Conitec

Relatório de **recomendação**

Nº 791

MEDICAMENTO

Novembro de 2022

Betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6)

Brasília –DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
Fernanda d'Athayde Rodrigues - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Análise qualitativa da consulta pública
Melina Sampaio de Ramos Barros-CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 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 em Saúde (DGITS/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 n° 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 Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) 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 população[1].

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

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 DGITS 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

Quadros

Quadro 1: Níveis plasmáticos de aminoácidos sulfurados em pacientes com homocistinúria 16
Quadro 2: Grau de responsividade à piridoxina 16
Quadro 3: Ficha com a descrição técnica da tecnologia Betaína Anidra 19
Quadro 4: Preço por frasco de Betaína anidra 21
Quadro 5: Estratégias de buscas elaboradas pelo demandante 23
Quadro 6: Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade 39
Quadro 7: Custo considerados na análise de custo-efetividade 40
Quadro 8: Custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS 41
Quadro 9: Resultado da análise de custo-efetividade 42
Quadro 10: Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – Cenário Epidemiológico 46
Quadro 11: Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – Cenário de Demanda Aferida 47
Quadro 12: Dinâmica de mercado -Market -share 47
Quadro 13: Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário Epidemiológico 48
Quadro 14: Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário demanda aferida 48
Quadro 15: Resultados da análise de sensibilidade probabilística 49

Tabelas

Tabela 1: Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 21
Tabela 2: Concentração plasmática de homocisteína e metionina e densidade mineral óssea vertebral durante tratamento com betaína e placebo 26
Tabela 3: Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante 36
Tabela 4: Proporção de eventos cardiovasculares utilizadas no modelo 40
Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 69, de acordo com a origem. 54
Tabela 6. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 69, no formulário técnico-científico 54
Tabela 7: Resultados de custo-efetividade 57
Tabela 8: Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário epidemiológico 58
Tabela 9: Resultados da análise de impacto orçamentário – Demanda aferida 58
Tabela 10: Caracterização dos respondentes como pessoa física do formulário de experiência e opinião 60

Figuras

Figura 1: Homocistinúria clássica (HCU) e rota do metabolismo da metionina e da homocisteína 14
Figura 2: Fluxograma de diagnóstico e tratamento da homocistinúria clássica 17

Figura 3: Fluxograma da busca de evidências para a betaína anidra conduzida pelo demandante. 25
Figura 4: Concentração média de homocisteína plasmática por grupos de diagnóstico. 28
Figura 5: Concentração média de metionina plasmática por grupos de diagnóstico. 29
Figura 6: Distribuição dos sintomas apresentados pela homocistinúria durante o estudo 29
Figura 7: Qualidade metodológica dos estudos –RoB 2 32
Figura 8: Análise do risco de viés -RoB2 - análise crítica 32
Figura 9: Qualidade metodológica dos estudos observacionais -JBI 33
Figura 10: Qualidade da evidência pelo método GRADE 34
Figura 11: Modelo de transição de Estados de Markov 39
Figura 12: Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental betaína anidra 43
Figura 13: Gráfico de disposição a pagar – betaína anidra versus Tratamento 43
Figura 14: Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental betaína anidra versus 44
Figura 15: Gráfico de disposição a pagar – betaína anira versus Tratamento Padrão previsto 44
Figura 16: Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário. 45
Figura 17: Segmentos da sociedade que participaram da Consulta Pública n.º 69/2022 pelo formulário de experiência e opinião 60
Figura 18: Frequência de outros medicamentos para tratamento de pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina que os participantes da CP nº 69 informaram ter experiência 64

Sumário

1. APRESENTAÇÃO 9
2. CONFLITOS DE INTERESSE 9
3. RESUMO EXECUTIVO 10
4. INTRODUÇÃO 13
   - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 13
   - Tratamento 16
   - Tecnologia Proposta 19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 19
   - Preço proposto para incorporação 21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 21
   - Evidências apresentadas pelo demandante 21
   - Descrição dos estudos incluídos 26
   - Estudos observacionais 27
   - Avaliação da qualidade 31
   - Conclusões sobre a evidência clínica 34
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 35
   - Avaliação econômica 35
   - População 38
   - Intervenção e comparadores 38
   - Modelo escolhido 38
   - Custos 39
   - Análise de sensibilidade probabilística multivariada 42
   - Resultados da análise de custo-efetividade 42
   - Análise de sensibilidade probabilística 42
   - Conclusões sobre a análise de custo- efetividade 45
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 45
   - População elegível 46
   - Dinâmica do mercado – Market share 47
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 49
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 51
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS 51
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE 52
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 53
14. CONSULTA PÚBLICA 53
    - Contribuições técnico-científicas 54

Contribuições sobre experiência ou opinião 60

15. RECOMENDAÇÃO FINAL 65
16. DECISÃO 65

17. REFERÊNCIAS 66

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere a avaliação crítica da demanda solicitada pela empresa Recordati Rare Diseases Comercio de Medicamentos LTDA. para incorporação do medicamento betaína anidra para tratamento de pacientes com homocistinuria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Betaína anidra (Cystadane®)

Indicação: Pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

Demandante: Recordati Rare Diseases Comercio de Medicamentos LTDA.

Contexto: A homocistinúria ocorre por conta de mutações em enzimas envolvidas no metabolismo da metionina, sendo elas: deficiência da cistationina-beta-sintetase (CBS), deficiência da 5,10- metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) ou defeito no cofator do metabolismo da cobalamina (cbl). É uma condição clínica que acomete um pequeno número de pessoas e designa um grupo de doenças metabólicas hereditárias, e em função de decorrer de mutações em enzimas do metabolismo da metionina, a homocistinúria, é uma doença progressiva, sendo mais grave a evolução quanto mais precocemente se manifestam os sintomas. Por ser uma doença progressiva e sistêmica, o quadro clínico da homocistinúria é caracterizado por complicações que podem atingir diversos sistemas biológicos. Algumas das principais manifestações clínicas são o deslocamento das lentes dos olhos para baixo (ectopia lentis), osteoporose, retardo mental, convulsões e, principalmente, fenômenos tromboembólicos. Os fenômenos tromboembólicos revestem-se da maior importância, por determinarem a ocorrência de eventos cardiovasculares sérios, como infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos muito precocemente na vida, com impacto significativo na morbimortalidade.

Pergunta: O uso de betaína anidra como terapia complementar no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6) é eficaz, seguro e custo-efetivo em relação às terapias disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Em revisão sistemática da literatura, o demandante selecionou 1 ECR e 04 séries de casos e 02 estudos observacionais com subgrupo de interesse. No relatório de avaliação crítica foi realizada nova busca nas bases de dados e foram excluídas da análise as quatro séries de casos pela limitação metodológica do tipo de estudo e o número muito baixo de pacientes. Observou-se que na maioria dos estudos, o uso de betaína levou a redução pelo menos numérica dos níveis de homocisteína. Destaca-se que em ECR, essa redução foi significativa para o grupo betaína frente ao placebo.) Ainda, foi observado aumento também pelo menos numérico da cisteína e da metionina em pacientes em uso de betaína.Entretanto, no ECR, o aumento da metionina no grupo betaína apesar de numericamente maior não apresentou significância estatística na comparação frente ao placebo. Os valores de densidade mineral óssea avaliados não foram observadas diferenças significativas entre betaína e placebo, apesar de pacientes em uso de betaína apresentarem resultados numericamente melhores. Em termos de segurança, a betaína foi considerada tolerável, sem relatos de disfunção hepática, renal ou de medula óssea e nenhum relato de efeito indesejado. Ainda, não foram reportados eventos adversos ou intolerância ao tratamento.

Avaliação econômica: A análise econômica realizada pelo demandante baseou-se em modelo de custo-utilidade e os resultados são apresentados na forma de custo incremental por ano de vida ganho e por QALY.O curso da doença foi simulado utilizando o modelo de Markov. O modelo incluiu três estados de saúde:Pacientes sem evento cardiovascular, pacientes com evento cardiovascular e morte. O horizonte temporal foi de 20 anos. Para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL

de ECV) a RCEI foi de R$ 492.124,91. Para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena (1 QALY) a RCEI foi de R$ 1.525.349,65 milhões

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi realizada pelo demandante, análise de impacto orçamentário (AIO) tendo como população alvo pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (vitamina B6) O demandante criou dois cenários, um baseado em dados epidemiológicos e outro baseado em demanda aferida.A demanda epidemiológica , resulta em um investimento incremental, acumulados em 5 anos de R$ R$ 11.025.966 e de R$ 3.570.275 para a demanda aferida considerando um Market-share de 50% a 90% no quinto ano.

Experiência Internacional A agência escocesa Scottish Medicines Consortium (SMC), aprovou o uso da betaína como tratamento adjuvante da homocistinúria, envolvendo deficiências ou defeitos na CBS, MTHFR ou cbl, para pacientes não responsivos ao tratamento com vitamina B6. O SMC recomenda o uso da betaína anidra (Cystadane®) como complemento de outras terapias, como vitamina B6, B12, folato e uma dieta específica, devido a condição rara da doença órfã de tratamentos adicionais

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: No horizonte considerado nesta análise, não se detectou nenhuma tecnologia potencial para o tratamento de pacientes com homocistinúria clássica, não responsivos a piridoxina (B6). Porém, cabe informar que existem duas tecnologias com estudos de fase 1/2 em andamento para homocistinúria clássica, independentemente da responsividade à piridoxina, a pegtarviliase e a pegtibatinase.

Considerações finais: A análise da evidência clínica apresentada pelo demandante sugere que a tecnologia proposta apresenta efetividade superior quando usada em combinação às alternativas disponíveis atualmente no SUS.

Os estudos avaliando betaína são estudos com baixo número amostral,suscetíveis a vieses importantes e há ausência de um ensaio clínico randomizado que avalie a betaína anidra em um número de pacientes maior.O fato de ser uma doença rara corrobora para não termos evidências robustas dessa tecnologia.

O modelo de custo-efetividade/utilidade construído pelo demandante utilizou uma abordagem considerando apenas três estados de transições e um horizonte temporal de 20 anos, porém não justificou essa escolha que difere do recomendado nas diretrizes brasileiras. Não foi referida a utilização de taxa de desconto. O modelo adotado considerou manifestações clínicas relacionadas apenas a eventos cardiovasculares, porém a homocistinúria têm outras manifestações clínicas importantes que podem impactar diretamente na qualidade de vida dos pacientes que não estão avaliadas no modelo. Os dados de custos dos medicamentos consideraram PMVG DE 17% sendo mais adequado a utilização de valores considerando 18% de imposto. Como a homocistinúria acomete pacientes pediátricos seria importante apresentar análises de sensibilidade ou justificar o valor do tratamento para não superestimar os custos já que o medicamento avaliado é calculado por peso do paciente. O demandante apresentou uma AIO adequada em relação ao market share e considerou a fragilidade dos dados da população –alvo apresentando uma análise por demanda aferida e por demanda epidemiológica. A demanda aferida calculada apresenta dados mais perto da realidade dos pacientes diagnosticados no Brasil com homocistinúria.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de n. 28 para participar da Perspectiva do Paciente foi aberta pelo intervalo de 22 de junho a 3 de julho de 2022 e duas pessoas se inscreveram. No relato, a participante informou ter um filho com homocistinúria não responsivo à piridoxina há dez anos, que recorre à betaína anidra desde o início do diagnóstico. A representante informou que o seu filho só conseguiu alcançar bons resultados, com a diminuição das taxas de homocisteína, após a junção dos tratamentos que contém betaína anidra, dieta restritiva em proteína e fórmula metabólica isenta de metionina. No entanto, mencionou que o tratamento é de difícil acesso e que a maioria dos pacientes não tem condições financeiras para mantê-lo.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de outubro de 2022, deliberaram que deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta- sintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

Consulta pública: Foram recebidas 121 contribuições, sendo 07 pelo formulário técnico-científico e 114 pelo formulário sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições de cunho técnico-científico recebidas foram contra a recomendação inicial da Conitec. A maioria dos respondentes do formulário de experiência e opinião manifestou-se favorável à incorporação da betaína anidra. Entre as opiniões favoráveis, destacaram-se os temas sobre direito à saúde e o papel essencial do medicamento avaliado para o tratamento dos pacientes não responsivos à piridoxina. Os participantes também mencionaram o aumento da qualidade de vida, o fato de o medicamento se destinar ao tratamento de uma doença rara, ser um medicamento recomendado por profissionais de saúde, o tratamento da doença demandar a associação do medicamento com outras tecnologias, a segurança em relação à padronização na produção do medicamento e se tratar de uma questão de sobrevivência. Em relação à experiência com a betaína anidra, como efeitos positivos ou facilidades, os respondentes relataram o controle da doença, boa resposta terapêutica, prevenção de manifestações clínicas da doença e ação anticoagulante. Em contraponto, reportaram a dificuldade de acesso ao medicamento.

Recomendação Final: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 12ª Reunião Extraordinária, no dia 29 de novembro de 2022, deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação da betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6). Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 788/2022.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6), conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 176, publicada no Diário Oficial da União nº 238, seção 1, página 231, em 20 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A homocistinúria é definida pelo acúmulo de homocisteína e seus metabólitos no organismo, com consequente eliminação pela urina. Estima-se que sua incidência mundial esteja em torno de 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos (1-3) A homocistinúria é uma condição clínica hereditária autossômica recessiva rara, decorrente de erros inatos do metabolismo da metionina na via de transsulfuração ou na via de remetilação.

A homocistinúria ocorre por conta de mutações em enzimas envolvidas no metabolismo da metionina, sendo elas: deficiência da cistationina-beta-sintetase (CBS), deficiência da 5,10- metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) ou defeito no cofator do metabolismo da cobalamina (cbl) (2). É uma condição clínica que acomete um pequeno número de pessoas e designa um grupo de doenças metabólicas hereditárias, e em função de decorrer de mutações em enzimas do metabolismo da metionina, a homocistinúria, é uma doença progressiva, sendo mais grave a evolução quanto mais precocemente se manifestam os sintomas (1-4).

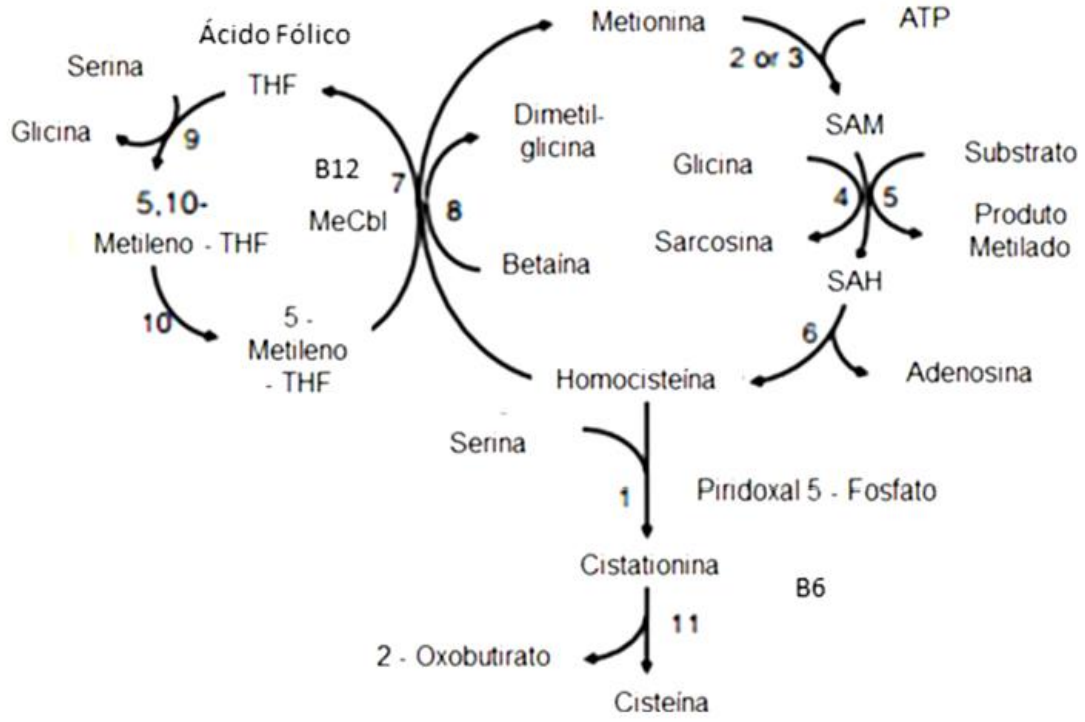
A homocistinúria clássica é uma doença rara na qual os pacientes possuem deficiência na produção de uma enzima chamada cistationina beta-sintase (CBS). Esta enzima é fundamental para evitar o acúmulo da homocisteína, um aminoácido que, se não for eliminado do organismo, chega a níveis tóxicos e causa riscos à saúde.

Por ser uma doença progressiva e sistêmica, o quadro clínico da homocistinúria é caracterizado por complicações que podem atingir diversos sistemas. Algumas das principais manifestações clínicas são o deslocamento das lentes dos olhos para baixo (ectopia lentis), osteoporose, retardo mental, convulsões e, principalmente, fenômenos tromboembólicos (3-5). Os fenômenos tromboembólicos revestem-se da maior importância, por determinarem a ocorrência de eventos cardiovasculares sérios, como infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos muito precocemente na vida, com impacto significativo na morbimortalidade (2)

A gravidade do quadro clínico da homocistinúria está diretamente relacionado à precocidade diagnóstica, bem como ao quão breve se dá o início do tratamento (3). Os primeiros sinais da homocistinúria são inespecíficos, podendo surgir nos lactentes, contudo, apesar dos sinais e sintomas específicos não se manifestarem nos recém nascidos, quanto antes o diagnóstico, melhor o manejo do paciente e consequente redução das manifestações graves em idades mais avançadas (2, 4).

