

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Marcus Carvalho Borin

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA DOENÇA DE GAUCHER NO
BRASIL: análise de sobrevivência, custos e fronteira da eficiência**

Belo Horizonte

2025

Marcus Carvalho Borin

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA DOENÇA DE GAUCHER NO
BRASIL: análise de sobrevivência, custos e fronteira da eficiência**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Professor Dr. Augusto Afonso Guerra Junior

Belo Horizonte

2025

B734a Borin, Marcus Carvalho.
Avaliação de tecnologias em saúde para doença de Gaucher no Brasil [recurso eletrônico] : análise de sobrevivência, custos e fronteira da eficiência / Marcus Carvalho Borin. – 2025. 1 recurso eletrônico (115 f. : il.) : pdf

Orientador: Augusto Afonso Guerra Junior.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Custo-benefício – Teses. 2. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 3. Tecnologia e administração – Teses. 4. Genética humana – Teses. 5. Saúde – Teses. I. Guerra Junior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 362.10981

Elaborado por Leandro da Conceição Borges – CRB-6/3448

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA DOENÇA DE GAUCHER NO BRASIL: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA, CUSTOS E FRONTEIRA DA EFICIÊNCIA

MARCUS CARVALHO BORIN

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 05 de maio de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Augusto Afonso Guerra Júnior - Orientador (FAFAR-UFMG)
Micheline Rosa Silveira (FAFAR-UFMG)
Rigoberto Gadelha Chaves (Fundação Edson Queiroz- UNIFOR)
Juliana Alvares Teodoro (FAFAR-UFMG)
Cristina Mariano Ruas (FAFAR-UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Professora do Magistério Superior**, em 05/05/2025, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior**, em 05/05/2025, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 07/05/2025, às 19:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Mariano Ruas, Professor(a)**, em 08/05/2025, às 09:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rigoberto Gadelha Chaves, Usuário Externo**, em 09/05/2025, às 09:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4141604** e o código CRC **D4BF4776**.

RESUMO

A Doença de Gaucher é uma condição genética rara, crônica e progressiva, cujo tratamento envolve tecnologias de alto custo disponibilizadas no Sistema Único de Saúde. Embora as terapias atualmente incorporadas tenham eficácia demonstrada em ensaios clínicos, ainda são limitadas as evidências sobre sua efetividade, adesão e custo-benefício em condições reais de uso. Este trabalho teve como objetivo avaliar, sob a perspectiva da Avaliação de Tecnologias em Saúde, o desempenho clínico e econômico das terapias utilizadas no tratamento da Doença de Gaucher no Brasil, com base em dados administrativos nacionais. Foram conduzidos dois estudos complementares. O primeiro, uma coorte retrospectiva de base populacional, utilizou dados do Sistema de Informações Ambulatoriais, Sistema de Informações Hospitalares e Sistema de Informações sobre Mortalidade, vinculados por meio de pareamento determinístico-probabilístico. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de Doença de Gaucher (CID-10 E75.2) que receberam imiglucerase entre 2000 e 2015. A sobrevida foi estimada por curvas de Kaplan-Meier, e os fatores associados ao risco de óbito foram avaliados por modelos de riscos proporcionais de Cox. A adesão ao tratamento foi estimada por meio da dose diária definida. O segundo estudo, de caráter econômico, aplicou a metodologia da Fronteira da Eficiência para comparar a relação entre custo e benefício terapêutico de imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa e miglustate, com base em dados de distribuição pública de medicamentos entre 1999 e 2022 e em desfechos clínicos extraídos da literatura. Foram estimados os custos por unidade de desfecho (incremento de hemoglobina e plaquetas), identificadas tecnologias dominadas e calculados preços máximos compatíveis com os benefícios observados. Os resultados mostraram taxas elevadas de sobrevida, com risco de óbito associado a fatores clínicos e sociodemográficos. Identificou-se padrão frequente de subdosagem, sugerindo necessidade de reavaliação das estratégias terapêuticas. A análise econômica revelou diferenças expressivas na eficiência relativa das terapias, indicando margem para revisão de preços. Os achados oferecem subsídios para decisões sobre incorporação, precificação e alocação de recursos em doenças raras no contexto do sistema público de saúde.

