, a paciente veio à óbito, apesar de todas as medicações clínicas realizadas. Foi um dos piores sentimentos que já tive, como se estivesse de fato de mãos atadas vendo a paciente piorar e complicar até o óbito sem poder oferecer um tratamento adequado e eficaz. O estudo de fase III com Givosiran (ENVISION) publicado em 2020 no The New England Journal of Medicine pela demonstrou a redução do número de ataques e de manifestações crônicas nos pacientes em uso da medicação quando comparado ao placebo. (...)”

“O medicamento givosirana foi avaliado em um estudo clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo que comprovou de forma inequívoca o benefício do uso do medicamento em pacientes com PHA (...)”

Contribuição da indústria fabricante do medicamento

A indústria fabricante do medicamento, a Specialty Pharma Goiás, ressaltou na sua contribuição sobre a evidência clínica que o maior número de eventos adversos nos estudos nos participantes do grupo intervenção era esperado devido à ausência de tratamento ativo no grupo controle, enfatizando que a incidência absoluta de eventos adversos observados com o uso de givosirana, assim como sua relevância clínica, foram pequenas. Com taxas de descontinuação durante o tratamento de 0% e 2% nos estudos Sardh e ENVISION, respectivamente.

A indústria fabricante do medicamento entende que a descontinuação do medicamento por eventos adversos representa falha terapêutica, resultando em custos para o sistema, sem implicar em benefício para o paciente. E que em um ambiente de vida real, um número superior poderá apresentar falha terapêutica do que observado no estudo ENVISION. Dessa forma, a indústria fabricante do medicamento se compromete em:

“(...) bonificar antecipadamente em 5% o número de frascos adquiridos pelo Ministério da Saúde. Esse percentual é atribuído à proporção estimada de pacientes que poderão descontinuar o tratamento devido a eventos adversos (2%), acrescido de 3% absolutos, que pode ser atribuído a uma possível maior taxa de hospitalização de pacientes em uso de givosirana no contexto do SUS, haja vista que há incertezas dos dados de vida real pela ausência dos estudos. De forma a simplificar o processo de aquisição, e entendendo que há dificuldade em se aferir desfechos em vida real, essa bonificação será feita de forma antecipada no primeiro ano de contrato, podendo vir a ser ajustada em contratos futuros, conforme dados de vida real obtidos no contexto do SUS.”

Avaliação Econômica

Houveram 33 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, 19 contrárias, três neutras e 11 a favor da recomendação inicial da Conitec. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: alto custo do medicamento para ser pago por desembolso direto dos pacientes, redução de gastos com as crises a longo prazo, negociação de preços com a indústria fabricante do medicamento, necessidade de mudança nas análises econômicas por se tratar de doença rara. Tais argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“Não tenho condições financeiras”

“Com certeza a redução de internações devido as crises de PHA, os gastos com exames complementares para diagnóstico para as várias manifestações da PHA e não indicação para cirurgias desnecessárias para pesquisa de dor secundária ao diagnóstico de abdome agudo, irão impactar economicamente/ bem como o fardo do paciente e a possibilidade de ressocialização e oportunidade de trabalho para os pacientes. ”

“Em relação ao tempo médio de internação utilizado na avaliação econômica (14 dias), embora indicado por especialistas, é um número totalmente aleatório, visto que não há publicações nacionais com grande coorte de pacientes com Porfirias hepáticas agudas e dados desse tipo. Por experiência puramente pessoal, esse tempo pode ser tão longo quanto 03 meses, potencializando muito o custo ao sistema. Mesmo comentário em relação aos custos de manejo de doenças crônicas. ”

“Acredito que caiba renegociação com a indústria farmacêutica visando viabilização econômica da medicação para uso no SUS”

“Análise farmacoeconômica de custo-benefício para doenças raras não deve seguir um padrão de doenças mais prevalentes. É necessário considerar nesta conta a baixa prevalência da doença. ”