A fisiopatologia da homocistinúria é explicada por diferentes mecanismos que prejudicam a conversão de metionina em homocisteína, a remetilação de homocisteína em metionina e a conversão de homocisteína em cistationina (3, 6,7), conforme apresentado na Figura 1:

Figura 1: Homocistinúria clássica (HCU) e rota do metabolismo da metionina e da homocisteína



Nota: *Na homocistinúria clássica, ocorre atividade deficiente da enzima CBS (passo 1). Cada passo da rota (1 a 11) é catalisado por uma enzima: 1, Cistationina beta- sintase ou CBS; 2, metionina adenosiltransferase I/III; 3, metionina adenosiltransferase II; 4, glicina N - metiltransferase; 5, numerosas metilltransferases; 6, S - adenosilhomocisteína hidrolase; 7, metionina sintase; 8, betainahomocisteína metilltransferase; 9, serina hidroximetiltransferase; 10, metilenetetrahidrofolato redutase; 11, cistationina gama-liase.*
Legendas: *SAM: S-adenosilmetionina; SAH: S-adenosilhomocisteína; THF: Tetrahidrofolato; MeCbl:Metilcobalamina.*

Fonte: dossiê do demandante

Os três principais mecanismos envolvidos no acúmulo sistêmico da homocisteína são:

Deficiência na enzima cistationina-beta-sintase (CBS): A CBS é a enzima responsável pela formação da cisteína a partir da clivagem da serina e da homocisteína. Esse mecanismo, conhecido como transsulfuração, é dependente do cofator piridoxal 5-fosfato, oriundo da suplementação com piridoxina (vitamina B6), assim, para os indivíduos não responsivos ou parcialmente responsivos à piridoxina, há redução de cisteína e consequente acúmulo da homocisteína. Tanto os níveis de homocisteína elevados como os baixos níveis de cisteína estão fortemente relacionados com problemas no desenvolvimento infantil (3, 6). A deficiência de CBS é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva e representa o mecanismo mais comum de acúmulo da homocisteína, sendo portanto chamada de homocistinúria clássica (8).

Deficiência na enzima metionina sintase: A enzima metionina sintase está presente no gene cbl e é responsável pela remetilação da homocisteína em metionina. O funcionamento do gene cbl é dependente dos cofatores cobalamina e folato, o que justifica a suplementação com hidroxicobalamina e folato ou ácido fólico (6, 9).

Deficiência da 5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR): A enzima MTHFR apresenta um importante papel na remetilação da homocisteína em metionina, pois quando há deficiência no funcionamento não ocorre a redução de 5,10- metileno-tetrahidrofolato a 5-metileno-tetrahidrofolato, que é responsável por doar um grupo metil, o qual é essencial para a remetilação da homocisteína em metionina, resultando em um quadro de homocistinúria com hipometioninemia (6, 10).

A deficiência em qualquer um desses mecanismos envolvidos no metabolismo da homocisteína, pode levar ao incremento de homocisteína, aumento esse diretamente relacionado às complicações oculares, ósseas, neurológicas e vasculares (11).

Todas as formas de homocistinúria caracterizam-se laboratorialmente por níveis plasmáticos de homocisteína acentuadamente elevados, e diferenciam-se pelo perfil de aminoácidos plasmáticos (3, 6).

As manifestações clínicas e a gravidade dos diversos sinais e sintomas clínicos estão diretamente relacionadas aos níveis plasmáticos da homocisteína (4, 5). Elevadas concentrações de homocisteína modificam os grupos sulfidrila presentes nas proteínas, interferindo em proteínas como a elastina, proteína com função estrutural que, quando prejudicada, pode ser uma das justificativas do deslocamento da lente óptica e das anormalidades esqueléticas (5, 12, 13).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

A presença de um ou mais sinais clínicos clássicos (ectopia *lentis* ou miopia grave; alterações vasculares tromboembólicas em idade preococe e de repetição; hábito marfanoide) ou de história familiar positiva devem levar à suspeita clínica de HCU, mas o diagnóstico definitivo dessa condição deve ser estabelecido com base em anormalidades bioquímicas específicas. (14)

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico definitivo de HCU exige a confirmação laboratorial, que pode ser feita pela dosagem de metabólitos em sangue ou da análise de DNA (1). A dosagem de metabólitos é baseada na quantificação, em plasma, de homocisteína total e de metionina. Essa quantificação pode ser realizada por métodos cromatográficos, como a cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC - *high perfomance liquid cromatography*) (15) ou por imunoensaio automatizado com fluorescência polarizada (16). A homocisteína livre somente é detectável quando as concentrações da homocisteína total são aproximadamente 50-60 micromol/L, logo não é recomendada por ter baixa sensibilidade. Em pacientes não tratados, a homocisteína total está geralmente acima de 100 micromol/L, mas pode ser mais baixa. A metionina pode estar elevada ou limítrofe no plasma, a concentração de cistationina é baixa no plasma e há um aumento da relação metionina/cistationina (1). Os níveis dos aminoácidos geralmente encontrados em pacientes com HCU são apresentados no quadro 1 (14)

Quadro 1: Níveis plasmáticos de aminoácidos sulfurados em pacientes com homocistinúria

Aminoácido	Idade	Homocistinúria clássica (micromol/L)	Controles normais (micromol/L)
Metionina	Recém-nascidos	200-1500	10-40
	> 7 anos	> 50	10-40
Homocisteína total	Recém-nascidos	Variável de 50 a > 100	> 15
	> 7 anos	> 100	5-15
Homocistina	Qualquer idade	10-110	Não detectável

A análise de DNA (pesquisa de mutações por sequenciamento do gene *CBS – código* 02.02.10.011-1*)* não é usada rotineiramente no diagnóstico da doença, mas pode ser útil em casos duvidosos. Quando um paciente é diagnosticado, deve ser oferecido rastreamento de outros membros da família com medida de homocisteína total e, se necessário, análise de DNA . (14)

Diagnóstico de responsividade à piridoxina (vitamina B6)

O diagnóstico de responsividade à piridoxina é fundamentado de acordo com os níveis plasmáticos de homocisteína total após teste de suplementação, como indicado no Quadro 2:

Quadro 2: Grau de responsividade à piridoxina

Responsivo	Níveis plasmáticos de homocisteína total <50 µmol/L após teste de suplementação
Não responsivo	Níveis plasmáticos de homocisteína total ≥ 50 µmol/L em uso de piridoxina após teste de suplementação com níveis de homocisteína >80% do valor basal
Intermediário	Níveis plasmáticos de homocisteína total ≥ 50 µmol/L em uso de piridoxina após teste de suplementação com níveis de homocisteína <80% do valor basal

Fonte: PCDT de homocistinúria clássica (14)

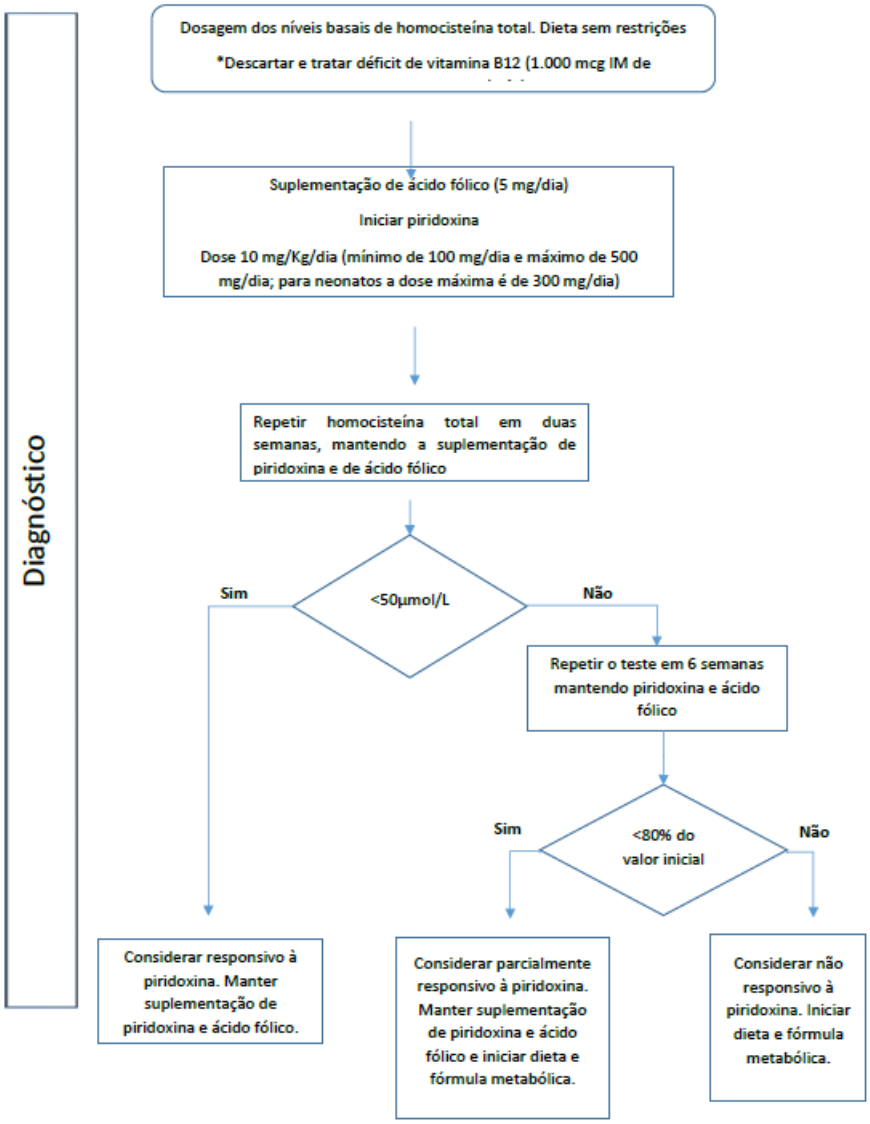
Para determinação do grau de responsividade à piridoxina é necessária a realização do teste de responsividade/suplementação.

Tratamento

O tratamento da homocistinúria clássica é multifatorial e tem por objetivo a diminuição nas concentrações plasmáticas de homocisteína e metionina, visando os benefícios clínicos associados à manutenção de níveis adequados desses metabólitos (11,14,15). Recomenda-se que os pacientes sejam diagnosticados, tratados e monitorados em centros de referência constituídos de uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas, que assegurem o gerenciamento abrangente dos pacientes com homocistinúria, desde o diagnóstico até o tratamento e seguimento, conforme já preconizado pelo PCDT atual de homocistinúria do Ministério da Saúde (14).

Nos pacientes diagnosticados precocemente o tratamento objetiva prevenir as complicações oculares, ósseas e vasculares em crianças, bem como propiciar desenvolvimento físico e intelectual normais (3). Nos pacientes diagnosticados mais tardiamente, além da correção das alterações visuais e ósseas através de cirurgias e órteses, o tratamento específico visa prevenir eventos tromboembólicos potencialmente fatais, bem como evitar a progressão das lesões já existentes (3, 15, 17). A terapêutica para homocistinúria clássica divide-se em duas linhas principais: tratamento não farmacológico; e tratamento farmacológico conforme presentes no PCDT de homocistinúria clássica (14):

Figura 2: Fluxograma de diagnóstico e tratamento da homocistinúria clássica



Os pacientes com homocistinúria devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar (clínico ou pediatra, oftalmologista, cardiologista, neurologista, psiquiatra e nutricionista), uma vez que as manifestações multissistêmicas da doença assim o exigem. O acompanhamento clínico ambulatorial que se segue após o diagnóstico deve ser mensal para que haja o ajuste das medidas terapêuticas e otimização dietética, conforme resultados laboratoriais. Principalmente no período pós-diagnóstico, mas também durante todo o acompanhamento, deve ser enfatizada a importância da adesão ao tratamento. (14)

O tratamento farmacológico deve ser realizado em concomitância com as medidas não farmacológicas e é conduzido em função da resposta do paciente à piridoxina (3, 6)

O tratamento não farmacológico envolve, principalmente, restrições dietéticas e acompanhamentos especializados (nutricionistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e outros profissionais da saúde) (3, 6). As restrições nutricionais consistem em dieta com baixo teor de metionina e suplementação com aminoácidos livres de metionina enriquecidos com cisteína (1, 3, 5, 6). Os problemas nutricionais e de desenvolvimento infantil podem estar associados a estas restrições alimentares (18). O manejo dietético é recomendado para todos os pacientes com deficiência de CBS não responsivos à piridoxina e também como tratamento adicional em indivíduos que são parcialmente responsivos à piridoxina (2, 18). Existem poucas complicações associadas com o tratamento dietético bem administrado, no entanto, a complexidade da dieta a torna difícil, fazendo com que a baixa adesão seja comum (2). Para os pacientes não responsivos à piridoxina, diversas diretrizes e recomendações internacionais indicam a betaína como terapia complementar, visto que a betaína funciona como um doador do radical metila, transformando a homocisteína novamente em metionina (1, 3, 6). Dessa forma, o uso da betaína se torna importante para pacientes não responsivos à piridoxina, pois possibilitam a redução dos níveis de homocisteína, os quais estão diretamente relacionados ao desenvolvimento ou agravamento de manifestações clínicas (19). Desse modo, o tratamento específico da homocistinúria pode contar com a complementação da betaína e ir além das restrições dietéticas de metionina e da suplementação de cofatores do seu metabolismo, como é o caso das vitaminas B12 (hidroxicobalamina), B6 (piridoxina) e ácido fólico (3, 6, 18). A restrição dietética, entretanto, não costuma ser totalmente eficaz em normalizar os níveis séricos de homocisteína (20). Desta forma, as diretrizes internacionais e a literatura científica preconizam a ativação de uma via de remetilação acessória, através do uso de betaína (3, 5, 17, 20).

Pacientes parcialmente responsivos ou não responsivos à piridoxina, podem ter dificuldade no alcance e manutenção desses níveis plasmáticos de homocisteína, assim a betaína é recomendada como tratamento adjuvante em pacientes que respondem parcialmente ou não respondem à piridoxina e que estão em tratamento dietético, mas não conseguem atingir um bom controle (14).

Tecnologia Proposta

A betaína indicada e utilizada para o tratamento e controle da homocistinúria é a trimetil-glicina (ou glicinabetaína). Esta betaína é um tri metil derivado do aminoácido glicina e atua como um agente doador do radical metil, reduzindo os níveis de homocisteína através da remetilação da metionina. A betaína atua como um doador do grupo metil na remetilação da homocisteína em metionina em pacientes com homocistinúria Reduzindo as concentrações de homocisteína, para 20 a 30% das concentrações de pré-tratamento (21,22).

A betaína anidra, foi considerada como medicamento órfão pela agência de medicamentos dos Estados Unidos da América, a Food and Drug Administration (FDA), em 1994 e pela agência europeia de medicamentos, a European Medicines Agency (EMA), em 2001 (23, 24). Em função das evidências cientificas disponíveis a betaína anidra é considerada a escolha no tratamento da homocistinúria, como recomendado por diretrizes internacionais (3, 6), e utilizada em diversos países como parte integrante da terapia dessa condição (25-27). No Brasil, a Betaína anidra foi aprovada em setembro de 2019 pela resolução número 2.521, tendo o registro de preço do produto pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) estabelecido em 02 de dezembro de 2019, pouco após a publicação do PCDT da homocistinúria clássica (14). Diretrizes (3, 6) e sociedades internacionais (25-27) recomendam a betaína anidra como terapia complementar em pacientes com homocistinúria clássica, principalmente para aqueles não responsivos a piridoxina, os quais são maioria no Brasil (28).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3: Ficha com a descrição técnica da tecnologia Betaína Anidra

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Betaína anidra
Nome comercial	Cystadane®
Apresentação	Cystadane® Pó oral. Embalagem contendo 1 frasco com 180 g de betaína acompanhado de três colheres dosadoras de 1 g (rosa), 150 mg (azul) e 100 mg (verde).
Detentor do registro	Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda - ME
Fabricante	Ropack Inc.
Indicação aprovada na Anvisa	Cystadane é indicado para: Tratamento adjuvante da homocistinúria, envolvendo deficiências ou defeitos em: • cistationina-beta-sintetase (CBS), • 5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR), • cofator do metabolismo da cobalamina (cbl). Cystadane pode ser utilizado como complemento a outras terapias, tais como vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cobalamina), folatos e uma dieta específica.

Indicação proposta	Tratamento de pacientes com homocistinuria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6).
Posologia e Forma de Administração	Crianças e Adultos: A dose diária total recomendada é de 100mg/kg/dia, dividida em 2 doses diárias. No entanto, a dose deve ser titulada individualmente de acordo com os níveis plasmáticos de homocisteína e metionina. Em alguns pacientes, doses superiores a 200 mg/kg/dia foram necessárias para atingir os objetivos terapêuticos. Deve ter cuidado com o aumento de doses para pacientes com deficiência do CBS devido ao risco para a hipermetioninemia. Os níveis de metionina nesses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. O frasco deve ser agitado ligeiramente antes da abertura. São fornecidas três colheres-dosadoras (verde, azul e rosa) que dispensam respectivamente 100 mg, 150 mg ou 1 g de betaína. Recomenda-se retirar do frasco uma colher medida cheia e passar pelo seu topo uma superfície plana, como por exemplo, a base de uma faca. Deste modo obtêm-se as seguintes doses: a medida pequena 100 mg, a medida média 150 mg e a medida grande 1 g de betaína. O pó deve ser misturado com água, suco, leite ou alimento até ficar completamente dissolvido e ser ingerido imediatamente após a mistura.
Preços unitários propostos	Considerando as informações da Lista da CMED, (agosto de 2022), O PMVG 18% para a apresentação de 180 g é R$1.921,04.

Fonte: Bula do medicamento Cystadane® aprovada pela Anvisa (29).

Contraindicações: Cystadane® é contraindicado a e não deve ser administrado quando os pacientes tiverem hipersensibilidade à substância ativa.

Cuidados e Precauções: A elevação dos níveis de metionina no sangue é uma ocorrência frequente que pode, em alguns casos, levar a formação de edema cerebral. Casos pouco frequentes de edema cerebral grave e de hipermetioninemia foram comunicados 2 (duas) semanas a 6 (seis) meses após se ter iniciado a terapia com betaína. Observou-se a recuperação completa após suspensão do tratamento. As concentrações plasmáticas de metionina devem ser mantidas abaixo de 1000 µM. É recomendado medir o nível plasmático de metionina no início do tratamento e posteriormente anualmente ou semestralmente. Se a metionina aumentar particularmente acima do primeiro limiar de segurança de 700 µmol/L, o paciente deve ser monitorado mais freqüentemente e o seguimento da dieta deve ser verificado. A fim de reduzir os níveis de metionina, a alteração da dieta, bem como a redução da dose de Cystadane ou a interrupção temporária do tratamento com Cystadane deve ser considerada. - No caso de se manifestarem quaisquer sintomas de edema cerebral como cefaleias matinais com vômitos e/ou alterações visuais, deve se verificar o nível plasmático de metionina e o seguimento da dieta e interromper o tratamento com Cystadane. - Se os sintomas de edema cerebral recorrerem após reintrodução do tratamento, é necessario suspender indefinidamente a terapia com betaína. Para minimizar o risco de potenciais interações medicamentosas, é aconselhável um intervalo de 30 minutos entre a ingestão de betaína e de fórmulas de aminoácidos e/ou de medicamentos contendo vigabatrina e análogos do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Reações adversas: As reações adversas observadas na terapia com betaína não foram consideradas graves e estão associadas principalmente ao sistema gastrointestinal. Os distúrbios gastrointestinais como diarreia, glossite, náuseas, desconforto estomacal, vômitos e distúrbios dentários podem ocorrer com pouca frequência. A reação adversa mais frequentemente observada durante o tratamento é a metionina sanguínea aumentada. Foi observada recuperação total após suspensão do tratamento.