Palavras-chave: doença de Gaucher; avaliação de tecnologias em saúde; sobrevida; efetividade; fronteira da eficiência; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Gaucher disease is a rare, chronic, and progressive genetic condition whose treatment involves high-cost therapies provided by the Brazilian Unified Health System. Although the therapies currently incorporated have demonstrated efficacy in clinical trials, real-world evidence on their effectiveness, adherence, and cost-benefit is still limited. This study aimed to assess, from a Health Technology Assessment perspective, the clinical and economic performance of therapies used for Gaucher disease treatment in Brazil, based on national administrative data. Two complementary studies were conducted. The first, a retrospective population-based cohort, used data from the Ambulatory Information System, Hospital Information System, and Mortality Information System, linked through deterministic-probabilistic matching. Patients with a diagnosis of Gaucher disease (ICD-10 E75.2) who received imiglucerase between 2000 and 2015 were included. Survival was estimated using Kaplan-Meier curves, and factors associated with the risk of death were analyzed using Cox proportional hazards models. Adherence was estimated using defined daily dose calculations. The second study, an economic evaluation, applied the Efficiency Frontier methodology to compare the cost-benefit relationship of imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa, and miglustat, using national public drug distribution data from 1999 to 2022 and clinical outcome estimates extracted from the literature. Costs per unit of outcome (increase in hemoglobin and platelets) were estimated, dominated technologies were identified, and maximum prices compatible with observed clinical benefits were calculated. The results indicated high survival rates, with mortality risk associated with clinical and sociodemographic factors. A frequent pattern of underdosing was observed, raising questions regarding therapeutic strategies. The economic analysis revealed significant differences in the relative efficiency of therapies, suggesting opportunities for price revision. The findings provide technical evidence to support decisions on technology incorporation, pricing, and resource allocation for rare diseases in the public healthcare system.

Keywords: Gaucher disease; health technology assessment; survival analysis; efficiency frontier; Brazilian Unified Health System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação clínica da DG como um espectro de fenótipos (adaptado de SIDRANSKY, 2004).	18
Figura 2. Representação esquemática de estratégias terapêuticas disponíveis para DG (Adaptado de SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ; GARCÍA FERNÁNDEZ; ORTIZ MELLET, 2016).	21
Figure 1. Flowchart of the Construction of the Gaucher's Disease Cohort, Brazil 2000-2015. SIA/SUS (Ambulatory Information System of SUS), SIH/SUS (Hospital Information System of SUS), and SIM (Mortality Information System).	40
Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves for the Full Cohort and Comparing Therapies. (A) Full cohort, (B) Therapies.	43
Figure 3. Kaplan-Meier Curves According to Patient Characteristics. (A) BMI, (B) age at entry, (C) region of residence, (D) self-declared race/color, (E) Defined Daily Dose, and (F) drug-survival.	44
Figure 4. Kaplan-Meier Curves for Comorbidities and Complications (A) Parkinson Disease, (B) Splenectomy, (C) Thrombocytopenia, (D) Splenomegaly, (E) Hepatomegaly.....	45
Figure 5. Trends in Gaucher Disease Medicines Distribution (1999-2022).....	51
Figura 1. Fronteira da Eficiência das terapias para Doença de Gaucher segundo preços CMED 18%: (A) Incremento em hemoglobina; (B) Incremento em plaquetas	70
Figura 2. Fronteira da Eficiência das terapias para Doença de Gaucher segundo preços do Banco de Preços em Saúde (BPS): (A) Incremento em hemoglobina; (B) Incremento em plaquetas.....	71
Figura 3. Fronteira da Eficiência das terapias para Doença de Gaucher segundo preços do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): (A) Incremento em hemoglobina; (B) Incremento em plaquetas.....	72

LISTA DE TABELAS

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Included in the Cohort.....	41
Table 2. Univariate Analysis.....	46
Table 3. Multivariate Analysis.	48
Table 4. Mean annual overall medical care costs in USD PPP (SIA/SIH) by Baseline Characteristics of Patients Included in the 2000-2015 Cohort.	49
Tabela 1: Custos anuais estimados por paciente das terapias para Doença de Gaucher, segundo três fontes oficiais de precificação no Brasil (CMED 18%, PMVG e BPS).....	68
Tabela 2: Variações médias em hemoglobina e plaquetas associadas às terapias para Doença de Gaucher em pacientes virgens de tratamento, conforme revisão sistemática	68
Tabela 3: Equações da Fronteira da Eficiência para hemoglobina e plaquetas conforme diferentes fontes de preços (CMED, PMVG e BPS) e intervalos de incremento clínico.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC – Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