Contribuição da indústria fabricante do medicamento

A indústria fabricante do medicamento, a Specialty Pharma Goiás, alegou na sua contribuição que o pedido de desoneração de ICMS para a givosirana já foi iniciado. E propôs que durante a tramitação do processo desse pedido de desoneração, a aquisição da givosirana pelo Ministério da Saúde ocorra através do modelo de importação direta, com contrato estabelecido diretamente com a Alnylam Inc. internacionalmente. O demandante relata que esse modelo de importação direta já é atualmente realizado pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS) para outros medicamentos incorporados ao SUS sem a incidência de ICMS, tais como:

- Contrato nº. 4/2021: abacavir, abacavir sulfato, dolutegravir e maraviroque;
- Contrato nº. 335/2020 e 144/2020: lopinavir e ritonavir;
- Contrato nº. 195/2019: glecaprevir e pibrentasvir;
- Contrato nº. 65/2019: sofosbuvir, ledipasvir e velpatasvir.

A indústria fabricante do medicamento ressalta que o estabelecimento do modelo de importação direta não impactará em redução na arrecadação de impostos, uma vez que atualmente não há nenhuma compra pública de givosirana realizada no país.

Ademais, indústria fabricante do medicamento propôs um novo preço do medicamento para incorporação:

“Assim, entendemos que a decisão da CONITEC pode ser baseada no preço sem incidência de ICMS, o qual poderá ser obtido por meio de importação direta. Além disso, além de se comprometer com a viabilização da venda por meio de importação direta através da Alnylam Inc., a empresa se compromete a oferecer desconto de 20% sobre o PMVG 0% vigente, equivalente a R\$ 175.376,49. Assim, o novo preço proposto para incorporação passa a ser de R\$ 140.301,19 por frasco. No caso de compra do produto nacionalizado, enquanto não houver desoneração fiscal, incidirá ICMS de 17%. Contudo, a SPG se compromete a manter o desconto de 20% para essa modalidade, resultando em um preço de R\$ 173.374,11, enquanto que o PMVG 17% vigente equivale a R\$ 216,717,64. ”

Dessa forma, considerando o novo preço proposto para incorporação, as razões de custo-efetividade incrementais reduziriam de R\$ 2.892.086/QALY para R\$ 2.424.173/QALY e R\$ 3.538.767/QALY para R\$ 3.023.284/QALY, considerando os cenários com isenção tributária por importação direta e ICMS 17%, respectivamente.

A indústria fabricante do medicamento alega ainda as estimativas de RCEI da givosirana são semelhantes à de tecnologias incorporadas recentemente para outras doenças raras. Ademais, eles acreditam que a RCEI da incorporação da givosirana será menor que as estimadas, uma vez que eles adotaram parâmetros conservadores.

“Digno de nota, optamos por utilizar alguns pressupostos conservadores no modelo, entre eles, a não utilização de hemina no modelo principal e atribuição de custos de acordo com a tabela SIGTAP, que não contemplam o financiamento integral assistencial. Modelo alternativo considerando o uso de hemina no tratamento de crises resulta em cenário de dominância a favor da givosirana. Adicionalmente, no modelo não é considerada a bonificação de medicamento decorrente à descontinuação no primeiro ano de tratamento, conforme apresentado no item I. Assim, frente a utilização de parâmetros conservadores, entendemos que a razão de custo-utilidade incremental esperada é provavelmente inferior à estimativa apresentada.”

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 12 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, sendo nove contrárias à recomendação inicial da CONITEC três a favor. As demais contribuições foram baseadas nos seguintes fundamentos: a avaliação não leva em consideração a redução de gastos com as crises a longo prazo, valor do impacto orçamentário compatível com outros medicamentos recentemente incorporados para doenças raras e possibilidade do impacto orçamentário estar superestimado. Tais argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“A avaliação orçamentária feita pela CONITEC é superficial e não capta de forma verdadeira os custos reais de um paciente com Porfíria Hepática Aguda para o sistema de saúde. Os pacientes com PHA apresentam necessidades de cuidados médicos ambulatoriais com diversas especialidades (neurologistas, psiquiatras, ginecologistas, dermatologistas, hematologistas) com alta frequência, apresentam idas recorrentes à serviços de emergência (...)”