Preço proposto para incorporação

O preço da betaína anidra proposto pelo demandante tem um valor de R$ 22.743,72 considerando preço máximo de venda ao governo (PMVG). Esse valor representa o gasto anual com o paciente. O frasco de 180 g de betaína anidra calculado ficaria R$1.895,31 conforme apresentado pelo demandante.

Quadro 4: Preço por frasco de Betaína anidra

Apresentação	PMVG 18% (Preço por g)	Preço médio anual*	Preço médio anual proposto pelo demandante
Frasco de 180g**	R$1.921,04(R$ 10,67/g)	R$ 23.052,48	R$ 22.743,72

* considerando 18% de ICMS ** Betaína (anidra) 180 g: 1g de pó contém 1g de betaína na forma anidra.(30)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Recordati Rare Diseases Comércio de medicamentos LTDA. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da betaína anidra como terapia complementar no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6) e sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1: Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

População	Pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6)
Intervenção (tecnologia)	Betaína anidra como terapia complementar

Comparação	Terapia padrão (recomenda-se que os pacientes recebam suplemento de vitamina B12 e ácido fólico. Outra terapia padrão é o manejo dietético, que prevê uma baixíssima ingestão de proteína natural com suplementação de lisina livre de metionina).
Desfechos (*Outcomes*)	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados, estudos observacionais, série de casos

Pergunta: O uso de betaína anidra como terapia complementar é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6)?

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até janeiro de 2022 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, o demandante utilizou descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente . Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram descritas no quadro 5.

A fim de maximizar os resultados de busca encontrados, o demandante elaborou estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As estratégias utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores foi realizada em 02/09/2022 e obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes.

Quadro 5: Estratégias de buscas elaboradas pelo demandante

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

(("Homocystinuria"[Mesh] OR "Homocystinuria" OR "Cystathionine beta-Synthase Deficiency Disease" OR "Cystathionine beta Synthase Deficiency Disease" OR "Cystathionine Beta Synthase Deficiency" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta-Synthase" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta Synthase" OR "CBS Deficiency" OR "CBS Deficiencies" OR "Deficiencies, CBS" OR "Deficiency, CBS")) AND (("Betaine"[Mesh] OR "Betaine" OR "Lycine" OR "Oxyneurine" OR "Glycine Betaine" OR "Betaine, Glycine" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "Cystadane" OR "Novobetaine" OR "Hepastyl" OR "C.B.B. " OR "Citrate de Bétaïne Beaufour" OR "Citrate de Bétaïne UPSA" OR "Stea-16" OR "Stea 16" OR "Stea16" OR "Acidin-Pepsin" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Scorbo-bétaïne" OR "Scorbo bétaïne" OR "Scorbobétaïne"))

Resultados: 227 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

(("Homocistinúria" OR "Homocystinuria" OR "Homocistinuria") AND ("Betaína" OR "Betaine" OR "Acidin Pepsin" OR "Acidin-Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Betaine, Glycine" OR "C.B.B. " OR "Citrate de Bétaïne Beaufour" OR "Citrate de Bétaïne UPSA" OR "Cystadane" OR "Glycine Betaine" OR "Hepastyl" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "Lycine" OR "Novobetaine" OR "Oxyneurine" OR "Scorbo bétaïne" OR "Scorbo-bétaïne" OR "Scorbobétaïne" OR "Stea 16" OR "Stea-16" OR "Stea16"))

Resultados: 2 títulos.

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

(Homocystinuria) AND (Betaine)

Resultados: 1 título.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Homocystinuria] explode all trees

#2 "Cystathionine beta-Synthase Deficiency Disease" OR "CBS Deficiencies" OR "CBS Deficiency" OR "Cystathionine beta Synthase Deficiency Disease" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta-Synthase" OR "Cystathionine Beta Synthase Deficiency" OR "Deficiencies, CBS" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta Synthase" OR "Deficiency, CBS"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Betaine] explode all trees

#5 "Acidin-Pepsin" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Stea16" OR "Stea 16" OR "Stea-16" OR "Cystadane" OR "Scorbo-bétaïne" OR "Scorbobétaïne" OR "Scorbo bétaïne" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "C.B.B." OR "Citrate de Bétaïne Beaufour" OR "Citrate de Bétaïne UPSA" OR "Hepastyl" OR "Oxyneurine" OR "Lycine" OR "Glycine Betaine" OR "Betaine, Glycine" OR "Novobetaine"

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos.

EMBASE

- **BUSCA SIMPLES**

('homocystinuria'/exp OR 'cystathionine beta synthase deficiency syndrome' OR 'homocystinaemia' OR 'homocystinemia' OR 'homocystinuria' OR 'mckusick 23620') AND ('betaine'/exp OR '(carboxymethyl) trimethylammonium hydroxide inner salt' OR '2 trimethylammonioacetate' OR 'acidin pepsin' OR 'acidol' OR 'acidol pepsin' OR 'betain' OR 'betaine' OR 'betaine anhydrous' OR 'betaine hydrochloride' OR 'betaine, anhydrous' OR 'cystadan' OR 'cystadane' OR 'glycine betaine' OR 'glycocol betaine' OR 'glycocoll betaine' OR 'lycine' OR 'oxyneurin' OR 'oxyneurine' OR 'rm 003' OR 'rm003' OR 'trimethylglycine' OR 'trimethylglycine hydroxide inner salt' OR 'trimethylglycocoll anhydride')

Resultados: 455 títulos.

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

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados o demandante localizou 685 citações (incluindo duplicatas).

O demandante considerou os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs, estudos observacionais ou séries de casos;
- Incluindo pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationinabeta-sintetase, não responsivos a piroxidona (B6) em betaína anidra como terapia complementar;
- Em comparação direta ou indireta com terapia padrão.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos:

Registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

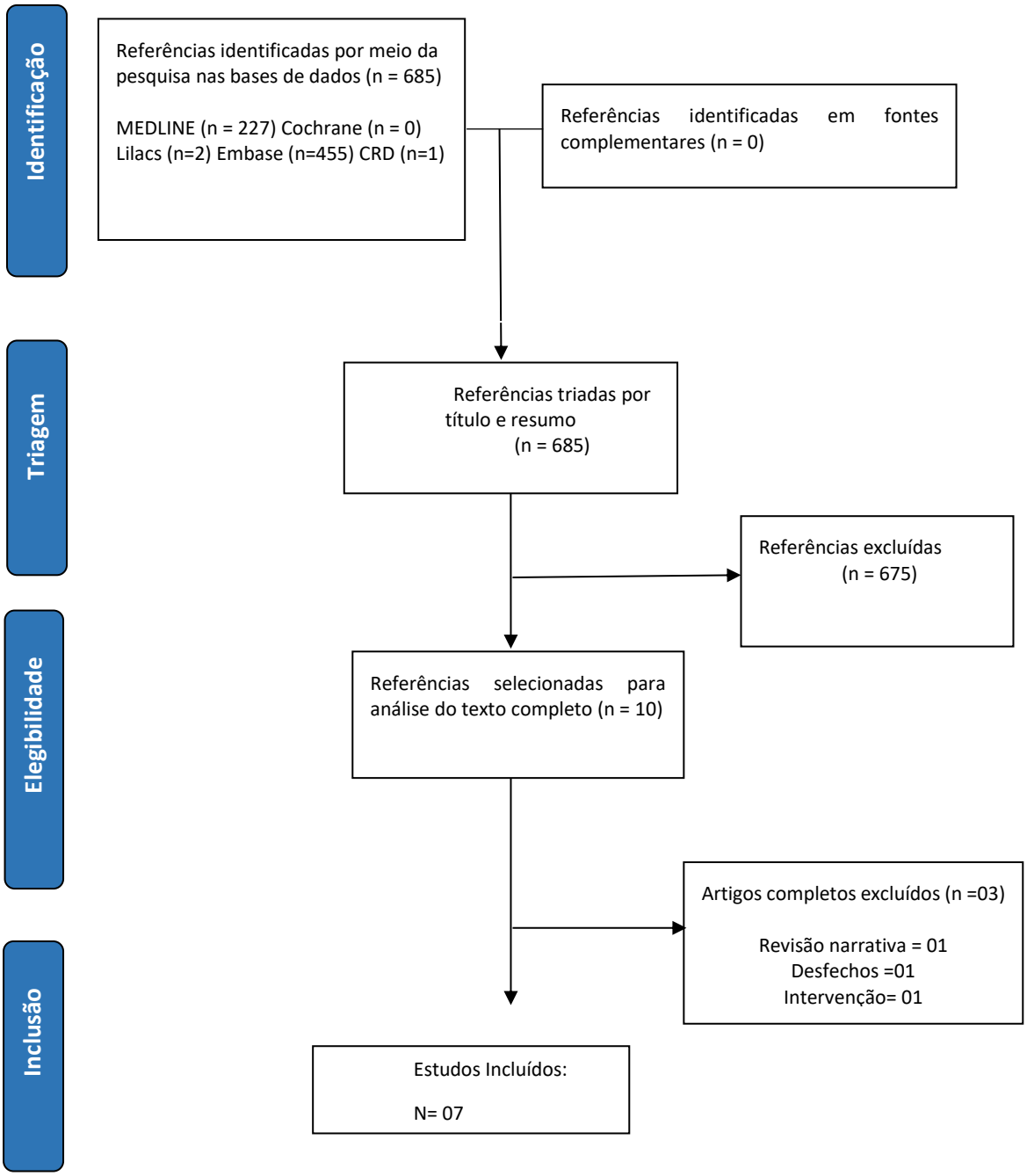
De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico Científicos do Ministério da Saúde (30), os estudos incluídos na revisão foram analisados pelo demandante de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da "força" da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés os estudos do tipo coorte e as séries de caso fora utilizadas ferramentas Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies and case series studies, respectivamente. (32,33) Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0).

A ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a certeza da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho foi avaliada pelo demandante utilizando o sistema The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 685 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram dez citações para leitura na íntegra. Destas, sete citações foram selecionadas e incluídas na revisão pelo demandante. Das sete citações, quatro são série de casos (15,34,35,36) com número amostral muito baixo e devido as limitações

metodológicas do tipo de estudo excluímos da análise crítica. Permaneceram três estudos sendo um ensaio clínico (16) e dois estudos observacionais(11,22) .

Figura 3: Fluxograma da busca de evidências para a betaína anidra conduzida pelo demandante.



Descrição dos estudos incluídos

Gahl et al., 1988 (16)

Estudo clínico randomizado com crossover, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar efeito do uso de cloridrato de betaína na densidade mineral óssea vertebral em pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina.

O estudo incluiu cinco pacientes entre sete e 32 anos com diagnóstico de homocistinúria com deficiência da cistationina-beta-sintetase e não responsivos à piridoxina. Nenhum paciente apresentou evidência clínica ou radiológica de deformidade na curvatura espinhal antes da inclusão no estudo. Todos os pacientes permaneceram com seus tratamentos iniciados antes da inclusão, e a betaína foi adicionada ao tratamento vigente no início do estudo. Os cinco pacientes foram randomizados para receberem cloridrato de betaína na dose de 3 g duas vezes ao dia ou placebo durante o período de um ano (primeira fase), e após esse período cada paciente alternou para o regime complementar (cloridrato de betaína ou placebo, de acordo com o que recebeu na primeira fase), tratamento que teve duração de mais um ano. Os pacientes foram avaliados a cada seis meses durante os dois anos do estudo. As terapias utilizadas anteriormente foram mantidas em ambos os braços.

Os desfechos avaliados foram a densidade mineral óssea vertebral em 6 e 12 meses de tratamento, concentração plasmática de homocisteína e metionina antes e após início do estudo e segurança. De acordo com os resultados, observou-se que o tratamento com cloridrato de betaína diminuiu os níveis plasmáticos de homocisteína com valores estatisticamente significativos ($p < 0,01$) (Tabela 2).

Tabela 2: Concentração plasmática de homocisteína e metionina e densidade mineral óssea vertebral durante tratamento com betaína e placebo

Paciente	Plasma				Densidade óssea (mg cm^{-3})					
	Homocisteína (µmol L^{-1})		Metionina (µmol L^{-1})		Placebo			Betaína		
	Placebo	Betaína	Placebo	Betaína	Início	6 meses	12 meses	Início	6 meses	12 meses
1	40	4	108	163	122[a]	123	95	95	Não determinado	122
2	48	3	55	255	104	94	83	118[a]	100	104
3	34	8	627	672	135	114	121	114[a, b]	102[b]	135
4	55	24	79	134	122	127	125	116[a]	137	122
5	2	0	34	29	120[a]	123	124	124	147	129
Média	36	8	181	251	121	116	110	113	122	122
Erro padrão da média	9	4	112	111	5	6	9	5	12	5
p-valor*	< 0,01		Não significativo						Não significativo	Não significativo

Fonte: Gahl, 1988. (9) [a]Primeira medida na primeira fase da terapia; [b]Baseado em duas (114) ou três (102) aferições, uma vez que os corpos vertebrais L3 e L4 já se apresentavam colapsados durante os primeiros seis meses de estudo; *Placebo *versus* betaína; teste t pareado.

Fonte: material do demandante adaptado do artigo

Variações nos níveis de metionina não foram significativas. A densidade mineral óssea vertebral em seis e 12 meses de tratamento não diferiu entre os grupos que receberam cloridrato de betaína e placebo. Os valores de densidade mineral óssea vertebral também não diferiram entre os grupos quando se avaliou os subgrupos separadamente considerando a ordem entre os tratamentos. O paciente 3 apresentava colapso parcial nas vertebral L3 e L4, o qual foi normalizado após um ano de tratamento com cloridrato de betaína. Os pais do paciente 2 reportaram melhora no comportamento enquanto o paciente utilizou cloridrato de betaína, comparado à quando o mesmo paciente utilizou placebo. Os pais do paciente 1 reportaram piora no controle temperamental durante o tratamento com cloridrato de betaína, quando o mesmo paciente utilizou placebo. Não foram reportados eventos adversos ou intolerância ao tratamento. Funcionalidade física não diferiu entre os grupos cloridrato de betaína e placebo, e não houve suspeita de disfunção renal, hepática ou hematológica.

Conclui-se, portanto, que o tratamento com cloridrato de betaína reduziu significativamente o nível plasmático médio de homocisteína com aumento numérico no nível plasmático de metionina e sem eventos adversos. A densidade mineral óssea, aferida através de tomografia computadorizada de corpos vertebrais já estava abaixo dos níveis normais antes do início do estudo, e não foi alterada após tratamento com cloridrato de betaína. No entanto, esse é um estudo com número amostral extremamente baixo tornando esses resultados suscetíveis a vieses importantes.

Estudos observacionais

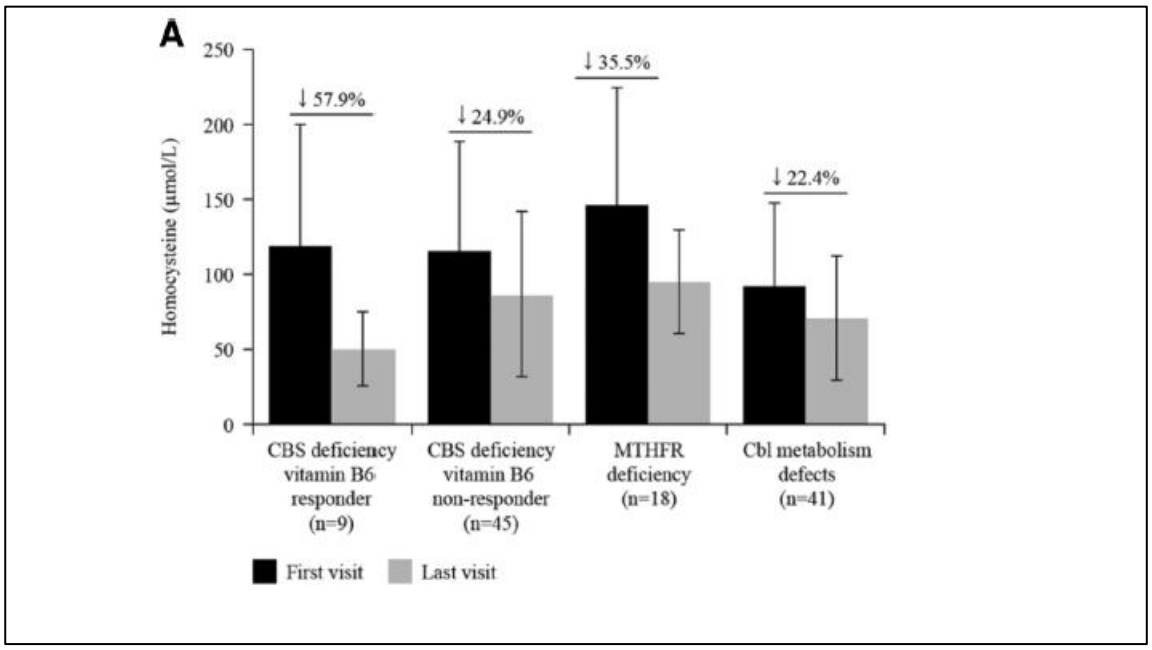
Valayannopoulos, 2019(22)

Estudo observacional, multicêntrico, aberto, não comparativo, que avaliou a segurança do uso de betaína anidra no tratamento de pacientes com homocistinúria. O estudo coletou dados retrospectivamente de 2007 a 2013, e prospectivamente até fevereiro de 2014 de pacientes de todas as idades com diagnóstico de homocistinúria que tinham recebido betaína anidra concomitantemente com outras terapias e que tinham

dados clínicos disponíveis de pelo menos duas visitas (antes e depois do tratamento com betaína anidra). O estudo incluiu 125 pacientes de 29 centros da França e Espanha, 50 adultos com idade > 18 anos e 75 pediátricos com idade ≤ 18 anos. A média de idade foi de 16,80 anos [DP: 14,4 anos]. O diagnóstico mais comum entre os pacientes foi homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase e não responsivos à piridoxina (49 pacientes, 39,2%), seguido por defeitos no metabolismo da cobalamina (45 pacientes, 36,0%), defeito na remetilação da homocisteína (21 pacientes, 16,8%) e deficiência da cistationina-beta-sintetase responsivos à piridoxina (9 pacientes, 7,2%).Os resultados apresentados são referentes ao subgrupo de pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina, os quais representam a população especificada na pergunta PICO do presente relatório. Contudo, os resultados de segurança se referem à população geral do estudo. Todos os pacientes receberam betaína anidra por tempo médio de 7,4 anos (DP: 4,3 anos) e mediana de 7 anos [0,0 a 22,8]). A mediana da dose diária total de betaína anidra recebida por pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina entre a primeira e última visitas foi de 6 a 9 g. Tais pacientes receberam suplementação de vitamina B6 (91,8%), ácido fólico (83,7%) e vitamina B12 (61,2%), seguida por dieta com restrição de metionina (87,8%).