BMI – Body Mass Index (Índice de Massa Corporal)

BPS – Banco de Preços em Saúde

CCI – Charlson Comorbidity Index (Índice de Comorbidade de Charlson)

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

DDD – Dose Diária Definida

DO – Declaração de Óbito

ERT – Enzyme Replacement Therapy (Terapia de Reposição Enzimática)

FDA – Food and Drug Administration

ICD – International Classification of Diseases (Classificação Internacional de Doenças)

IL – Interleucina

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PMVG – Preço Máximo de Venda ao Governo

PPP – Paridade do Poder de Compra (Purchasing Power Parity)

RWE – Real-World Evidence (Evidência do Mundo Real)

SIA – Sistema de Informações Ambulatoriais

SIH – Sistema de Informações Hospitalares

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SSI – Substrate Synthesis Inhibition (Inibição da Síntese de Substrato)

SUS – Sistema Único de Saúde

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO DA TESE	12
2 INTRODUÇÃO	16
2.1 A doença de Gaucher.....	16
2.2 Diagnóstico da doença de Gaucher.....	19
2.3 Tratamento da doença de Gaucher.....	20
2.4 Real-World Evidence, Avaliação de Tecnologias em Saúde e Fronteira da Eficiência	24
3 OBJETIVOS	27
3.1 Objetivos gerais.....	27
3.2 Objetivos específicos.....	27
4 METODOLOGIA	28
4.1 Delineamento dos estudos.....	28
4.2 Coorte retrospectiva (artigo 1).....	28
4.3 Análise econômica e aplicação da Fronteira da Eficiência (artigo 2)	29
4.4 Aspectos éticos	31
5 RESULTADOS.....	32
5.1 Artigo 1: Gaucher Disease in Brazil: A Comprehensive 16 Year Retrospective Study on Survival, Cost, and Treatment Insights	32
5.2 Artigo 2: Análise de Fronteira da Eficiência para Tecnologias Disponíveis para o Tratamento da Doença de Gaucher: Uma Análise Econômica no Contexto Brasileiro	61
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICES.....	93

1 APRESENTAÇÃO DA TESE

O objetivo central desta tese foi avaliar, sob a perspectiva da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), a efetividade e os aspectos econômicos relacionados às terapias utilizadas no tratamento da Doença de Gaucher (DG) no contexto brasileiro, com base em dados reais provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS). A DG é uma doença rara de natureza genética, cujo tratamento é realizado majoritariamente com tecnologias de alto custo, sendo, portanto, de interesse estratégico para gestores de políticas públicas e pesquisadores em economia da saúde.

A tese está estruturada em torno de dois artigos científicos:

Artigo 1 (Publicado): *"Gaucher disease in Brazil: a comprehensive 16-year retrospective study on survival, cost, and treatment insights"* (*Frontiers in Pharmacology*, 2024, DOI: [10.3389/fphar.2024.1433970](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1433970))

Este artigo apresenta os resultados de uma coorte retrospectiva nacional de pacientes com DG atendidos pelo SUS entre 2000 e 2015. Foram analisados os desfechos de sobrevida e adesão às doses definidas diárias (DDD) de imiglucerase, além de fatores associados ao risco de morte. Utilizando dados obtidos via *linkage* entre as bases SIA/SUS, SIH/SUS e SIM, a análise permitiu gerar evidências inéditas em uma população representativa, contribuindo para o entendimento da efetividade dos tratamentos em vida real no Brasil.

Artigo 2 (A ser submetido para publicação): *"A Fronteira da Eficiência para Tecnologias Disponíveis no Tratamento da Doença de Gaucher no Brasil"*

Este artigo propõe a aplicação da metodologia da Fronteira da Eficiência (FE) na comparação de quatro terapias disponíveis para a DG no Brasil (imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa e miglustate), relacionando custos anuais com benefícios clínicos específicos (incremento em hemoglobina e plaquetas). A análise foi realizada com base em revisão sistemática da literatura e dados oficiais de preços (CMED, PMVG e BPS), permitindo estimar os preços máximos compatíveis com os ganhos terapêuticos de cada tecnologia. Essa abordagem

é particularmente inovadora no contexto brasileiro e oferece subsídios objetivos para a precificação baseada em valor e a sustentabilidade das políticas públicas em doenças raras.