“Acredito que será uma economia aos cofres públicos, pois a doença em si gera mais gastos com internações e intercorrências, deixa o paciente dependente e improdutivo afetando seus familiares de forma direta com impacto na cadeia produtiva e econômica”

“O impacto orçamentário da inclusão da givosirana está em média com outros medicamentos recentemente aprovados e incorporados para o tratamento de doenças raras. Vale considerar a eficácia apresentada nos estudos clínicos e o benefício que os pacientes teriam ao receber esse medicamento. ”

“Como especialista em doenças raras eu gostaria de comentar que o impacto orçamentário será necessariamente pequeno, dado ao fato da porfíria hepática aguda ser uma doença ultrarrara, com poucos casos conhecidos em nosso país. ”

“(…) recomendamos a reavaliação do cálculo de impacto orçamentário, considerando número de pacientes para o tratamento de PHA com crises recorrentes, prevalentes em 3-5% dos casos totais. O cálculo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante, obtidos pelo market-share proposto de 5-50% em 5 anos, produziu um valor extremamente superestimado, que não condiz com a realidade clínica, onde a grande parcela dos pacientes pode ser beneficiada pelo tratamento pontual com hemina, ainda não disponibilizado pelo SUS. ”

Contribuição da indústria fabricante do medicamento

A empresa fabricante do medicamento, a Specialty Pharma Goiás, alega entender o risco do Ministério da Saúde devido as incertezas da quantidade de medicamento a ser adquirida, devido ao não conhecimento do tamanho da população. Assim, eles se comprometem:

“Frente a esse cenário de incerteza, a empresa se compromete em oferecer antecipadamente bonificação em medicamentos de até 200% do volume adquirido pelo Ministério da Saúde no primeiro ano, limitada a 264 frascos, de forma que seja possível tratar até 33 pacientes, correspondente à estimativa realizada para o segundo ano (396 frascos), com o custo total limitado em 11 pacientes (132 frascos), que consiste na estimativa de pacientes em tratamento no primeiro ano.

Dessa forma, as estimativas de impacto orçamentário reduziram de R\$ 628,5 milhões para R\$ 527,1 milhões e de R\$ 767,6 milhões para R\$ 625,8 milhões, após cinco anos da incorporação da givosirana, nos cenários considerando importação direta e ICMS de 17%, respectivamente. O demandante ressalta ainda que essas estimativas de impacto orçamentário não consideram a bonificação em medicamentos proposta e que essas estimativas de impacto orçamentário estão em linha com projeções realizadas para tecnologias recentemente incorporadas para doenças raras.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Houveram 86 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 45 contrária, sete neutras e 34 a favor. Somente 57 contribuições foram consideradas por descreverem os motivos pela concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“O produto possui segurança e eficácia comprovadas em estudos clínicos e pode beneficiar pacientes até então desamparados. O custo não deveria ser fator de escolha entre quais vidas serão salvas. O impacto orçamentário é reconhecidamente grande, entretanto pode ser reduzido, visto que o fabricante tem interesse em negociar preço com o MS. Além disso, um paciente sem tratamento adequado pode trazer um custo maior aos cofres públicos, seja pela hospitalização, seja pela perda de capacidades laborais. ”

“A raridade da doença e o impacto que pode trazer a medicação deve ser o ponto chave. ”

“Sou portadora de porfiria e preciso desta medicação e tendo em vista o preço (300 mil reais mensais) não tenho como arcar com esta medição! Na minha família já tivemos duas perdas por conta desta doença! ”

“Sou médico geneticista. Realizo atendimento médico-hospitalar de pacientes com Porfírias hepáticas agudas há 04 anos, tendo presenciado e acompanhado crises de pacientes ao longo desse período. Acredito fortemente que o medicamento givosirana pode ajudar a melhorar a qualidade de vida de vários pacientes brasileiros, que sofrem com crises recorrentes. É muito complicado aplicar na prática conceitos teóricos, retirados de publicações científicas. (...)”

Foram recebidas 34 contribuições favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Contudo, 25 foram excluídas por não conter informação (em branco). Dessa forma, das nove contribuições favoráveis restantes, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que todas as contribuições na verdade foram desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec.