A partir dos resultados, verificou-se que a concentração média total de homocisteína plasmática na última visita foi 24,9% menor comparada ao valor observado na primeira visita no subgrupo de pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina.

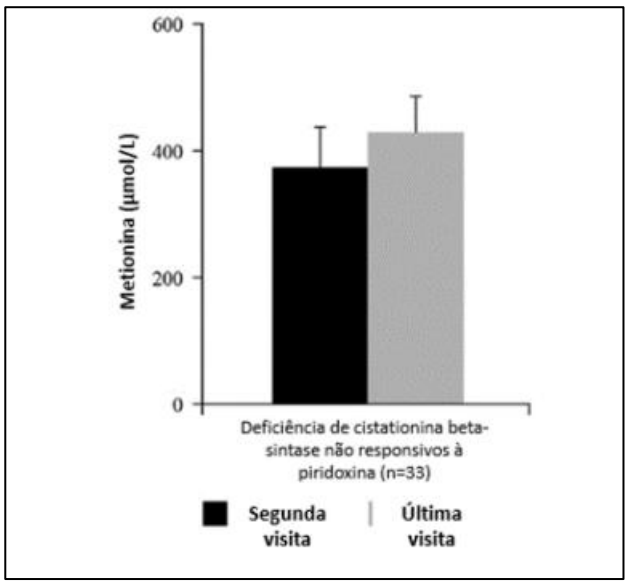
Figura 4: Concentração média de homocisteína plasmática por grupos de diagnóstico.



Fonte: Valayannopoulos, 2019. (22)

Ainda, observou-se que o mesmo subgrupo de pacientes apresentou aumento na concentração média de metionina plasmática atingindo 374,9 µmol/L.

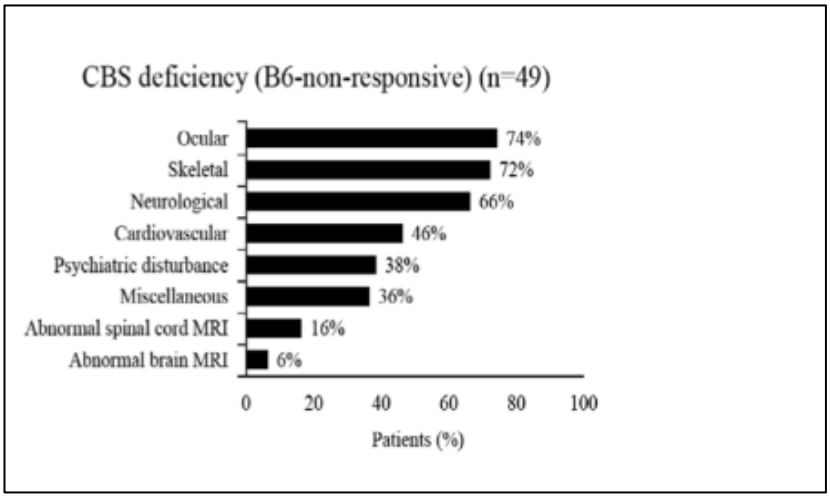
Figura 5: Concentração média de metionina plasmática por grupos de diagnóstico.



Fonte: Fonte: Valayannopoulos, 2019. (22)

Na população geral, os sintomas clínicos da homocistinúria melhoraram em 28,7%, estabilizaram em 69,7% e pioraram em 1,6% dos pacientes. Dos pacientes que apresentaram melhora, 26,6% eram pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina. Nesse grupo de pacientes os sintomas mais frequentes relatados foram lesões oculares (74,0%), esqueléticas (72,0%), neurológico (66,0%) e cardiovasculares (46,0%).

Figura 6: Distribuição dos sintomas apresentados pela homocistinúria durante o estudo



Fonte: Valayannopoulos, 2019. (22)

Com relação à segurança, foram reportados 277 eventos adversos durante o estudo, sendo 109 eventos adversos graves. Os eventos adversos mais reportados foram lesão, intoxicação e complicações de procedimento (16,1%), infecções e infestações (15,5%), distúrbios gastrointestinais (9,75%), distúrbios no

sistema nervoso central (9,0%), distúrbios dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético (7,2%) e distúrbios respiratório, torácico e do mediastino (7,2%).

Apenas dois eventos não graves (sabor desagradável e cefaleia) e um evento grave (doença pulmonar intersticial) foram considerados relacionados ao uso de betaína anidra. Ocorreram três mortes, a primeira devido à doença pulmonar intersticial em um paciente do sexo masculino de dois anos de idade com defeito no metabolismo da cobalamina que recebeu dose diária de betaína anidra de 2 g, o qual apresentou insuficiência respiratória relacionada à hipertensão pulmonar e doença pulmonar intersticial. A segunda morte ocorreu em um paciente do sexo masculino de 9 anos de idade com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivo à piridoxina que recebeu dose diária de betaína anidra de 6 g (data de início da terapia posterior à data de início do evento), que apresentou trombose venosa cerebral que evoluiu para edema cerebral e hipertensão intracraniana. Tal diagnóstico ocorreu 2 dois dias antes do início do tratamento, e no dia anterior ao óbito a concentração plasmática de metionina era de 433 µmol/L. A terceira morte ocorreu devido à insuficiência respiratória que ocorreu em uma paciente do sexo feminino de 15 meses de idade com defeito na remetilação da homocisteína que recebeu dose diária de betaína anidra de 3 g. Nenhum dos três óbitos foram considerados relacionados ao tratamento com betaína anidra. Houve oito casos de exposição à betaína anidra durante a gravidez. Cinco casos resultaram no nascimento de bebês saudáveis e três resultaram em aborto espontâneo, contudo, nenhum deles foram considerados relacionados à betaína anidra. Conclui-se, portanto, que o tratamento com betaína anidra foi bem tolerado entre os pacientes com homocistinúria com eventos adversos manejáveis. Notou-se uma única questão de segurança que seria a possibilidade de a betaína anidra elevar os níveis plasmáticos de metionina por remetilação da homocisteína, salientando a importância de manter os níveis plasmáticos de metionina abaixo do limite de 1000 µmol/L principalmente nos pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase que apresentam maior risco de hipermetionemia.

Debiase et al., 2020 (11)

Estudo observacional retrospectivo que comparou os parâmetros laboratoriais de pacientes com distúrbio isolado ou combinado de remetilação da homocisteína e pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase. As respostas metabólicas ao tratamento com betaína também foram avaliadas. O estudo incluiu 274 amostras de 56 pacientes (aproximadamente cinco amostras por paciente) com distúrbios de remetilação e 534 amostras de 67 pacientes (aproximadamente oito amostras por paciente) com homocistinúria por deficiência de cistationina beta-sintase. Valores de homocisteína total plasmática estavam disponíveis em 195 amostras de pacientes com distúrbio isolado ou combinado de remetilação da homocisteína e em 283 amostras de pacientes com homocistinúria por deficiência de cistationina beta-sintase. Os desfechos analisados foram as concentrações plasmáticas de homocisteína total e ácido metilmalônico. Para fins dessa revisão, serão descritos resultados apenas do subgrupo de pacientes com deficiência de

cistationina beta-sintase, os quais representam a população especificada na pergunta PICO do presente relatório.

A partir dos resultados observou-se que apesar de tratamento, a concentração total de homocisteína estava dentro dos valores de referência em apenas 3% das amostras, enquanto a concentração de metionina estava baixa ou dentro dos valores de referência em 16% das amostras. Notou-se que a concentração de homocisteína total foi positivamente correlacionada com a concentração de metionina (rs= 0,51, p-valor < 0,0001) e negativamente correlacionada com a concentração de cistina (rs= -0,57, p-valor < 0,0001), posterior produto na via de transsulfuração.

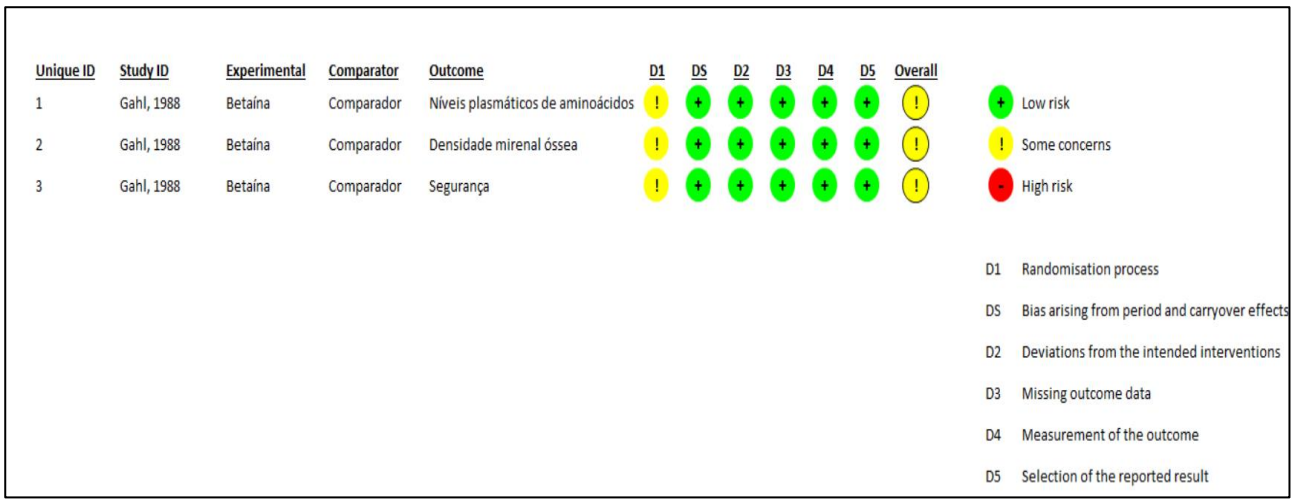
Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de homocisteína total e metionina entre as amostras coletadas durante o uso de betaína (16 pacientes) daquelas nas quais betaína não estava sendo administrada (24 pacientes), possivelmente refletindo o efeito confundidor de outros tratamentos (dieta com restrição de metionina, suplementação com vitamina B6, B12 e ácido fólico) nas amostras com ausência de betaína. A concentração de sarcosina foi significativamente maior nas amostras coletadas durante o uso de betaína (24 μmol/L [DP: 18 μmol/L]) comparadas com aquelas nas quais betaína não estava sendo administrada (10 μmol/L [DP: 9 μmol/L]; p-valor = 0,0002).

Apenas cinco pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase tinham amostras coletadas antes e após o início da betaína. Dessas, observou-se que o tratamento com betaína não alterou a concentração de metionina, contudo, houve redução de 1,3 a 3 vezes na concentração de homocisteína total (2 vezes em média; não estatisticamente significativo; e um aumento de 1,3 a 5 vezes na concentração de sarcosina (3 vezes em média; os níveis de sarcosina já estavam elevados em alguns pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase mesmo sem betaína. Dessa forma, apenas 11% das amostras apresentaram valores normais de sarcosina. O uso de betaína foi parcialmente eficaz na normalização da concentração plasmática de homocisteína em pacientes com homocistinúria por deficiência de cistationina beta-sintase.

Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foram reavaliadas por meio da ferramenta Risk Of Bias (ROB) 2.0 da Cochrane para ensaios clínicos randomizados e Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para avaliar a certeza da evidência.

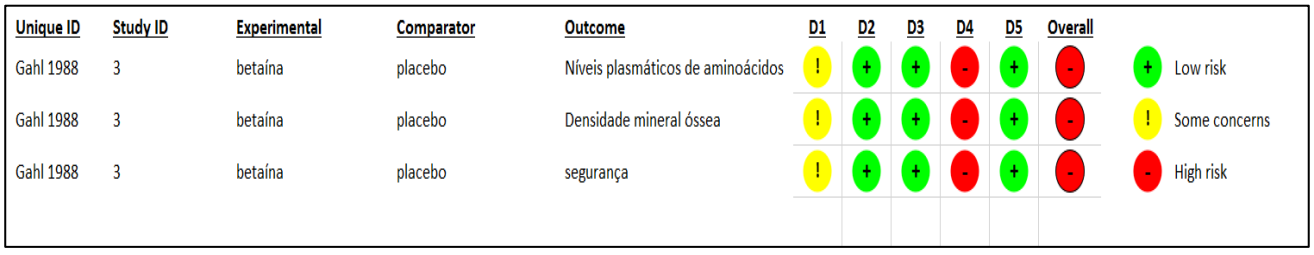
Figura 7: Qualidade metodológica dos estudos –RoB 2



Fonte: dossiê do demandante

O risco de viés avaliado pelo demandante no ensaio clínico de Gahl,1988 analisou os seguintes domínios: processo de randomização (randomization process), desvios das intervenções pretendidas (deviations from intended interventions), dados faltantes do desfecho (missing outcome data), mensuração do desfecho (measurement of the outcomes), seleção do resultado reportado (selection of the reported result) e viés geral (overall bias). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado. O estudo publicado por Gahl et al., 1988 (9) apresentou risco de viés incerto, uma vez que há ausências de dados descritos sobre o processo de alocação segundo avaliação do demandante.

Figura 8: Análise do risco de viés -RoB2 - análise crítica



A análise foi refeita e pontuamos como alto risco de viés para o domínio mensuração de desfechos considerando que possivelmente por ser um estudo com amostra de cinco pacientes e cruzado pode ter ocorrido contaminação dos desfechos possivelmente por conhecimento do que estava sendo utilizado pelos avaliadores e pacientes. A ausência de uma descrição mais detalhada do acompanhamento e cegamento dos pacientes e avaliadores contribui para a incerteza relacionada aos vieses do estudo.

Figura 9: Qualidade metodológica dos estudos observacionais -JBI

		Valayannopoulos, 2019 (36)				Debiase , 2020 (10)			
		Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
1.	Were the two groups similar and recruited from the same population?	□	□	□	X	□	□	□	X
2.	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	□	□	□	X	□	□	□	X
3.	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	□	□	□	X	□	□	□
4.	Were confounding factors identified?	□	□	X	□	□	□	X	□
5.	Were strategies to deal with confounding factors stated?	□	X	□	□	□	X	□	□
6.	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	□	X	□	□	□	X	□	□
7.	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	□	□	□	X	□	□	□
8.	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	□	□	X	□	□	□	X	□
9.	Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	□	□	X	□	□	□	X	□
10.	Were strategies to address incomplete follow up utilized?	X	□	□	□	X	□	□	□

A avaliação do risco de viés dos estudos observacionais foram realizadas através da ferramenta JBI para estudos de coorte sem grupo comparador. Ambos estudos de coorte apresentam os problemas metodológicos inerentes aos desenhos observacionais .

Figura 10: Qualidade da evidência pelo método GRADE

Certeza da Evidência						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
Níveis de aminoácidos plasmáticos						
0 (1 ECR)	grave[a]	Grave	grave[b]	Não grave	Nenhum	⨁◯◯◯ Muito baixa
Densidade mineral óssea						
0 (1 ECR)	grave[a]	não grave	grave[b]	Não grave	Nenhum	⨁⨁◯◯ Baixa
Segurança						
0 (1 ECR)	grave[a]	não grave	grave[b]	Não grave	Nenhum	⨁⨁◯◯ Baixa

a. Não há descrição no estudo sobre sigilo de alocação dos participantes. Estudo com cinco pacientes com alta probabilidade de contaminação na medida dos desfechos por ser um crossover. b. Estudo utiliza outro tipo de betaína

A avaliação do GRADE foi refeita pois foram excluídas as séries de caso. Destacamos na análise apenas o ECR que avaliou de forma direta os desfechos para a população de interesse na PICO deste relatório. Os dois estudos observacionais foram avaliados resultados de subgrupos de pacientes e por este motivo não utilizamos os mesmos na avaliação do GRADE. O ECR já teve uma certeza de evidência muito baixa o que certamente se repete nos estudos observacionais

Conclusões sobre a evidência clínica

A eficácia e segurança da betaína anidra como terapia complementar no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6) foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos sete estudos pelo demandante , sendo que foram excluídas as quatro séries de caso. Foram avaliados nesse relatório dois estudos observacionais e um ECR.Observou-se que na maioria dos estudos, o uso de betaína levou a redução pelo menos numérica dos níveis de homocisteína. Destaca-se que no ECR, essa redução foi significativa para o grupo betaína frente ao placebo. (16), No ECR, o aumento da metionina no grupo betaína apesar de numericamente maior não apresentou significância estatística na comparação frente ao placebo. (16) Tais desfechos relacionados aos níveis de aminoácidos plasmáticos são de extrema relevância para avaliar a eficácia das terapias uma vez que na homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase há um comprometimento da conversão da homocisteína (formada pela metionina) em cistationina que depois é transformada em cisteína. Isso leva a um acúmulo de cistationina, o que leva a hemocistinúria.. Os valores de

densidade mineral óssea avaliados por Gahl et al., 1988 (16), não foram observadas diferenças significativas entre betaína e placebo, apesar de pacientes em uso de betaína apresentarem resultados numericamente melhores. Outro desfecho reportado por um dos estudos foi a melhora clínica dos pacientes com o uso de betaína Em termos de segurança, a betaína foi considerada tolerável, sem relatos de disfunção hepática, renal ou de medula óssea e nenhum relato de efeito indesejado.Não foram reportados eventos adversos ou intolerância ao tratamento.

A certeza da evidência incluída variou de muito baixa a baixa. Isso se deu principalmente pela inconsistência (nem todos os estudos apresentavam evidência para betaína anidra), pela evidência. Porém é importante destacar que a homocistinúria é uma doença rara e que estudos em doenças raras tem importantes limitações. A condução de ECRs, são limitadas em doenças raras pela dificuldade de se obter um tamanho amostral adequado, além da alta variabilidade entre os pacientes observada nesse tipo de doença e que diminuem ainda mais o poder dos estudos. Adicionalmente, o uso de grupos controles, também aumentaria a força da evidência, entretanto há preocupações éticas quanto ao uso de placebo . No ECR incluído no relatório, os pacientes foram mantidos em suas terapias iniciadas antes da inclusão do estudo, sendo só a betaína ou o placebo adicionado. Apesar da pergunta PICO sinalizar que apenas estudos com comparador terapia padrão sejam incluídos, foram incluídos estudos sem comparador pela ausência de evidências disponíveis. Em ambos os casos (estudos sem comparador e outros tipos de betaína), considerou-se que a betaína em suas diferentes formas é a única alternativa medicamentosa disponível para o tratamento da homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6). Além disso, seu uso vemsendo recomendada por guidelines de manejo do paciente há muitos anos o que dificulta a elaboração de estudos recentes específicos e com comparadores da forma como os estudos são orientados a serem conduzidos atualmente para obtenção de evidência com melhor qualidade.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise econômica completa de custo-efetividade. O desenvolvimento da análise seguiu as orientações da Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil com objetivo de comparar economicamente o tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina versus o tratamento padrão complementado com a betaína anidra.