Complementando os artigos, os resultados da pesquisa foram divulgados em três apresentações em congressos internacionais promovidos pela Health Technology Assessment International (HTAi), reforçando o reconhecimento e a relevância do trabalho na comunidade científica global:

- HTAi 2023 – Apresentação oral *OP38: Evaluation Of A High-Cost Medicine For A Rare Disease: 16-Year Cohort Of Imiglucerase Use For Gaucher Disease In Brazil*(IJTAHC 39(S1), DOI: 10.1017/S0266462323000740)
- HTAi 2024 – Pôster 1 *PD71: Survival Outcomes And Adherence To Defined Daily Doses Of Imiglucerase*(IJTAHC 40(S1):S125, DOI: 10.1017/S0266462324003283)
- HTAi 2024 – Pôster 2 *PD161: Distribution Patterns And Economic Assessments Of Gaucher Disease Therapies In Brazil (1999–2022)*(IJTAHC 40(S1):S154-S155, DOI: 10.1017/S0266462324003908)

Os estudos que compõem esta tese utilizaram dados administrativos nacionais do Sistema Único de Saúde (SUS), obtidos por meio de um complexo processo de linkage determinístico-probabilístico entre diferentes bases de dados públicas: o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Esta integração de dados viabilizou a construção de uma coorte retrospectiva de base populacional abrangente e inédita no Brasil, incluindo todos os pacientes com diagnóstico de DG atendidos pelo SUS entre 2000 e 2015. A partir dessa coorte, foi possível não apenas estimar taxas de sobrevida e identificar fatores prognósticos em condições reais de vida (real-world evidence), mas também analisar padrões de adesão terapêutica com base em DDD, gerando evidências clínicas de alta relevância em um campo marcado por escassez de dados em larga escala.

Complementarmente, a tese incorporou uma análise nacional e longitudinal da distribuição e dos custos diretos das terapias para DG dispensadas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), utilizando os registros públicos de distribuição de medicamentos do TABNET/DATASUS no período de 1999 a 2022. A inclusão desta série temporal de 23 anos proporcionou uma visão ampla e atualizada sobre a evolução do acesso às terapias de alto custo no Brasil, permitindo avaliar implicações orçamentárias, variações regionais e desafios relacionados à sustentabilidade do financiamento público em doenças raras.

Além da robustez e originalidade dos dados utilizados, a tese também se destaca pelo uso de abordagens analíticas avançadas e metodologias inovadoras em ATS. O primeiro artigo emprega análise de sobrevida (Kaplan-Meier e modelo de riscos proporcionais de Cox), permitindo compreender o impacto das diferentes estratégias terapêuticas e condições clínicas nos desfechos de longo prazo. Já o segundo artigo introduz a aplicação da metodologia da Fronteira da Eficiência (FE) no contexto brasileiro, estimando, de forma objetiva e visual, os preços máximos aceitáveis para as terapias atualmente disponíveis, com base em incrementos clínicos observáveis (hemoglobina e plaquetas). Essa abordagem oferece uma alternativa pragmática e transparente às análises de custo-efetividade tradicionais, especialmente útil para a precificação baseada em valor (PBV) e negociações de preço com a indústria farmacêutica.

Ao integrar análises clínicas e econômicas, com base em dados reais de larga escala e aplicando ferramentas metodológicas complementares, esta tese oferece uma contribuição científica relevante e aplicada para a gestão do cuidado em doenças raras no SUS. Seus resultados podem subsidiar decisões regulatórias relacionadas à incorporação, precificação, renegociação ou retirada de tecnologias do sistema público de saúde, além de orientar a formulação de políticas públicas mais equitativas e sustentáveis no contexto da Doença de Gaucher e de outras condições de baixa prevalência.

Esta tese de doutorado foi desenvolvida e apresentada conforme o Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência

Farmacêutica (PPGMAF) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), na modalidade de tese por artigos científicos. Esse formato visa consolidar e valorizar a produção científica do discente durante o doutorado, permitindo que os resultados do trabalho sejam divulgados em periódicos científicos qualificados e impactem diretamente as práticas de pesquisa e gestão em saúde.