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas dez contribuições além dos aspectos citados. As contribuições se basearam fundamentalmente em apelo de incorporação, necessidade de elaboração de PCDT para o tratamento das PHA e necessidade de consideração da perspectiva dos pacientes e familiares devido a carga da doença, e podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

“Pensar nos pacientes como ser humano e não como dado estatístico e financeiro”

“Concordo com a necessidade de ser elaborado um PCDT de porfiria hepática aguda”

“Considerando a disponibilidade da hemina (Panhematin®) no Brasil, a prática médica no tratamento das crises de porfírias hepáticas agudas (Balwani e Desnick, 2012; Anderson et.al, 2005; Elder et. al, 2013) e as considerações epidemiológicas acima descritas, propõe-se a elaboração de um PCDT específico para o diagnóstico e tratamento das PHA, avaliando a inclusão das duas terapias atualmente aprovadas no país – hemina e givosirana. A elaboração de um PCDT para PHA permitiria definir os critérios para o melhor manejo do paciente e indicação terapêutica apropriada e efetiva, em acordo com guias internacionais de tratamento (...)”

“É fundamental que a perspectiva do paciente e seus familiares seja considerada em um processo de incorporação de tecnologia pelo SUS. Além dos dados clínicos e evidências científicas, os pacientes acometidos pelos diferentes tipos de porfirias hepáticas agudas estão sujeitos às imprevisibilidades de uma crise, que levam a quadros psicológicos como medo, ansiedade e depressão, além de aumento na taxa de suicídio, dores crônicas constantes e abandono de emprego. Vale salientar que a givosina é um tratamento eficaz, seguro (...).”

“Importante salientar que as porfirias hepáticas agudas acarretam impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, sejam físicos ou psicossociais. Pacientes sintomáticos e que apresentam crises frequentes podem ter que lidar com a interrupção de atividades básicas e de trabalho, como resultado de recorrentes hospitalizações. Não se pode esquecer de que a carga social dos cuidadores e dos pacientes é elevada, gerando impacto em absenteísmo, licenças, aposentadorias e até mesmo a redução de arrecadação de impostos (...).”

13.2 Contribuições sobre experiência pessoal ou opinião

Das 504 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 204 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

A maioria dos participantes eram mulheres (%), com idades entre 40 e 59 anos (%), residentes na região sudeste (%) e que autodeclararam sua cor de pele como branca (%).

Tabela 33: Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 28/2021 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	80 (15,9)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	277 (55,2)
Profissional de saúde	45 (9,0)
Interessado no tema	100 (19,9)
Pessoa jurídica	2 (0,4)

Tabela 34: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 28/2021 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	344 (68,5)
Masculino	158 (31,5)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (1,8)
Branco	325 (64,7)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	124 (24,7)
Preto	44 (8,8)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	5 (1,0)
18 a 24 anos	29 (6,1)
25 a 39 anos	182 (38,0)
40 a 59 anos	204 (42,6)
60 anos ou mais	59 (12,3)
Regiões brasileiras	
Norte	5 (1,0)
Nordeste	111 (22,0)
Sul	51 (10,1)
Sudeste	320 (63,5)
Centro-oeste	16 (3,2)
País estrangeiro	1 (0,2)

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 28 contribuições sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram consideradas somente 16 contribuições por apresentarem argumentação, que se basearam nos seguintes fundamentos:

“A decisão da CONITEC pela não incorporação do Givosirana para tratamento de pacientes com Porfírias Hepáticas Agudas levando em conta o impacto orçamentário é simplista e não consegue captar à alta carga financeira e pessoal sobre os sistemas de saúde representado pelos pacientes com PHA.”

“A Porfíria aguda intermitente é muito debilitante e as crises agudas apresentam risco de morte. A Hemina não está disponível para o tratamento na urgência e o fato de espaçar as crises é um alento para esses pacientes e seus familiares. ”

“A porfíria intermitente aguda tem sua gravidade extremamente desvalorizada. Uma única crise pode ser gravíssima e levar ao óbito, isso sem contar nas possíveis sequelas. No último ano da pandemia cuidei pessoalmente de 3 casos de crises porfíricas em um hospital com todo suporte e cuidado, em UTI neurológica. A despeito de todo o cuidado possível e envolvimento da equipe, 2 desses três casos evoluíram para óbito e todos os 3 casos eram uma primeira crise. ”

Houve 12 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que foi favorável à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, apenas duas apresentavam argumentação e ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que apenas uma contribuição era realmente favorável à recomendação preliminar da Conitec.