O demandante considerou que a homocistinúria clássica é uma doença crônica e o tratamento padrão complementado com betaína anidra reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares, optando por realizar uma análise de custo-efetividade por meio de modelo de Markov na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

As características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3: Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Betaína anidra + Tratamento padrão previsto no PCDT	Adequado
3. Comparador	Tratamento padrão previsto no PCDT	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina	Adequado
5. Desfecho	AVL de ECV (anos de vida livre de evento cardiovascular) QALY (do inglês quality-adjusted life year, anos de vida ajustados pela qualidade)	Conforme a descrição do demandante no dossiê sobre as complicações da homocistinúria clássica além de complicações cardiovasculares manifestam-se problemas no desenvolvimento motor e cognitivo, problemas oftalmológicos, anormalidades esqueléticas e visuais e eventos vasculares que interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes que não foram considerados no modelo apresentado e nem justificado pelo demandante o motivo da escolha somente por eventos cardiovasculares.
6. Horizonte temporal	20 anos	Segundo as diretrizes brasileiras o horizonte *life-time* seria mais adequado. O demandante não justifica porquê a escolha de 20 anos.
7. Duração de cada ciclo	anual	Adequado
8. Taxa de desconto	Não informada	Inadequado pois é preconizado pelas diretrizes de análises econômicas uso de taxa de desconto de 5% .
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Modelo de Markov com três estados	Os estados de transição propostos contemplam apenas eventos cardiovasculares porém a sintomatologia apresentada está relacionada principalmente por comprometimento ocular (ectopia *lentis*, miopia, glaucoma, descolamento de retina, entre outros), esquelético (escoliose, osteoporose, vértebras bicôncavas, espículas metafisárias, pés cavos, palato

		arqueado, aumento do tamanho de ossos longos, dolicoestenomelia, aracnodactilia, entre outros), vascular (tromboembolismo, *flush* malar, livedo *reticularis)* e neurológico (acidentes vasculares cerebrais, manifestações psiquiátricas, deficiência intelectual, sinais extrapiramidais, anormalidades eletroencefalográficas entre outros conforme PCDT que afetam diretamente a qualidade de vida.
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Quantidade dos medicamentos de acordo com a dose por tratamento	O demandante apresenta o valor total médio anual do tratamento com betaína anidra considerando o uso de um frasco de 180g por mês.	Adequado, porém o demandante não deixa claro o parâmetro de peso que usou para calcular o tratamento. Infere-se que foi considerado pacientes com aproximadamente 60kg já que a dose preconizada da betaína anidra é por kg.
13. Busca por evidência	Estudos clínicos.	Parcialmente adequado. Foram utilizados estudos no modelo que não estão avaliados no PTC na parte de evidências clínicas.
14. Origem dos dados econômicos	As fontes de custo utilizadas foram a CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), considerando preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) de 17% e para os custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS foram retirados dados de diferentes estudos publicados.	Os custos foram apurados de fontes adequadas, porém o PMVG adequado a ser utilizado é 18%.
15. Origem dos dados de efetividade	Diferentes estudos clínicos	Parcialmente adequado. Foram utilizados estudos como parâmetros que não estão avaliados no PTC na parte de evidências clínicas. A qualidade de vida teve origem em um estudo que avaliou pacientes após acidente vascular transitório e acidente vascular cerebral bem como as utilidades consideradas. Porém a homocistinúria tem outras manifestações clínicas que impactam na qualidade de vida.
16. Razão de custo-efetividade /utilidade incremental	Para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL de ECV) a	Adequada

	RCEI foi de R$ 492.124,91. Para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena (1 QALY) a RCEI foi de R$ 1.525.349,65 milhões.	
17. Análise de sensibilidade	Probabilística multivariada	Globalmente, as análises de sensibilidade podem ser consideradas superficiais. O uso de análises *two-way*, e análises de cenários alternativos, por exemplo, enriqueceriam os resultados. O ideal seria ter realizado também análises de sensibilidade determinística.
18. Resultado das análises de sensibilidade	A análise probabilística multivariada está adequada considerando os dados apresentados.	Robustez do modelo prejudicada pelas limitações citadas anteriormente.

População

A população-alvo da análise econômica consistiu em pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (vitamina B6).

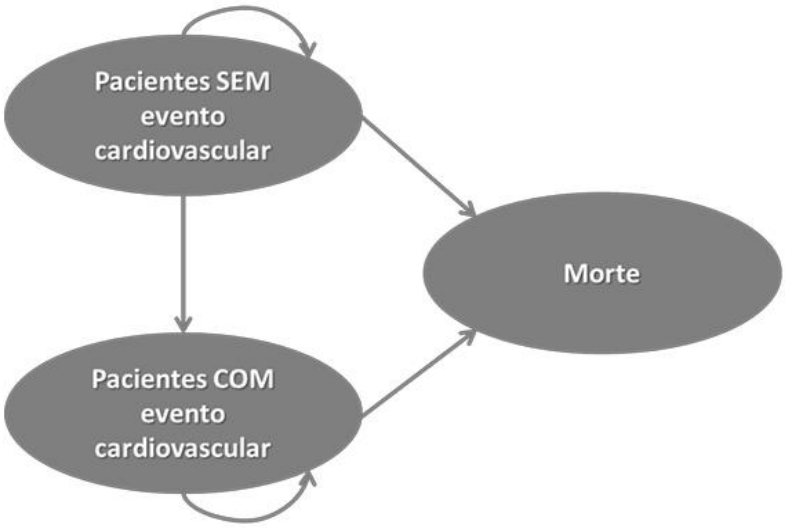
Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina complementado com a betaína anidra (Cystadane®), conforme preconizado em diretrizes internacionais e utilizado em diversos países. O comparador foi o tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina.

Modelo escolhido

O demandante desenvolveu um modelo analítico de transição de estados (Markov) para comparação da intervenção e do comparador, com ciclos de 1 ano e horizonte temporal de 20 anos. Visto o benefício direto da redução de risco cardiovascular do uso da betaína anidra no tratamento dos pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina, considerou-se os estados apresentados esquematicamente na figura a seguir:

Figura 11: Modelo de transição de Estados de Markov



Os parâmetros utilizados no modelo de Markov pelo demandante foram:

a) probabilidade de ocorrência ECV, b) taxa de óbito em pacientes sem ECV; c) taxa de óbito em pacientes com ECV; d) QALY sem ECV; e) QALY com ECV. Os valores utilizados na análise caso base são apresentados a seguir:

Quadro 6: Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade

Parâmetro	Probabilidade	Fonte
Probabilidade de ECV com uso de betaína anidra (Cystadane®)	0,0063	Yap, et al 2001 (54)
Probabilidade de ECV sem uso de betaína anidra (Cystadane®)	0,0120	Yap, et al 2001 (54)
Probabilidade de óbito sem ECV	0,0302	Mudd, et al 1985 (2)
Probabilidade de óbito com ECV	0,0715	Mudd, et al 1985 (2)
QALY sem ECV	0,86	Luengo-Fernandez, et al 2013 (57)
QALY com ECV	0,68	Luengo-Fernandez, et al 2013 (57)

Legendas: ECV: evento cardiovascular; QALY: *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados pela qualidade).

* A referência do quadro 54 corresponde a 37 da lista final e a referência 57 corresponde a 38 na lista final deste relatório.

Custos

O demandante considerou custos diretos das opções terapêuticas descritas no PCDT e custo de tratamento complementar com betaína anidra. Os preços foram extraídos da lista CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), considerando preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS (Imposto

sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) de 17% e para os custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS, considerando a proporção de ocorrência desses eventos nos pacientes com homocistinúria, conforme descrito nas tabelas abaixo. Para as análises de sensibilidade, considerou-se a variação do manejo dos eventos cardiovasculares de 20%

Tabela 4: Proporção de eventos cardiovasculares utilizadas no modelo

Proporção de EVC	Fonte : Yap 2001
ACV	29%
IAM	12%
EP + TVP	18%
TVP - sem complicações	29%
Outros	12%

Fonte: adaptado do demandante

Quadro 7: Custo considerados na análise de custo-efetividade

Item	Valor anual médio (Mínimo- máximo)	Fonte
Betaína anidra	R$ 20.510,16 (PMVG17%)	CMED, 5/2022
Cianocobalamina – B12	R$ 35,11 (PMVG17%)	CMED, 5/2022
Ácido Fólico	R$ 173,81 (PMVG17%)	CMED, 5/2022
Fórmula Metabólica Isenta de Metionina - FMIM	R$ 83.933,85 (R$ 77.267,69 – R$ 90.600,00)	MS/2019 CONITEC - Relatório nº 448
Manejo do ECV no ano do evento	R$ 10.599,09 (R$ 8.479,27 – R$ 12.718,90)	Quadro 8
Manejo do ECV nos anos pós-evento	R$ 2.849,87 (R$ 2.279,90 – R$ 3.419,84)	Quadro 8

Fonte: adaptado do material do demandante. Legendas: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ECV: evento cardiovascular.

Quadro 8: Custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS

Eventos Cardiovasculares (ECV) - ano do evento		Custo ponderado	R$ 10.599,09
Acidente Vascular Cerebral (AVC)			
Descrição		Custo unitário	Fonte
Custo médio por paciente		**R$ 9.670,00**	Safanelli et al, 2019 (62)
CUSTO TOTAL		**R$ 9.670,00**	
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)			
Descrição		Custo unitário	Fonte
Custo médio por paciente		**R$ 48.011,00**	Stevens et al, 2018 (63)
CUSTO TOTAL		**R$ 48.011,00**	
Embolia Pulmonar (EP)			
Descrição	Código	Custo unitário	Fonte
TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR	0303060140	R$ 1.724,02	DATASUS - Julho/2019
CUSTO TOTAL		**R$ 1.724,02**	
Trombose Venosa Profunda (TVP)			
Descrição		Custo unitário	Fonte
Custo médio por paciente - enoxaparina		R$ 6.785,30	Sampaio et al, 2019 (64)
Custo médio por paciente - rivaroxabana		R$ 1.470,86	Sampaio et al, 2019 (64)
CUSTO TOTAL		**R$ 4.128,08**	
Outros ECV			
Descrição		Custo unitário	Fonte
Custo médio		R$ 5.000,00	Inferência com base no estudo de Stevens et al, 2018 (63)
CUSTO TOTAL		**R$ 5.000,00**	

Pós Eventos Cardiovasculares (ECV)	Custo ponderado	R$ 2.849,87
Descrição	Custo anual	Fonte
Custo anual pós AVC	**R$ 3.350,10**	Neyeloff, 2012 (65)
Custo anual pós IAM	**R$ 4.282,07**	Neyeloff, 2012 (65)
Custo anual estatina	**R$ 1.360,77**	CMED v.5/2022

Fonte: material do demandante

O demandante refere que as premissas adotadas tornam o modelo conservador, no sentido de que, no mundo real, os benefícios observados poderiam ser maiores do que aqueles apresentados.

As premissas consideradas no modelo foram:

• Considerou-se o QALY de pacientes com e sem ECV da população geral.

O demandante destacou alguns tópicos importantes análise:

• A homocistinúria clássica é uma doença rara, com uma pequena população elegível;

• A betaína anidra (Cystadane®) é um medicamento órfão para o tratamento de pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina;

• A incorporação da betaína anidra na terapêutica da homocistinúria possibilita a estabilização ou redução dos sintomas clínicos bem como redução do risco cardiovascular;

• A redução do risco cardiovascular reflete diretamente da qualidade e expectativa de vida dos pacientes com homocistinúria clássica, pois podem acontecer tanto de maneira precoce e não fatal, deixando sequelas, quanto de maneira tardia e fatal, sendo considerados as principais causas de mortes associadas à homocistinúria.

Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem. Foi utilizada distribuição beta para probabilidades (que variam de 0 a 1) e gama para custos (que variam de 0 a ∞).

Resultados da análise de custo-efetividade

Os resultados da análise realizada pelo demandante estão expressos como razão de custo efetividade incremental (RCEI) comparando o grupo intervenção [tratamento padrão previsto no PCDT complementado com a betaína anidra e o grupo comparador (tratamento padrão previsto no PCDT).

A análise de custo-efetividade do emprego da betaína anidra na complementação do tratamento padrão para paciente com homocistinúria clássica não responsiva à piridoxina previsto no PCDT demostra que para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL de ECV) a RCEI é de R$ 492 mil reais. E para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena (1 QALY) a RCEI chega a R$ 1,5 milhões.

Quadro 9: Resultado da análise de custo-efetividade

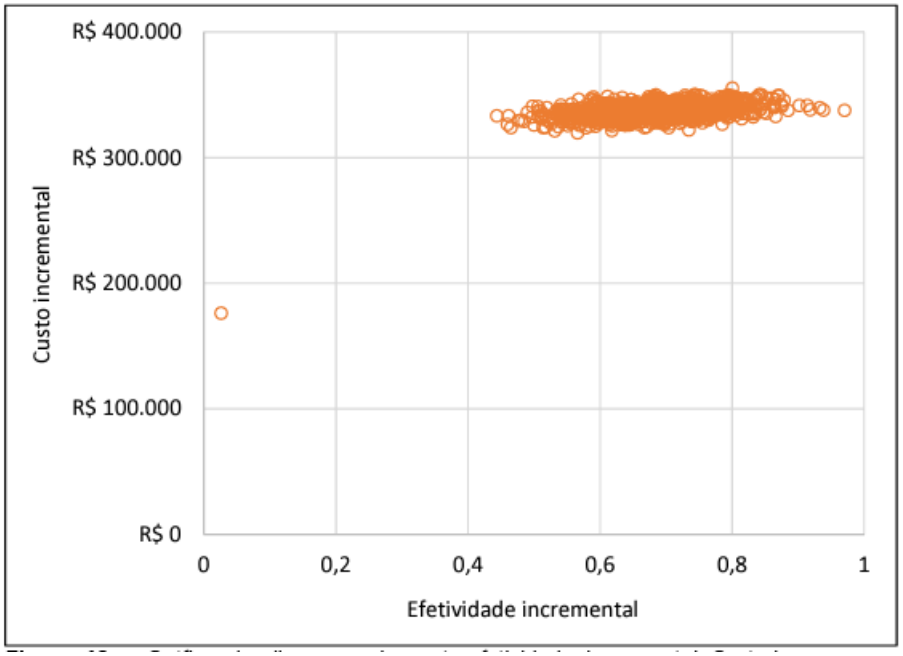
	Custos	AVL de ECV	QALY
Padrão + Cystadane	R$ 1.592.275,79	14,37	12,80
Padrão	R$ 1.255.132,67	13,69	12,57
Incremento	R$ 337.143,12	0,69	0,22
RCEI		**R$ 492.124,91**	**R$ 1.525.349,65**

Legendas: AVL: anos de vida livre; ECV: evento cardiovascular; QALY: *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados pela qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Análise de sensibilidade probabilística

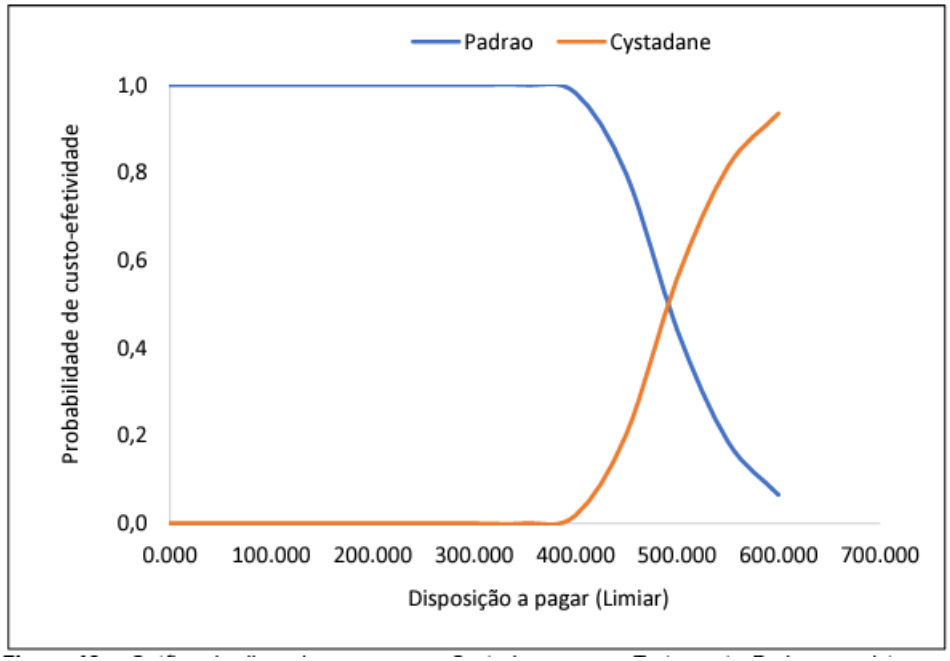
A seguir estão apresentados os gráficos de dispersão de custo-efetividade incremental e o gráfico de limiar de disposição a pagar para a comparação entre tratamento padrão previsto no PCDT complementado com a betaína anidra e o tratamento padrão previsto no PCDT, considerando os desfechos de AVL de ECV e QALY, respectivamente. Os resultados da análise de sensibilidade corroboraram com os resultados do caso base, garantindo a robustez dos resultados obtidos.