2 INTRODUÇÃO

2.1 A doença de Gaucher

A DG é uma doença lisossômica de depósito (DLD), de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase. Esta deficiência resulta no acúmulo de seu substrato principal, o glicocerebrosídeo, nos lisossomos dos macrófagos, principalmente no baço, fígado e medula óssea. Em casos mais graves pode acometer o pulmão, rins e o sistema nervoso central. (COX, 2001; GRABOWSKI, 2005a)

A deficiência da enzima glicocerebrosidase, responsável pela hidrólise da glicosilceramida em glicose e ceramida, causa um acúmulo de glicocerebrosídeos (glicosilceramida) nos lisossomos dos macrófagos. Estes, repletos de inclusões do substrato, têm, à microscopia, a aparência de “papel amassado” e são chamados de células de Gaucher. São encontrados por todo o sistema reticuloendotelial, principalmente em baço, fígado, medula óssea, rins e pulmão, podendo também acumular-se no sistema nervoso central (SNC). Este acúmulo perturba e inibe o funcionamento normal desses órgãos e tecidos, o que pode causar danos irreparáveis. (BEUTLER, 1993; SHEMESH et al., 2015)

Estudos sugerem que as células de Gaucher armazenadas podem estimular um aumento na liberação de citocinas, tais como, a interleucina IL-6 e IL-10 e o fator de necrose tumoral, que podem, por sua vez, contribuir para o desenvolvimento da doença. (ALLEN et al., 1997; MICHELAKAKIS et al., 1996)

A DG é pan-étnica, mas com uma alta incidência na população de judeus Ashkenazi, chegando a 1:855 nascidos vivos, comparado a apenas 1:57.000 na população em geral. Nos EUA, a incidência estimada em descendentes de judeus é de 1:400-1000 recém-nascidos, enquanto na população em geral é de apenas 1:40.000-60.000. Alguns estudos chegam a estimar uma incidência na população em geral de 1:75.000 recém-nascidos. (GRABOWSKI, 2005a; KACHER; FUTERMAN, 2006; SOBREIRA et al., 2007)

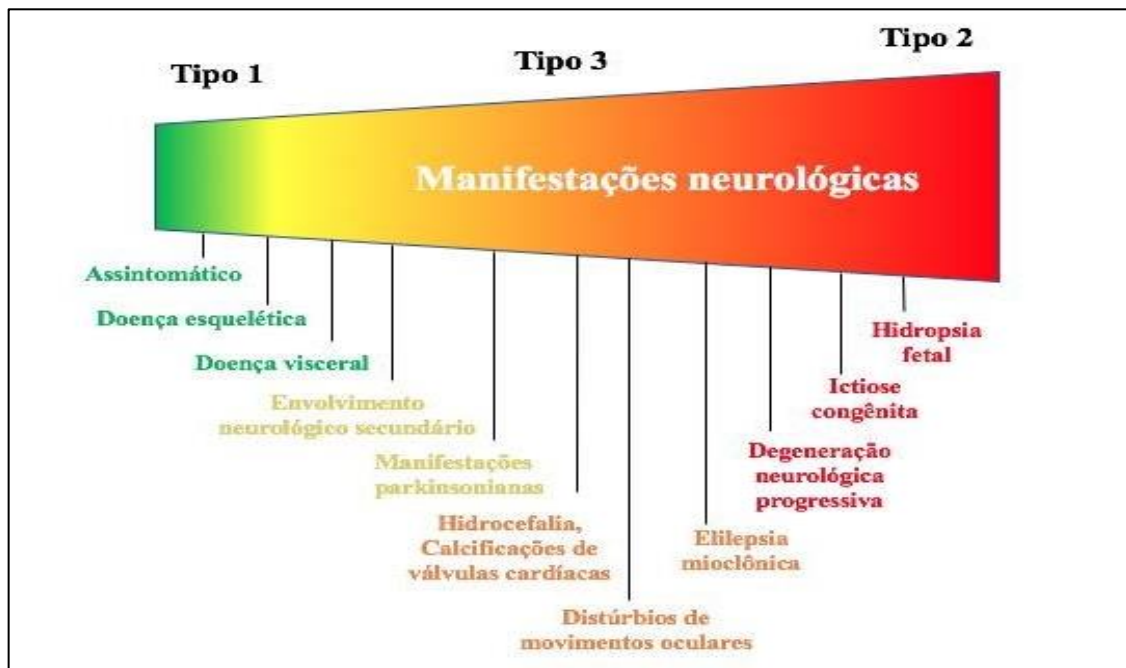
O gene da glicocerebrosidase, gene GBA1, localiza-se no braço longo do cromossomo 1 (região q21) e abrange aproximadamente 7 kb de DNA genômico,

dividido em 11 exons que codifica uma proteína com 497 aminoácidos. Um pseudogene que apresenta alto grau de homologia ao gene funcional se localiza a 16kb a partir do final deste gene. Mutações no gene GBA (responsável por codificar a enzima glicocerebrosidase) causam a doença. (GRABOWSKI, 1993; HOROWITZ et al., 1989; ROZENBERG et al., 2006)