“Por tratar-se de doença rara, potencialmente fatal, com alta morbidade para o paciente, e pela limitação terapêutica, o medicamento deve ser incorporado para pacientes específicos, levando-se em consideração a custo efetividade da droga”

Foram recebidas ainda cinco contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que não concordaram e nem discordaram da recomendação inicial da CONITEC, das quais três apresentavam argumentações, e ao se avaliar o seu teor, observou-se que as argumentações eram contrárias a recomendação inicial da Conitec.

“Não concordo com a posição da Conitec que só levou em consideração para a não incorporação da medicação Givlaari o preço. Mas não se atentou a eficácia e segurança da medicação. As porfírias hepáticas geralmente são muito sintomáticas e incapacitantes, podendo ter desfechos de incapacidade permanente e até morte. Portanto, se temos disponível medicação que pode prevenir eventos graves, acho que devemos estudar melhor sua incorporação no rol. Atenciosamente”

“(…) levando-se em consideração a ausência de terapêuticas eficientes apropriadas para controle das manifestações ocasionadas pela doença, a literatura vigente fornece subsídios que fortalecem a efetividade da Givosirana, com redução da frequência de surtos anuais e dores. Favorecemos a incorporação desta terapêutica para tratamento dos nossos doentes. ”

“(…) O próprio relatório da CONITEC comprovou que a terapia de RNAi é eficaz e segura para no tratamento da Porfíria. A guivosirana é o único tratamento disponível para doença e os pacientes têm o direito de acesso pelo SUS, conforme a constituição federal. A saúde é um direito do cidadão é um dever do Estado. Por isso não pode ser negado por razões econômicas como alegado pela CONITEC. Os pacientes de porfíria hepática aguda merecem uma chance de lutarem por suas vidas e vencerem a doença. ”

Experiência como paciente ou cuidador ou responsável

Foram recebidas 273 contribuições sobre experiências como paciente ou cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, contudo, foram consideradas somente 176 contribuições por apresentarem argumentação, que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Perdi uma irmã com Porfíria, tenho mais 3 irmãos com essa doença, que precisa muito dessa medicação, se o SUS não liberar não tem como ter acesso ao medicamento pq o custo é muito alto.”

“Pq os pacientes precisam de qualidade de vida. Tive uma filha que faleceu por não ter o medicamento a tempo.”

“Tenho uma grande amiga que descobriu a porfíria há 2 anos. Ela estava muito mal e o diagnóstico foi muito demorado, por se tratar de uma doença rara com sintomas não muito óbvios. Ela tem crises pelo menos 1 vez ao mês e isso compromete muito sua qualidade de vida, sem falar na dor. Os médicos que ela consultou falaram da givosirana, mas ainda não está disponível no Brasil. Acredito que isso poderia ajudá-la a viver com mais dignidade.”

“Sou paciente portadora de Porfíria Aguda Intermitente e tenho crises recorrentes. Essas crises causam dores frequentes, má qualidade do sono, prisão de ventre, confusão mental, então tenho uma qualidade de vida bem inferior às pessoas que não são portadoras da porfíria. Fora todos esses sintomas ainda tenho que lher diariamente com fraqueza muscular (principalmente nas pernas) e dores neuropáticas, recorrente das crises. Além disso, faço uso diário de vários medicamentos opióides para dor, devido às crises, e todos são adquiridos com recursos próprios. A incorporação desse medicamento no SUS trará uma melhor qualidade de vida, não só para mim, mas para todos os pacientes que tem crises recorrentes. Minha maior vontade, hoje, é viver sem dores, pois desde a minha primeira crise de porfíria, que ocorreu em janeiro de 2019, não sei o que é viver sem dores.”