Figura 12: Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental betaína anidra



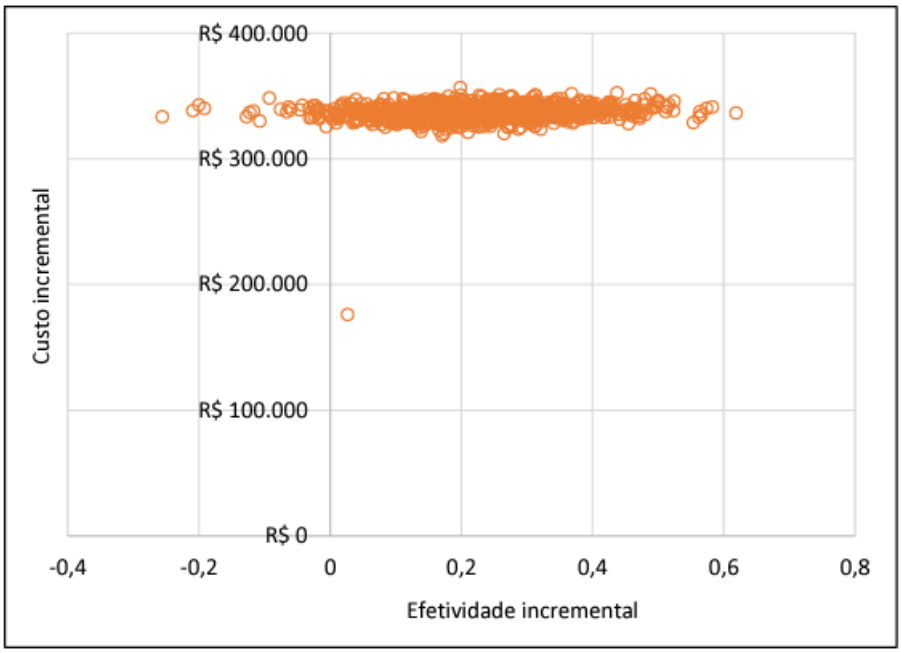
Fonte: material do demandante

Figura 13: Gráfico de disposição a pagar – betaína anidra versus Tratamento



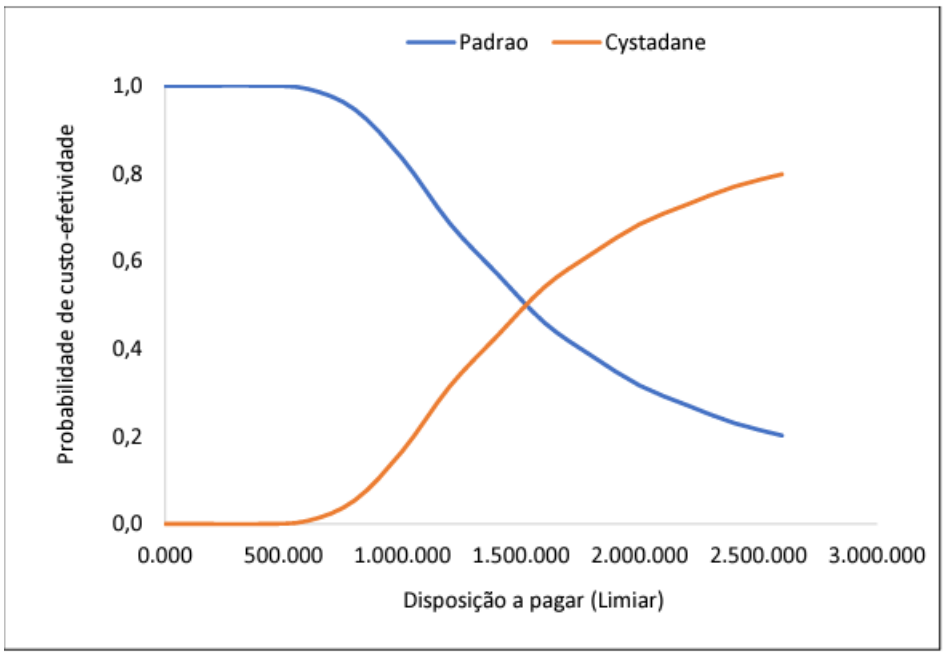
Fonte: material do demandante

Figura 14: Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental betaína anidra versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando QALY.



Fonte: material do demandante

Figura 15: Gráfico de disposição a pagar – betaína anira versus Tratamento Padrão previsto



Fonte: material do demandante

Conclusões sobre a análise de custo- efetividade

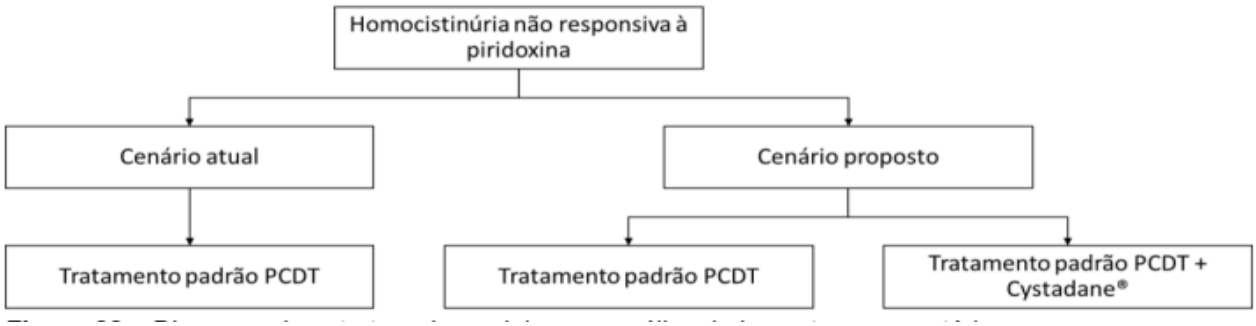
O modelo de custo-efetividade construído pelo demandante utilizou uma abordagem considerando três estados de transições. O demandante utilizou um horizonte temporal de 20 anos porém não justificou essa escolha que difere do recomendado nas diretrizes brasileiras de avaliação econômica de um horizonte *life-time*. O demandante não refere a utilização de taxa de desconto do modelo conforme preconizado nas diretrizes. O modelo adotado considerou manifestações clínicas relacionadas apenas a eventos cardiovasculares, porém a homocistinúria têm outras manifestações clínicas importantes que podem impactar diretamente na qualidade de vida dos pacientes que não estão avaliadas no modelo.

Os dados de custos foram retirados de estudos que avaliaram os custos de diferentes eventos cardiovasculares e os dados de custo dos medicamentos consideraram PMVG DE 17% sendo mais adequado a utilização de valores considerando 18% de imposto. O demandante referiu o valor de tratamento médio anual com betaína anidra de R$ 20.510,16 (PMVG17%) mas não apresentou os parâmetros de peso utilizado que se infere sendo um frasco mês de 180g para um paciente de 60 kg a partir do valor total apresentado de tratamento. Como a homocistinúria acomete pacientes pediátricos seria importante apresentar análises de sensibilidade ou justificar o valor do tratamento para não superestimar os custos. Foram realizadas apenas análises de sensibilidade probabilística.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante desenvolveu um modelo de impacto orçamentário para avaliar o impacto econômico da incorporação dda betaína anidra (Cystadane®) ao tratamento padrão previsto no PDCT para pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise seguiu recomendações da ISPOR (39,40). A estrutura do modelo é representada esquematicamente na figura a seguir.

Figura 16: Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.



O horizonte temporal considerado foi de 5 anos , a perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema Único de Saúde.

População elegível

A população-alvo é composta por pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (vitamina B6). Para o cálculo de pacientes elegíveis ao tratamento complementar com betaína anidra o demandante criou dois cenários, um baseado em dados epidemiológicos e outro baseado em demanda aferida.

Para o Cenário Epidemiológico partiu-se inicialmente da projeção da população brasileira (41), sobre a qual foi aplicada a incidência de 1 caso de homocistinúria a cada 1:250.000 nascidos vivos. A incidência internacional da homocistinúria é estimada em 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos vivos (3) e, para esse estudo, considerou-se a média de 1:250.000, conforme também descrito no relatório CONITEC Nº 448 de Abril de 2019 (ref). Sobre o número apurado aplicou-se uma taxa de mortalidade média de 20%, conforme descrito por Mudd (1985), seguido do cálculo de pacientes não responsivos à piridoxina (84,7%) (28)

Quadro 10: Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – Cenário Epidemiológico

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População Brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Pacientes com homocistinúria	859	865	871	876	881
Desconto de taxa de mortalidade (20%)	687	692	697	701	705
Pacientes não responsivos à piridoxina	**583**	**587**	**591**	**594**	**598**

Foi criado um Cenário de Demanda Aferida, pelo demandante, em que se considerou o número de pacientes apurado de acordo com dados da Associação Brasileira de Homocistinúria (Mães Matabólicas), que estima haver, atualmente, 90 pacientes com homocistinúria clássica identificados no Brasil (dados não publicados). No levantamento feito em 2019 pela CONITEC, considerou-se dado da Associação de que existiam, em 2016, 80 pacientes diagnosticados (42). Para este estudo, considerou-se que a identificação de pacientes aumente no decorrer dos anos seguintes: 15% nos anos 2 e 3; 20% nos anos 4 e 5. Por fim, adotou-se a porcentagem de pacientes não responsivos à piridoxina (84,7%) (28), estimando-se o grupo de pacientes elegíveis ao tratamento com betaína anidra.

Quadro 11: Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – Cenário de Demanda Aferida

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População Brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Pacientes com homocistinúria	859	865	871	876	881
Desconto de taxa de mortalidade (20%)	687	692	697	701	705
Pacientes Identificados	90	130	151	182	220
Taxa de identificação	13,1%	15,1%	17,3%	20,8%	24,9%
Pacientes não responsivos à piridoxina	**77**	**111**	**128**	**155**	**187**

Fonte: material do demandante

Dinâmica do mercado – Market share

A análise da difusão da adição da betaína anidra para a complementação do tratamento da homocistinúria não responsiva à piridoxina foi estimada em 50% no primeiro ano, com incrementos de 10% a cada ano, devido as seguintes premissas:

• Apesar do subdiagnóstico reportado no Brasil (42), pacientes com homocistinúria clássica são atendidos em centro de referência, o que garante melhor manejo clínico;

• A terapia complementar com betaína anidra é o único medicamento aprovado para o tratamento complementar da homocistinúria clássica (alternativas terapêuticas substitutas).

Quadro 12: Dinâmica de mercado -Market -share

***Market share* atual**	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	0%	0%	0%	0%	0%
Padrão	100%	100%	100%	100%	100%
***Market share* proposto**	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	**50%**	**60%**	**70%**	**80%**	**90%**
Padrão	50%	40%	30%	20%	10%

Os custos anuais por pacientes utilizados foram aqueles obtidos e calculados para análise de custo- efetividade. Foram consideradas as mesmas premissas da análise de custo-efetividade para o impacto orçamentário.

Resultados – caso base

A análise do caso base Cenário Epidemiológico demonstra que a incorporação da betaína anidra para a complementação do tratamento da homocistinúria clássica não responsiva à piridoxina, resulta em um investimento incremental, acumulados em 5 anos, de R$ 44 milhões. Porém esse não é o valor correto já que

considera o valor apenas do tratamento padrão. O impacto orçamentário incremental estimado é, de R$ R$ 11.025.966 para a incorporação da betaína anidra, conforme quadro abaixo:

Quadro 13: Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário Epidemiológico

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	-	-	-	-	-
Padrão	R$ 49.055.232	R$ 47.984.412	R$ 46.861.415	R$ 45.665.297	R$ 44.568.899
Total atual	**R$ 49.055.232**	**R$ 47.984.412**	**R$ 46.861.415**	**R$ 45.665.297**	**R$ 44.568.899**
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	R$ 31.157.410	R$ 36.681.940	R$ 42.099.832	R$ 47.340.539	R$ 52.569.345
Padrão	R$ 24.527.616	R$ 19.053.026	R$ 13.626.737	R$ 8.269.735	R$ 3.025.520
Total proposto	**R$ 55.685.026**	**R$ 55.734.966**	**R$ 55.726.569**	**R$ 55.610.273**	**R$ 55.594.864**
Impacto orçamentário	**R$ 6.629.794**	**R$ 7.750.554**	**R$ 8.865.154**	**R$ 9.944.976**	**R$ 11.025.966**

Segundo o demandante, esse impacto orçamentário calculado pode não refletir a realidade brasileira em caso de incorporação de betaína anidra. Isto porque hoje se verifica uma baixa identificação de pacientes, sendo conhecida uma média de 90 pacientes com homocistinúria clássica, de acordo com dados da associação de pacientes (dados não publicados). Desta forma, apresenta-se um Cenário de Demanda Aferida, onde o impacto orçamentário investimento incremental, acumulados em 5 anos é estimado em R$ 10,5 milhões conforme demandante. Porém revisando a tabela o valor correto do impacto incremental estimado é de R$ 3.570.275 milhões.

Quadro 14: Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário demanda aferida

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	-	-	-	-	-
Padrão	R$ 6.478.993	R$ 9.153.965	R$ 10.310.817	R$ 12.268.347	R$ 14.584.428
Total atual	**R$ 6.478.993**	**R$ 9.153.965**	**R$ 10.310.817**	**R$ 12.268.347**	**R$ 14.584.428**
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	R$ 4.115.130	R$ 6.991.388	R$ 9.230.768	R$ 12.616.663	R$ 16.953.242
Padrão	R$ 3.239.496	R$ 3.642.998	R$ 3.028.149	R$ 2.310.940	R$ 1.201.461
Total proposto	**R$ 7.354.626**	**R$ 10.634.386**	**R$ 12.258.917**	**R$ 14.927.603**	**R$ 18.154.703**
Impacto orçamentário	**R$ 875.633**	**R$ 1.480.421**	**R$ 1.948.100**	**R$ 2.659.256**	**R$ 3.570.275**

Resultados – análise de sensibilidade probabilística

A seguir estão apresentados os resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

Quadro 15: Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Análise de sensibilidade - AIO - Cenário Epidemiológico					
	Ano 1	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Cenário Atual	**R$ 49.474.709**	**R$ 48.391.830**	**R$ 47.256.780**	**R$ 46.048.223**	**R$ 44.940.478**
Cenário Proposto	**R$ 56.104.503**	**R$ 56.142.033**	**R$ 56.121.369**	**R$ 55.992.480**	**R$ 55.965.635**
Dierença [Proposto-Atual]	**R$ 6.629.794**	**R$ 7.750.554**	**R$ 8.865.154**	**R$ 9.944.976**	**R$ 11.025.966**
IC95% inferior	R$ 6.629.794	R$ 7.729.058	R$ 8.819.736	R$ 9.872.205	R$ 10.922.576
IC95% superior	R$ 6.629.794	R$ 7.771.348	R$ 8.909.443	R$ 10.016.307	R$ 11.127.737

Análise de sensibilidade - AIO - Cenário Demanda Aferida					
	Ano 1	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Cenário Atual	**R$ 6.508.154**	**5176979 - 7839330**	**R$ 9.195.475**	**7317142 - 11073807**	**R$ 10.357.997**
Cenário Proposto	**R$ 7.383.787**	**6052612 - 8714963**	**R$ 10.675.943**	**8797656 - 12554229**	**R$ 12.306.231**
Dierença [Proposto-Atual]	**R$ 875.633**	**R$ 1.480.421**	**R$ 1.948.100**	**R$ 2.659.256**	**R$ 3.570.275**
IC95% inferior	R$ 875.633	R$ 1.477.812	R$ 1.941.226	R$ 2.646.782	R$ 3.550.144
IC95% superior	R$ 875.633	R$ 1.483.124	R$ 1.955.241	R$ 2.672.231	R$ 3.591.239

A análise de sensibilidade do impacto orçamentário demostra que a incorporação do da betaína anidra (Cystadane®) para a complementação do tratamento da homocistinúria não responsiva à piridoxina, pode resultar em um investimento acumulados em 5 anos de R$ 43,973 a R$ 44,455 milhões para o Cenário Epidemiológico e de R$ 10,491 a R$ 10,577 milhões para o Cenário de Demanda Aferida.

A AIO realizada pelo demandante foi adequada e consideraram a fragilidade dos dados da população -alvo

apresentando uma análise por demanda aferida e por demanda epidemiológica. Os valores descritos pelo demandante do impacto orçamentário tanto para demanda epidemiológica como para demanda aferiada estão incorretos e foram corrigidos no relatório. A demanda aferida calculada apresenta dados mais perto da realidade dos pacientes diagnosticados no Brasil.

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 tratamento de

pacientes com **homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase (homocistinúria clássica), não responsivos a piridoxina (B6)**. A busca foi realizada no dia 15 de setembro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

I. CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Homocystinuria** | Phase 2, 3, 4.
II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Homocystinuria**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4, inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou no *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências regulatórias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não se detectou nenhuma tecnologia potencial para o tratamento de pacientes com **homocistinúria clássica, não responsivos a piridoxina (B6)**. Porém, cabe informar que existem duas tecnologias com estudos de fase 1/2 em andamento para **homocistinúria clássica**, independentemente da responsividade à piridoxina, a **pegtarviliase** e a **pegtibatinase**.

A **pegtibatinase** é uma beta-cistationina humana recombinante modificada na forma peguilada que está sendo desenvolvida como terapia de reposição para o tratamento pela via subcutânea da homocistinúria clássica (43). Em janeiro de 2019 um estudo de fase 1/2 foi iniciado, com previsão de término em junho de 2025 (NCT03406611) (44). Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos sobre os resultados clínicos da pegtibatinase, administrada por via subcutânea em pacientes com homocistinúria clássica (43, 44). Os pacientes foram randomizados 3:1 para receber pegtibatinase ou placebo em coortes independentes de dose subcutânea ascendente, variando de 0,33 mg/kg uma vez por semana a 1,5 mg/kg quinzenalmente (43).

Em dezembro de 2021 foram apresentados resultados positivos, com os primeiros pacientes recrutados, com reduções na homocisteína total (tHcy) durante as 12 semanas de tratamento com pegtibatinase. Os níveis de metionina foram reduzidos e os níveis de cistationina foram elevados após o tratamento com pegtibatinase. O fármaco foi considerado bem tolerado. Não foram observadas descontinuações devido a eventos adversos relacionados ao tratamento. Urticária aguda moderada (urticária) foi o único evento adverso grave observado relacionado ao tratamento, mas não levou à descontinuação e foi resolvido após uma interrupção temporária de uma administração (43).

Em março de 2015, o FDA concedeu a pegtibatinase a designação de “medicamento órfão” para o tratamento de homocistinúria. Em março de 2020, concedeu a designação “fast track” e em agosto de 2022, a designação de “terapia inovadora” à pegtibatinase para o tratamento da homocistinúria clássica. Em maio de 2016, a EMA concedeu a designação de “medicamento órfão” (43).

Já a **pegtarviliase** é uma enzima cistationina gama-liase humana peguilada que degrada tanto a homocisteína quanto a homocistina (43). Em maio de 2021 foi iniciado um estudo de fase 1/2, multicêntrico, de atribuição sequencial, aberto, para tratamento de pacientes com homocistinúria clássica, com objetivo de avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica de múltiplas doses ascendentes de pegtarviliase (NCT05154890). O estudo foi composto de 2 partes: a parte 1 com uma única coorte com 4 doses semanais (1 dose a cada semana) do medicamento por via intravenosa e a parte 2 com três coortes com 4 doses (1 dose a cada semana) do medicamento por via subcutânea. Ainda não há resultados preliminares disponíveis. A previsão de término do estudo é dezembro de 2022 (45,46,47).