Dados do registro internacional do ICGG (*International Collaborative Gaucher Group*) para DG tipo 1 mostram uma prevalência mundial de 16% para o genótipo N370S/L444P e de 47% no Brasil. Entretanto, o genótipo mais comum mundialmente é N370S/N370S, presente em 40% da coorte. Este genótipo ocorreu apenas 7% no Brasil. A menor prevalência da homozigose N370S em pacientes brasileiros pode predizer uma maior gravidade da doença. (SOBREIRA et al., 2007)

A natureza multissistêmica da DG está associada a uma grande variação em suas manifestações clínicas, na sua gravidade e evolução, com uma variedade fenotípica, desde morte intraútero, por hidropisia fetal, até octogenários assintomáticos. Pode ser classificada em três tipos, baseado na presença e gravidade do envolvimento neurológico (BERREBI; WISHNITZER; VON-DER-WALDE, 1984a; SIDRANSKY; SHERER; GINNS, 1992a).

Figura 1. Classificação clínica da DG como um espectro de fenótipos (adaptado de SIDRANSKY, 2004).



O tipo I, ou não-neuronopático, é o tipo mais frequente, e acomete mais de 90% dos casos. Tem sinais, sintomas e curso extremamente variáveis, mesmo entre indivíduos com o mesmo genótipo. A variação vai desde a apresentação assintomática, ou com sintomas leves, até o risco de vida. O início clínico da doença do tipo I ocorre em qualquer idade, mas aparece tipicamente depois da infância, e às vezes só se manifesta na idade adulta. Quando os sintomas aparecem antes dos 5 anos de idade, o curso da doença geralmente é mais grave. Os achados incluem hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e problemas ósseos. Muitas vezes esses achados são encontrados acidentalmente, através de alguns sintomas como desconforto abdominal, plenitude gástrica pós-prandial, fadiga, retardo de crescimento em crianças e tendência a sangramentos. A progressão do quadro é, em geral, lenta ou variável, e a sobrevida pode ser normal, na dependência da gravidade das complicações. (BARRANGER; O'ROURKE, 2001)

O tipo II, ou doença neuronopática aguda, é o mais raro, com uma incidência estimada em 1:100.000 nascimentos, e geralmente mostra a tríade de sinais neurológicos estrabismo, trimus e retroflexão da cabeça já nos primeiros meses

de vida. É associada a alterações neurológicas graves e morte usualmente nos primeiros 2 anos de vida, em geral pelo envolvimento pulmonar. (GRABOWSKI; LESLIE; WENSTRUP, 1998)

O tipo III, ou doença neuronopática subaguda, pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores, leve disfunção neurológica lentamente progressiva. Tem uma incidência estimada em 1:50.000 nascimentos e os pacientes podem apresentar envolvimento visceral, apraxia oculomotora, convulsões e demência. (SIDRANSKY, 2004)

A avaliação clínica de diversos pacientes com DG leva a conclusão de que é mais correto caracterizar a doença como um contínuo de fenótipos, já que alguns não se enquadrariam em um tipo apenas, embora a distinção mais relevante entre os tipos seja o a presença ou ausência de envolvimento neurológico. Apesar disso, em alguns casos não fica claro se as manifestações neurológicas observadas são consequência de deficiência enzimática ou um efeito secundário. (GOKER-ALPAN et al., 2003; NEUDORFER et al., 1996)