“Atualmente tomo 8 medicamentos para tentar, apenas tentar, ter uma vida normal. Sinto dores fortes, diariamente. Não consigo ter qualidade de vida, não consigo ser feliz, precisamos ter acesso a medicações que melhorem nossa vida! Merecemos, temos direito à saúde.”

Foram recebidas 62 contribuições sobre experiências como paciente ou cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada que foram a favor da recomendação inicial da Conitec, contudo, apenas 25 apresentavam argumentação e ao se avaliar o conteúdo dessas contribuições percebeu-se que na verdade elas eram contrárias a recomendação preliminar da Conitec.

Foram recebidas 22 contribuições sobre experiências como paciente ou cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada que foram neutras à recomendação inicial da Conitec, das quais 11 apresentavam argumentações e ao se avaliar o conteúdo dessas contribuições percebeu-se que na verdade elas eram contrárias a recomendação preliminar da Conitec.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Houveram 504 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 374 contrárias, 30 neutras e 100 a favor. Somente 300 opiniões foram consideradas por descreverem os motivos pela concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas e podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“ Quero ajudar pessoas como a Fernanda que escreveu esse depoimento e que precisa desse medicamento, ” Tenho uma doença rara chamada Porfiria Hepática Aguda. Sinto dores horrendas todos os dias, além de outros sintomas. Faço tratamento para dores, porém não é suficiente. Além de mim, conheço centenas e existem milhares de pessoas que sofrem da mesma doença.... Existem as dores da crise aguda, mas também existem pequenas crises, que se tornam crônicas.... E para evitar as crises, esse remédio será nossa salvação”

“Não concordo com a recomendação de não incorporação no SUS da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas devido a impacto orçamentário. Fatores mais relevantes para pacientes são a eficácia e segurança do medicamento que impacta diretamente a qualidade de vida. ”

“DISCORDO. Pois estão negando a liberação do medicamento pelo SUS, quem tem a doença precisa ter uma vida normal e sem dor. ”

“Discordo, pois, se tem um medicamento que tire a pessoa portadora de Porfiria e melhore a sua qualidade de vida e acabe com o seu sofrimento ela tem o direito de ter esse medicamento, e como o custo é muito alto o medicamento Givosirana Sódica deve ser incorporado ao SuS. Vejo o sofrimento da minha irmão que tem Porfiria Variegata, dores , fraquezas, ansiedade, diarreias, tonutara , tem dia que não consegue nem caminhar ou tomar banho . Bolhas quando sai no sol., Era uma pessoa muito ativa e trabalhadora antes das crises, Ajude os portadores dessa doença crônica ter uma vida SEM DORES>”

Das 100 contribuições que concordaram com a recomendação inicial da CONITEC, apenas 41 apresentavam comentários, e ao se avaliar o conteúdo dessas contribuições percebeu-se que na verdade todas elas eram contrárias a recomendação preliminar da CONITEC.

Das 30 contribuições neutras à recomendação inicial da CONITEC, apenas 16 apresentavam comentários, e ao se avaliar o conteúdo dessas contribuições percebeu-se que na verdade todas elas eram contrárias a recomendação preliminar da CONITEC.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

A Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou por unanimidade à não recomendação da ampliação do uso da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 634/2021.

PORTARIA SCTIE-MS Nº 38, DE 6 DE JULHO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas.