Em outubro de 2020, o FDA e a EMA concederam a designação de “medicamento órfão” ao pegtarviliase para o tratamento da homocistinúria clássica (46,47).

Por fim, ressalta-se que esses dois medicamentos ainda podem despontar no horizonte das tecnologias promissoras, a médio e longo prazo, para os pacientes com **homocistinúria clássica, não responsivos a piridoxina (B6),** visto que os estudos existentes são de fase 1/2 e que podem ser planejados e executados outros estudos com populações mais específicas dentro do espectro da doença.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Scottish Medicines Consortium (SMC)

A agência escocesa Scottish Medicines Consortium (SMC), aprovou o uso da betaína como tratamento adjuvante da homocistinúria, envolvendo deficiências ou defeitos na CBS, MTHFR ou cbl, para pacientes não responsivos ao tratamento com vitamina B6. O SMC recomenda o uso da betaína anidra (Cystadane®) como complemento de outras terapias, como vitamina B6, B12, folato e uma dieta específica, devido a condição rara da doença órfã de tratamentos adicionais (48)

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança da betaína anidra como terapia complementar no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6) foi avaliada através de um ECR e dois estudos observacionais. São estudos com limitações metodológicas que estão em parte relacionados ao tipo de doença rara. A certeza da evidência foi classificada como baixa o que

demonstra fragilidade nos resultados dos estudos apresentados. A análise econômica realizada pelo demandante baseou-se em modelo de custo-utilidade e os resultados são apresentados na forma de custo incremental por ano de vida ganho e por QALY. Para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL de ECV) a RCEI foi de R$ 492.124,91. Para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena (1 QALY) a RCEI foi de R$ 1.525.349,65 milhões Foram consideradas apenas eventos cardiovasculares como desfechos nos pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (vitamina B6). Na AIO foram apresentados dois cenários, um baseado em dados epidemiológicos e outro baseado em demanda aferida. A demanda epidemiológica, resultou em um investimento incremental, acumulados em 5 anos de R$ R$ 11.025.966 e de R$ 3.570.275 para a demanda aferida considerando um Market-share de 50% a 90% no quinto ano.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

O tema contou com a abertura da chamada pública n. 28 para inscrição de participantes na Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 22 de junho a 3 de julho de 2022. Duas pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. A participante relatou ter um filho com homocistinúria não responsivo à piridoxina, com diagnóstico tardio. O filho recorre à betaína anidra há 10 anos, desde o diagnóstico da doença. O filho da representante começou o tratamento em estado diferente de onde residia. Por se tratar de uma doença rara, com poucos centros de tratamento no país, a família precisou levá-lo a São Paulo. Conforme relato, devido ao fato de o paciente ser não responsivo à piridoxina, o centro de tratamento decidiu pela diminuição de proteína da dieta de modo gradativo, mas não obteve resultados positivos, os níveis de homocistinúria não diminuíram. Assim, adicionou a betaína ao tratamento, mas o filho da participante continuou sem melhoras nas taxas de homocisteína. Por fim, adicionou a fórmula metabólica e os níveis de homocisteína abaixaram. A participante mencionou que, no momento, precisavam saber se o resultado positivo se deveu apenas à fórmula ou às três formas de tratamento juntas. Após a realização de teste, perceberam que o efeito desejado só foi alcançado com as três formas: fórmula metabólica, betaína e dieta com restrição de proteína. No entanto, a manutenção do tratamento é de difícil acesso, segundo a participante. Informou perceber que a maioria dos pacientes não tem acesso às três formas de tratamento por dificuldades financeiras. Até a dieta hipoproteica é de difícil realização, uma vez que os alimentos são muito específicos, dificultando o acesso. A consequência disso, situou, é uma adesão baixa ao tratamento, em que a maioria dos pacientes não tem boas taxas de homocisteína. A participante relatou que, apesar de existir 90 pacientes com homocistinúria no Brasil, ela conhece dez que foram a óbito em um período de dez anos, e todos os pacientes que foram a óbito não tinham acesso ao tratamento completo. A representante mencionou também o caso de uma paciente não responsiva à piridoxina que faz tratamento com o seu filho, que tomou a betaína e conseguiu a diminuição dos níveis de

homocisteína, mas não usa a fórmula e faz uma dieta mais flexível. O mesmo acontece com outro paciente de São Paulo, segundo relato. O PCDT já é considerado uma conquista para a participante, mas ela reconhece a relevância da incorporação da betaína anidra para o tratamento da homocistinúria no SUS. A participante relata que, quando o filho utiliza cloridrato de betaína, ele possui desconforto gastrointestinal e as taxas de homocisteína não diminuem. Mas, quando ele utiliza betaína anidra, que é mais cara, além de o filho não sentir desconforto, as taxas melhoram. A compra da betaína anidra é realizada por farmácia de manipulação no Brasil. A participante consegue realizar a compra para 6g por dia para 4 meses de uso, geralmente, por uma média de R$ 2.800,00. O vídeo da 113ª reunião pode ser acessado em: https://www.youtube.com/watch?v=aiXUonjkNEo

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de outubro de 2022, deliberaram que deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta- sintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 25/10/2022 a 14/11/2022. Foram recebidas 121 contribuições, sendo 07 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 114 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 é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante 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 (https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas).

Contribuições técnico-científicas

Das 07 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 100% foram desfavoráveis à recomendação da Conitec.

Perfil dos participantes

Das contribuições enviadas, 06 foram feitas por pessoas físicas e 01 por pessoa jurídica sendo realizada pela empresa fabricante do medicamento. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da Consulta pública nº 69, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (14,3)
Profissional de saúde	4 (57,1)
Interessado no tema	1 (14,3)
Pessoa jurídica	
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (14,3)
Sociedade médica	0 (0,0)
Outra	0 (0,0)

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 69, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	3 (43)
Masculino	4 (57)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0,0)
Branco	7 (100)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)

Preto	0 (0,0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	2 (29)
40 a 59 anos	2 (29)
60 anos ou mais	3 (43)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0,0)
Nordeste	3 (43)
Sul	4 (57)
Sudeste	0 (0,0)
Centro-oeste	0 (0,0)

Evidências clínicas

Das três contribuições acerca das evidências clínicas sobre o tema todas descreveram ou enviaram anexos sobre publicações já consideradas neste relatório. Além disso, é importante destacar que todas as contribuições foram a favor da incorporação da betaína anidra indo ao encontro da conclusão sobre as evidências clínicas apresentadas neste relatório. As contribuições ressaltam a eficácia e segurança da betaína anidra no tratamento da homocistinúria clássica e consequentemente melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Exemplos de contribuições:

> *" Guidelines internacionais (Morris et al 2017), revisões de literatura (Huemer 2020) e capitulo do livro de referência em erros inatos (Mudd em Scriver 2007) recomendam betaína (Cystadane) como parte do tratamento na HCU clássica não responsiva a B6. É parte consagrada do tratamento."* ***(profissional de saúde)***

> *"... a Recordati se posiciona contrária à decisão preliminar de recomendação desfavorável de betaína anidra para o tratamento de tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6). O tratamento desta condição rara e grave é multifatorial e grande parcela dos pacientes necessitam de complementação terapêutica com betaína anidra para controle de níveis de homocisteína e, consequentemente, manutenção de qualidade de vida, sem desenvolvimento (ou agravamento) de eventos secundários deletérios."* ***(empresa fabricante)***

Avaliação Econômica

Foram recebidas duas contribuições. Apenas a contribuição realizada pela empresa fabricante da betaína anidra. Como complementação e reanálise da avaliação econômica apresentada no relatório a empresa fez as seguintes colocações:

> *"...A respeito da **escolha dos eventos cardiovasculares como medida de desfecho de qualidade de vida** e análise de custo-efetividade baseou-se no fato da robustez de dados publicados apenas para esse tipo de evento. Desta forma, não foram considerados potenciais benefícios clínicos e econômicos adicionais à inclusão de betaína anidra e consequente redução de homocisteína. Os eventos vasculares figuram com especial destaque entre as manifestações clínicas, pois podem acontecer tanto de maneira precoce e não fatal, deixando sequelas que impactam na qualidade de vida dos pacientes, quanto de maneira tardia e fatal, sendo considerados as principais causas de mortes associadas à homocistinúria (1) ..."*

> **Dose utilizada no modelo:** *"... utilização no estudo de dose fixa de betaína em 6g por dia, visto que a terapia é peso-dependente. A empresa destaca que a escolha foi baseada em algumas observações. O diagnóstico dos pacientes de homocistinúria no Brasil é tardio, por não estar incluído na triagem neonatal. Desta forma, os pacientes infantis são acompanhados e tratados em idades próximas às idades da pré-adolescência e adolescência. Relatos de médicos brasileiros sugerem, portanto, que essa é dose média adotada na prática clínica."*

A empresa fabricante atualizou os modelos econômicos, adequando-os aos comentários da Conitec, quanto à utilização de horizonte de análise *life-time* e taxa de desconto de 5%, ambos parâmetros preconizados pelas diretrizes brasileiras.

Tabela 7: Resultados de custo-efetividade

	Custos	AVL de ECV	QALY
Padrão + Cystadane	R$ 1.300.844,92	12,13	10,86
Padrão	R$ 957.681,45	11,38	10,55
Incremento	R$ 343.163,47	0,75	0,31
RCEI		R$ 455.291,07	R$ 1.108.642,64

Legendas: AVL: anos de vida livre; ECV: evento cardiovascular; QALY: *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados pela qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Ao considerar todas estas eventuais adequações, a empresa recalculou a razão de custo-efetividade incremental que passaria de R$ 492.124,00/AVL de ECV para $ 455.291,07/AVL de ECV e de R$1.525.349,65/QALY para R$ 1.108.642,64/QALY no cenário base. Esses valores significam que para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL de ECV) é necessário investir financeiramente aproximadamente R$ 455 mil reais. E para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena (1 QALY) o investimento necessário é de aproximadamente R$ 1,1 milhões.

Impacto Orçamentário

Apenas uma contribuição foi realizada nesse item referente ao novo cálculo da empresa fabricante da betaína anidra.

> *"Homocistinúria clássica é uma doença rara com pequena população elegível ao tratamento com Cystadane® (medicamento órfão). Os resultados econômicos calculados para incorporação de betaína anidra são muito inferiores em comparação aos valores de outras tecnologias para esse tipo de doença...".*

A partir do novo cálculo da avaliação econômica novos valores foram utilizados na avaliação de impacto orçamentário conforme tabelas abaixo:

Tabela 8: Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário epidemiológico

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	-	-	-	-	-
Padrão	R$ 49.056.902	R$ 45.083.591	R$ 41.459.356	R$ 38.069.381	R$ 35.061.379
Total atual	**R$ 49.056.902**	**R$ 45.083.591**	**R$ 41.459.356**	**R$ 38.069.381**	**R$ 35.061.379**
Padrão + Cystadane	R$ 31.248.249	R$ 35.180.590	R$ 38.874.698	R$ 42.264.444	R$ 45.535.701
Padrão	R$ 24.528.451	R$ 17.602.447	R$ 11.217.611	R$ 5.309.568	-R$ 121.496
Total proposto	**R$ 55.776.700**	**R$ 52.783.037**	**R$ 50.092.309**	**R$ 47.574.012**	**R$ 45.414.205**
Impacto orçamentário	**R$ 6.719.798**	**R$ 7.699.445**	**R$ 8.632.953**	**R$ 9.504.630**	**R$ 10.352.826**

Tabela 9: Resultados da análise de impacto orçamentário – Demanda aferida

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	-	-	-	-	-
Padrão	R$ 6.479.214	R$ 8.770.934	R$ 9.430.839	R$ 10.874.225	R$ 12.611.530
Total atual	**R$ 6.479.214**	**R$ 8.770.934**	**R$ 9.430.839**	**R$ 10.874.225**	**R$ 12.611.530**
Padrão + Cystadane	R$ 4.127.127	R$ 6.799.355	R$ 8.704.703	R$ 11.675.126	R$ 15.462.073
Padrão	R$ 3.239.607	R$ 3.451.450	R$ 2.643.349	R$ 1.788.440	R$ 596.326
Total proposto	**R$ 7.366.734**	**R$ 10.250.805**	**R$ 11.348.053**	**R$ 13.463.567**	**R$ 16.058.399**
Impacto orçamentário	**R$ 887.520**	**R$ 1.479.871**	**R$ 1.917.214**	**R$ 2.589.342**	**R$ 3.446.869**

Contribuição além dos aspectos citados

As três contribuições se trataram de comentários sobre o tema, sem necessariamente tratar de aspectos técnico-científicos. Entretanto, todos reforçaram a importância da incorporação da betaína anidra para o tratamento da homocistinúria anidra.

"Cystadane® é trimetil-glicina anidra, produzido sob BPF e inspeção/certificação ANVISA. O uso de betaínas manipuladas não devem representar alternativa válida apenas por questões econômicas, já que podem não refletir os mesmos requerimentos farmacológicos, comprometendo adesão e efetividade clínica". ***(empresa fabricante)***

*"Durante o tratamento com betaína, os níveis de metionina tendem a aumentar. Geralmente isto não tem repercussão clínica, mas há relatos de edema cerebral quando a metionina plasmática >500mcom/L. Por isso, há necessidade de monitorar níveis de metionina****". (profissional de saúde)***

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Comentários sobre a recomendação preliminar:

"A betaína é altamente efetiva na redução dos níveis de homocisteína, redução esta que pode chegar a 70%. O acúmulo de homocisteína é considerado a principal fisiopatologia na homocistinúria, e a redução de homocisteína por si só, mesmo que ainda elevada, comprovadamente melhora a sobrevida dos pacientes".

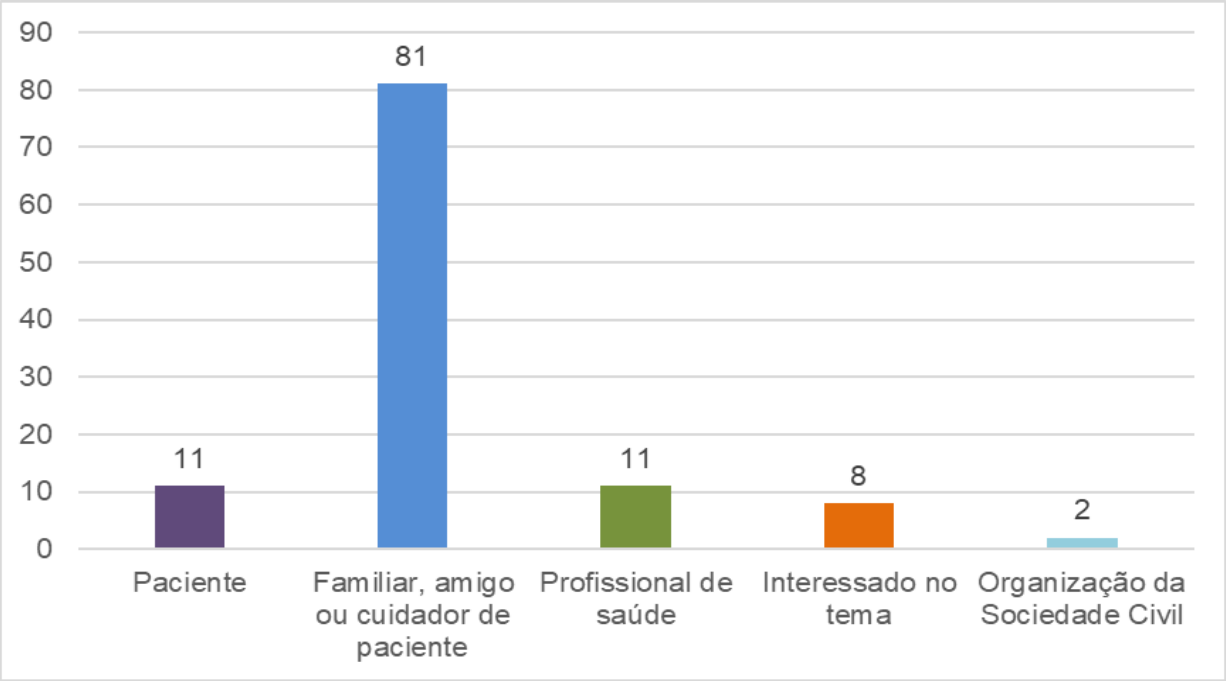
"Betaína é parte integrante do tratamento coadjuvante da HCU clássica não responsiva a B6 há décadas, comprovada por livros-texto e consensos/revisões de literatura. Cystadane é a betaína com qualidade farmacêutica aprovada pela Anvisa, FDA, EMA e outras agências regulatórias nesta indicação".

"A negativa da Conitec contribui para a desassistência crítica aos pacientes com essa rara e grave condição, impactando negativamente qualidade e expectativa de vida de pacientes com homocistinúria clássica, seus familiares e cuidadores. Ainda, a incorporação de betaína causa baixo impacto ao SUS. "

Contribuições sobre experiência ou opinião

A Consulta Pública n.º 69, aberta entre 25 de outubro e 14 de novembro de 2022, contou com 114 contribuições de experiência e opinião, sendo uma excluída por referir-se a outro tema. Dentre as 113 contribuições analisadas, 2 foram realizadas por pessoa jurídica (ambas identificadas como organização da sociedade civil) e 111 foram realizadas por pessoas físicas (81 familiares, amigos ou cuidadores de paciente, 11 pacientes, 11 profissionais de saúde e 8 interessados no tema), (Figura 17).

Figura 17: Segmentos da sociedade que participaram da Consulta Pública n.º 69/2022 pelo formulário de experiência e opinião



Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 69 de 2022.

Em sua maioria, as contribuições de pessoa física foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=71; 64%), brancas (n=78; 70,2%), com idade entre 25 e 39 anos (n=61; 55%) e oriundas da região Sudeste do país (n=61; 55%), (Tabela 10).

Tabela 10: Caracterização dos respondentes como pessoa física do formulário de experiência e opinião

Características		Número	%
Sexo	Feminino	71	64
	Masculino	40	36
Faixa etária	menor de 18	4	3,6
	18 a 24	7	6,3
	25 a 39 anos	61	54,9

	40 a 59 anos	25	22,5
	60 anos ou mais	14	12,6
Cor ou etnia	Amarelo	2	1,8
	Branco	78	70,2
	Pardo	25	22,5
	Preto	6	5,4
	Indígena	0	0
Regiões brasileiras	Norte	0	0
	Nordeste	31	27,9
	Centro-oeste	7	6,3
	Sudeste	61	54,9
	Sul	12	10,8

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 69 de 2022.

A análise das contribuições de experiência e opinião está organizada em três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, quais sejam: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado e 3) experiência com outras tecnologias.