REF. 25000.180656/2020-80, 0021489206

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

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

12 REFERÊNCIAS

1. British Liver Trust. Porphyria. [Internet]. Fighting the disease. 2008 [cited 2021 Feb 12]. Available from: http://www.britishlivertrust.org.uk/wp-content/uploads/PPH0208_lores.pdf.pdf
2. European Porphyria Network. The porphyrias [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 12]. Available from: <http://porphyria.eu/en/content/porphyrias>
3. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Mar;3(1):17–26.
4. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):365–381.e4.
5. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1314–22.
6. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005 Mar;142(6):439–50.
7. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. *Lancet (London, England)*. 2010 Mar;375(9718):924–37.
8. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 2014;2(4):349–68. Available from: <https://doi.org/10.1517/21678707.2014.891456>
9. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(9):862–72. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618073722&from=export>
10. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollånes MC. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2017 Sep;282(3):229–40.
11. Osternack BR. Porphyria: Analysis of Register from Brazilian Association of Porphyria (ABRAPO). *Hematol Transfus Int J*. 2016;2(6):2015–7.
12. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach J-C. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):849–57.
13. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun* [Internet]. 2019;3(2):193–206. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625590712&from=export>
14. Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med*. 1997 Sep;242(3):213–7.
15. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020 May;71(5):1546–58.
16. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016 Nov;119(3):278–83.
17. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient* [Internet]. 2018 Oct;11(5):527–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29915990>
18. Fontanellas A, Ávila MA, Anderson KE, Deybach J-C. Current and innovative emerging therapies for porphyrias with hepatic involvement. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):422–33.
19. Specialty Pharma Goias LTDA. Bula do medicamento GIVLAARI® [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 22]. Available

from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GIVLAARI>

20. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(6):549–58.
21. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(24):2289–301.
22. Silva MT, Caicedo Roa M, Galvao TF. Health-related quality of life in the Brazilian Amazon: a population-based cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2017;15(1):159. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0734-5>
23. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2011 Jun;14(4):539–45.
24. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak an Int J Soc Med Decis Mak*. 2011;31(6):800–4.
25. BRASIL M da S. DATASUS [Internet]. Ministério da Saúde / DATASUS - Departamento de Informática do SUS. 2020. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
26. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2020.
27. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de preços de medicamentos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>.
28. Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM, Mijnhout GS, Friesema ECH, Langendonk JG. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. *Neth J Med* [Internet]. 2020;78(4):149–60. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004661122&from=export>
29. Balwani M, Gouya L, Rees D, Stein P, Stölzel U, Aguilera P, et al. ENVISION, a phase 3 study to evaluate efficacy and safety of givosiran, an investigational RNAi therapeutic targeting aminolevulinic acid synthase 1, in acute hepatic porphyria patients. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(1):e81–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002148415&from=export>
30. IBGE. Censo demográfico. 2010; Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Draft scope for the proposed evaluation of givosiran for treatment of acute hepatic porphyria Issue Date: June 2020 Page 1 of 6 © National Institute for Health and Care Excellence 2020. All rights reserved. 2020. p. 1–6.
32. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Project Number: SR0679-000. Givosiran for treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults. [Internet]. 2021. Available from: <https://cadth.ca/givosiran>
33. Página Inicial do ClinicalTrials.gov. Acessado em março de 2021 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
34. Página Inicial do INPI. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em março de 2021 [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>

13 ANEXOS

Anexo 1 – Estratégias de busca do demandante

Pubmed (4 registros)

#1 givosiran [TIAB] OR givlaari [TIAB] OR givosiran [Supplementary Concept]

Scopus (3 registros)

#1 TITLE-ABS (“givosiran” OR “givlaari”)

Cochrane (8 registros)

#1 “givosiran”:ti,ab,kw OR “givlaari”:ti,ab,kw

Lilacs (0 registros)

(tw:(givosiran)) AND (tw:(givlaari))

Apêndice 2 – Novas estratégias de buscas realizadas

Buscas realizadas no dia 12/01/2021.

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos recuperados
Pubmed (Via Medline)	((("givosiran" [Supplementary Concept]) OR (givosiran)) OR (Givlaari)) OR (ALN-AS1)) OR (ALN AS1) OR (ALNAS1)	24
EMBASE	'givosiran'/exp OR (('givosiran sodium'/exp OR 'givosiran sodium' OR (('givosiran'/exp OR givosiran) AND ('sodium'/exp OR sodium)) OR givosiran OR givlaari OR (aln AND as1) OR alnas1) AND 'aln as1')	86
CRD	(givosiran) OR (givlaari) OR (aln-as1) OR (aln as1) OR (alnas1)	0
LILACS	#1 givosiran #2 givlaari #3 aln-as1 #4 aln as1 #5 alnas1 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	21
COCHRANE	(givosiran) OR (givlaari) OR (aln-as1) OR (alnas1) OR (aln as1)	12

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