A maioria dos participantes manifestou-se favorável à incorporação da betaína anidra. Desse modo, os respondentes discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Apenas um participante, profissional de saúde, manifestou-se desfavorável à incorporação do medicamento. A opinião desfavorável utilizou argumentos de que os dados apresentados são frágeis, ao considerar que os estudos sobre o tema não são consolidados.

Em relação à opinião dos participantes que apresentaram argumentos favoráveis à incorporação do medicamento, o tema direito à saúde teve maior destaque, englobando questões sobre a necessidade de acesso e o alto custo da betaína anidra. Os participantes também deram ênfase ao papel essencial que o medicamento cumpre no tratamento da homocistinúria em pacientes não responsivos à piridoxina, desempenhando o controle da doença. As contribuições favoráveis à incorporação do medicamento também trataram, em menor escala, sobre o aumento da qualidade de vida com o uso da betaína anidra; o fato de o medicamento se destinar ao tratamento de uma doença rara; o medicamento ser recomendado para o tratamento da doença por estudos e profissionais de saúde; a possibilidade de realizar o tratamento com betaína anidra combinado com outras tecnologias, o que foi considerado como um tratamento completo pelos respondentes; a garantia de segurança com a padronização na produção do medicamento; e por se tratar de uma questão de sobrevivência para os pacientes (Quadro 16).

Quadro 16: Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões favoráveis à incorporação da betaína anidra no SUS

Trechos ilustrativos das contribuições
"A Betaína Anidra é um **medicamento receitado** aos pacientes portadores de homocistinúria clássica e que, **em conjunto com outras tecnologias**, **contribui efetivamente no tratamento**, sendo, portanto, um **direito do paciente** que seja fornecido pelo SUS" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
"O uso da betaína anidra é **essencial no tratamento** da homocistinúria a fim de conseguir **reduzir a homocisteína para níveis mais próximos da normalidade**" (Paciente)
"Todo cidadão tem o **direito** de ter seu tratamento médico garantido pelo SUS, **em especial**, **pacientes portadores de doenças genéticas raras** que causam tantas sequelas graves e irreversíveis que podem comprometer sua vida independente e produtiva" (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
"Este **medicamento ajudou a melhorar a qualidade de vida** do meu cunhado portador de homocistinúria, e é **essencial para ele sobreviver**" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
"A betaína deve ser incorporada pois trará **mais segurança aos pacientes**, pois quando o remédio é manipulado existem diferenças entre laboratórios, sendo assim, com a betaína anidra **o tratamento será mais padronizado**" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
"**Para que eu viva por mais tempo**" (Paciente)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 69 de 2022.

Dentre os 113 respondentes, 54 afirmaram ter experiência com o medicamento avaliado, 38 como cuidador ou responsável, 11 como paciente e 5 como profissional de saúde. Em termos dos efeitos positivos ou facilidades atribuídas à experiência com a betaína anidra, em geral, os respondentes mencionaram o controle da doença, com a normalização da homocisteína; aumento da qualidade de vida; boa resposta terapêutica; prevenção de manifestações clínicas da doença e ação anticoagulante. Em contrapartida, em relação aos efeitos negativos ou dificuldades com o medicamento, a maioria das respostas mencionou a dificuldade de acesso em decorrência do alto custo do medicamento (Quadro 17). O respondente que se manifestou desfavorável relatou não haver diferenças significativas entre a betaína anidra e as terapias já implementadas na rede pública.

Quadro 17: Trechos ilustrativos de contribuições acerca dos efeitos positivos e/ou facilidades e efeitos negativos e/ou dificuldades com a betaína anidra

Códigos	Trechos ilustrativos das contribuições

Efeitos positivos ou facilidades	Controle da doença • Normaliza os níveis de homocisteína no sangue	"O medicamento ajudou a manter a doença sob controle, ajudando a baixar a taxa de homocisteína no sangue e, consequentemente prevenindo episódios de trombose que podem causar danos irreversíveis, incluindo o risco de óbito" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente) "O uso da betaína anidra se mostrou indispensável para o controle da doença, mantendo a taxa de homocisteína no sangue dentro da normalidade, o que afasta o risco de manifestações indesejadas da doença, colaborando para manter a saúde do paciente" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
	Qualidade de vida	"Meu sobrinho passou a ter mais qualidade de vida e ganhou mais disposição pra suas atividades diárias" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
	Boa resposta terapêutica	"Após o início do tratamento o referido paciente apresentou mudança significativa e positiva no tangente a condicionamento físico, diminuição de quadros de agitação" (Profissional de saúde) "Quando tenho acesso a Betaína Anidra fico me sentindo melhor" (Paciente) "Meu filho teve uma ótima respostas ao tratamento" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
	Prevenção das manifestações clínicas da doença	"[...] a paciente conseguiu reduzir os níveis de homocisteína para uma condição aceitável e com isso não teve mais episódios de evento tromboembólico, luxação do cristalino e perda de massa óssea" (Familiar, amigo ou cuidador)
	Ação anticoagulante	"A partir da observação médica, pode se dizer que, esse medicamento auxilia na coagulação sanguínea (evitando trombose)" (Familiar, amigo ou cuidador)
Efeitos negativos ou Dificuldades	Acesso • Alto Custo	"Dificuldade de acesso ao medicamento comercial [...] e alto custo do medicamento que, no Brasil, tem que ser manipulado. Negativo também a ausência do fornecimento pelos órgãos públicos, mesmo com sentença judicial positiva" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 69 de 2022.

A última dimensão temática refere-se à experiência dos participantes com outras tecnologias para o tratamento de pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina. Os respondentes mencionaram diferentes tecnologias, especialmente, piridoxina e a Fórmula Metabólica Isenta de Metionina (FMIM). Entre os medicamentos citados com mais frequência, observa-se a piridoxina, ácido fólico e vitamina

B12 (Figura 18). Vale salientar que o tratamento com outras tecnologias foi apresentado nas contribuições sempre combinado a outras, nenhum foi abordado em monoterapia. Ademais, muitos respondentes abordaram o tratamento medicamentoso associado à dieta hipoproteica.

Figura 18: Frequência de outros medicamentos para tratamento de pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina que os participantes da CP nº 69 informaram ter experiência

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 69 de 2022.

Em relação aos efeitos positivos de outras tecnologias, os participantes mencionaram, principalmente, 1) os benefícios do tratamento combinado de outras tecnologias com a betaína anidra, o que resulta no controle da doença e na prevenção de eventos graves; e 2) o aumento da qualidade de vida. Em menor escala, os respondentes mencionaram a manutenção do peso, a melhora do desenvolvimento intelectual dos pacientes e o fato de ser uma boa alternativa terapêutica. Aqueles que utilizaram risperidona também mencionaram a diminuição da agitação como um efeito positivo. Em efeitos negativos ou dificuldades, os principais temas abordados foram o alto custo do tratamento com as tecnologias; a irregularidade ou o não fornecimento dos medicamentos pelo Poder Público e a insegurança no tocante à manipulação dos medicamentos. Os respondentes que fazem uso da betaína cloridrato também mencionaram obter desconforto gástrico.

Quadro 18: Trechos ilustrativos das contribuições acerca da experiência com outras tecnologias

Códigos	Trechos ilustrativos das contribuições

Efeitos positivos	Tratamento combinado de outras tecnologias com a tecnologia avaliada • Controle da doença • Prevenção de eventos graves	**Betaína anidra, piridoxina (B6), vitamina B12, ácido folínico, FMIM e dieta hipoproteica:** "O tratamento combinado da Betaína anidra, fórmula metabólica Hcysmed B Plus, Vitaminas B6, B12 e ácido folínico, aliados a dieta e alimentos hipoproteicos manteve a doença sob controle, evitando eventos neurológicos graves, cujas sequelas são irreversíveis, podendo causar a morte" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
Efeitos negativos	Alto custo	"Alto custo do tratamento e a não adoção dos procedimentos descritos no PCDT pelos órgãos governamentais" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
	Irregularidade ou não fornecimento dos medicamentos pelo Poder Público	"Falta de acesso regular das fórmulas metabólica" (Profissional de saúde) "[...] não fornecimento do tratamento pelo poder público, conforme a PCDT aprovada pelo Ministério da Saúde, o que leva a judicialização" (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)
	Insegurança em relação à manipulação dos medicamentos	"Insegurança na manipulação, pois não sabemos como a farmácia compõe o comprimido, muitas cápsulas por paciente, devido à restrição de mg por unidade e dor gástrica (na forma de cloridrato), diminuindo a adesão do paciente. Preço elevado conforme a farmácia de manipulação" (Profissional de saúde)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 69 de 2022.

As contribuições do formulário de experiência e opinião contrapõem a recomendação preliminar da Conitec. Em linhas gerais, os respondentes enfatizaram os benefícios da betaína anidra associada a outras tecnologias para o tratamento da homocistinúria em pacientes não responsivos à piridoxina, como controle da doença, prevenção de eventos graves e aumento da qualidade de vida. A Figura 2 apresenta uma síntese temática da codificação e categorização das respostas ao formulário de experiência e opinião a partir das três dimensões temáticas aqui analisadas.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 12ª Reunião Extraordinária, no dia 29 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade, recomendar a não incorporação da betaína anidra para o tratamento de pacientes

com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6). Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 788/2022.

16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 176, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

Ref.: 25000.068028/2022-99, 0030905475.

A SECRETÁRIA 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 betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico https://www.gov.br/conitec/pt-br.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

17. REFERÊNCIAS

1. Mandava P. Homocystinuria/Homocysteinemia. Medscape. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1952251>. Acesso em 10/04/2018. 2018.

2. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. American journal of human genetics. 1985;37(1):1-31.

3. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49-74.

4. Mudd S, Levy H, Kraus J. Disorders of transsulfuration In: The metabolic and molecular bases of inherited disease; 8th ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), McGraw-Hill, New York. p. 2016–40. 2001.

5. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. J Inherit Metab Dis. 2003;26(2-3):259-65.

6. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):21-48.

7. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. J Inherit Metab Dis. 2019;42(4):686-705.

8. Carson NA, Cusworth DC, Dent CE, Field CM, Neill DW, Westall RG. Homocystinuria: a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. Arch Dis Child. 1963;38(201):425-36.

9. Orphanet DDR-DDW. Homocistinúria sem acidúria metilmalónica 2012 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=622.

10. Orphanet PPDL. Deficiência de metilenotetraidrofolato redutase 2008 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pt&Expert=395.

11. De Biase I, Gherasim C, La'ulu SL, Asamoah A, Longo N, Yuzyuk T. Laboratory evaluation of homocysteine remethylation disorders and classic homocystinuria: Long-term follow-up using a cohort of 123 patients. Clin Chim Acta. 2020;509:126-34.

12. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. American journal of clinical pathology. 1996;106(6):709-22.

13. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. Annals of nutrition & metabolism. 2015;67(1):1-12.

14. Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. Ministério da Saúde. 2019.

15. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria--the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med. 1983;309(8):448-53.

16 Gahl WA, Bernardini I, Chen S, Kurtz D, Horvath K. The effect of oral betaine on vertebral body bone density in pyridoxine-non-responsive homocystinuria. J Inherit Metab Dis. 1988;11(3):291-8.

17. Wilcken DE, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency--the effects of betaine treatment in pyridoxine-responsive patients. Metabolism. 1985;34(12):1115-21.

18. Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. Mol Genet Metab. 2013;110(4):454-9.

19. Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P, Froese DS, Suormala T, Zeev BB, et al. Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2016;39(1):115-24.

20. McLean KN. Betaine treatment of cystathionine β-synthase-deficient homocystinuria; does it work and can it be improved? Orphan Drugs: Research and Reviews 2012:2

21. Rare Diseases Canada Inc. Recordati. Product Monograph, Cystadane®; betaine anhydrous powder for oral solution 1 gram/1.7 cc scoop. Disponível em <www.recordatirarediseases.com/sites/www.recordatirarediseases.com/files/inline-files/Cystadane-Product-Monograph-ENG.pdf>. Acesso em 29/04/2021. Toronto, ON: Recordati Rare Diseases Canada Inc; 2018.

22. Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N, Nadjar Y, García-Cazorla A, Martinez-Pardo Casanova M, et al. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the RoCH registry. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):66.

23. FDA. Betaine, Cystadane - Orphan Drug Designations and Approvals. 2013. Disponível em <www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=081794>. Acesso em 19/09/2022.

24. EMA. Cystadane - betaine anhydrous. EMA/704352/2016 / EMEA/H/C/000678. 2016. Disponível em <www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cystadane-epar-summary-public_en.pdf>. Acesso em 19/09/2022.

25. HCU Network America. Guidelines for diagnosis and management. 2016. Disponível em <www.hcunetworkamerica.org/guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-cystathionine-beta-synthase-deficiency/>. Acesso em 03/05/2021.

26. HCU Network Australia. About Classical Homocystinuria - Guidelines. 2016. Disponível em <www.hcunetworkaustralia.org.au/hcu/>. Acesso em 03/05/2021.

27. NHS. Homocystinuria. 2021. Disponível em <www.hcunetworkaustralia.org.au/hcu/>. Acesso em 03/05/2021.

28. Poloni S, Hoss GW, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR, Leão EKEA, et al. Diagnosis and Management of Classica Homocystinuria in Brazil: A Summary of 72 Late-Diagnosed Patients. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2018;6.

29. ANVISA. Bulário eletrônico https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cystadane. Acesso em : 10/09/2022

30.CMED. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed Acesso em: 10/09/2022.

31. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.

32. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

33. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evid Synth. 2020 Oct;18(10):2127–33.

34. Wiley VC, Dudman NPB, Wilcken DEL. Free and protein-bound homocysteine and cysteine in cystathionine β-synthase deficiency: Interrelations during short- and long-term changes in plasma concentrations. Metabolism. 1989 Aug;38(8):734–9.

35. Surtees R, Leung DYM, Bowron A, Leonard J. Cerebrospinal Fluid and Plasma Total Homocysteine and Related Metabolites in Children with Cystathionine β-Synthase Deficiency: The Effect of Treatment. Pediatr Res. 1997 Nov;42(5):577–82.

36. Singh RH, Kruger WD, Wang L, Pasquali M, Elsas Ii LJ. Cystathionine β-synthase deficiency: Effects, of betaine supplementation after methioninie restriction in B6-nonresponsive homocystinuria. Genetics in Medicine. 2004;6(2):90-5.

37. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(12):2080-5.

38. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM, et al. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. Neurology. 2013;81(18):1588-95.

39. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. 2014; 17(1):5-14. 59.

40. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. Value Health. 2007;10(5):336-47.

41. IBGE. Estimativa da população brasileira. 2019.

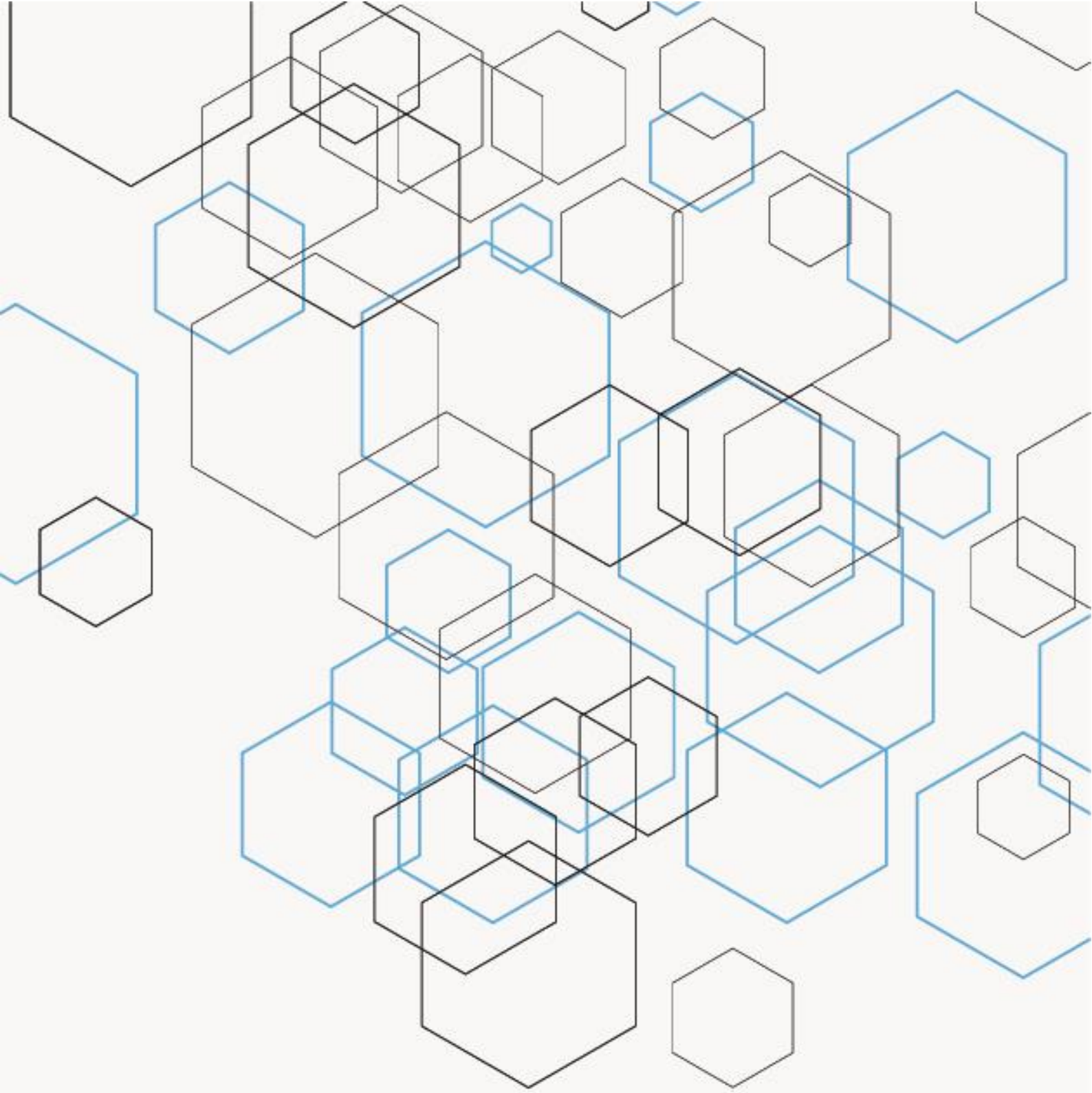
42. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação Nº 448. Abril de 2019.

43. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.>

44. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/.>

45. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

46. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <www.fda.gov.>

47.Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

48. SMC. Resubmission - betaine anhydrous oral powder (Cystadane) No. (407/07) - Orphan Europe (UK) Limited. 2010. Acessado em 02 de setembro de 2022.