2.2 Diagnóstico da doença de Gaucher

O padrão-ouro para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Em indivíduos afetados, a atividade dessa enzima em leucócitos costuma ser 0%-15% da atividade normal. Em casos duvidosos, está indicada a realização da medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos. Na presença de valores duvidosos também em fibroblastos, deve ser feita a análise do gene GBA1. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene GBA inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos N370S/N370S, N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG; a ausência desses genótipos não

exclui o diagnóstico, uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

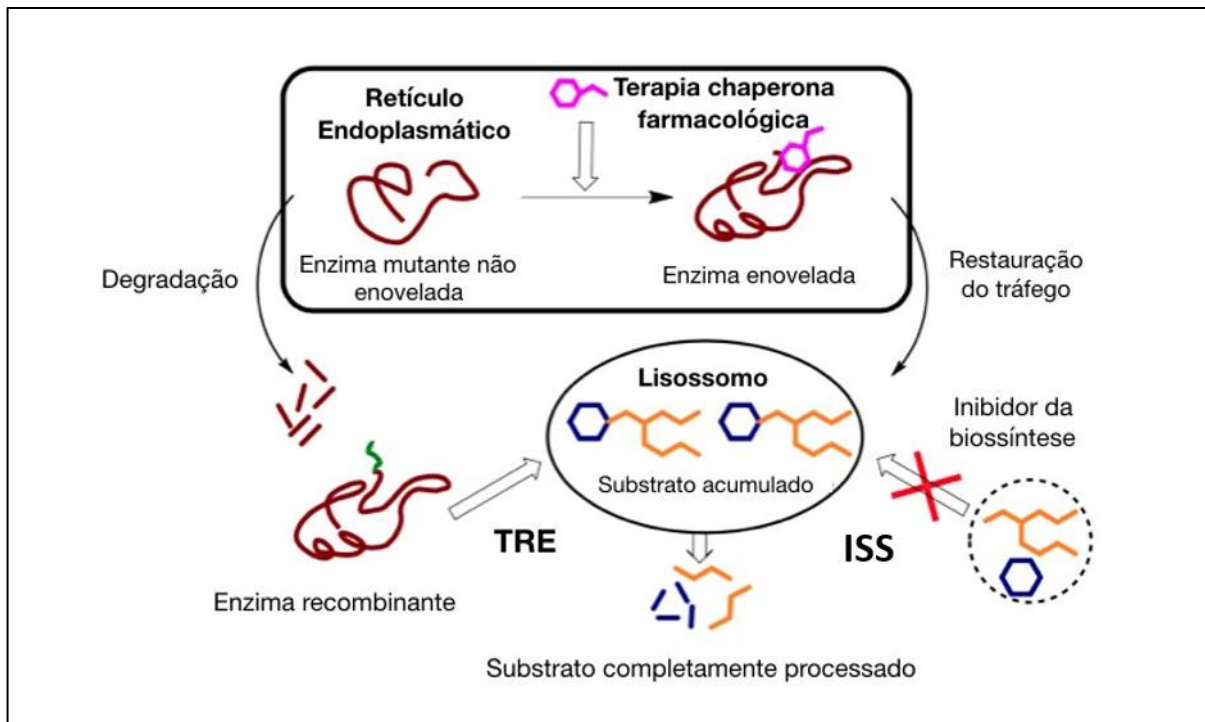
A gravidade da DG é variável, mesmo considerando-se a mesma forma clínica. Vários escores foram desenvolvidos para determinar a gravidade dos pacientes, mas nenhum foi validado para a população brasileira. Embora a definição da gravidade da hepatomegalia e esplenomegalia associada à doença seja classicamente baseada na determinação dos volumes de fígado e baço por ressonância magnética de abdômen, no SUS, definiu-se hepatomegalia e esplenomegalia graves de acordo com o critério utilizado por Zimran et al em seu escore. O escore de Zimran para classificação da gravidade da DG é o mais antigo e ainda o mais utilizado, pois é de fácil determinação e não depende da realização de exames muito especializados. Seu cálculo leva em consideração a presença de citopenias; hepatoesplenomegalia; esplenectomia; acometimento dos sistemas nervoso central, esquelético (determinado por achados clínicos, radiológicos ou cintilográficos) e de outros órgãos; além do funcionamento hepático determinado por achados clínicos e provas de função hepática. Por outro lado, os escores de Di Rocco et al e Weinreb et al dependem da realização de ressonância magnética de osso. Em relação às crianças, existe um escore específico e que, adicionalmente, leva em consideração a variável “crescimento”. O escore de Davies et al é utilizado para aferir a gravidade das manifestações neurológicas dos pacientes com DG tipo 3. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

2.3 Tratamento da doença de Gaucher

Durante muito tempo, o tratamento da DG foi baseado apenas em medidas paliativas para o manejo dos sintomas, não havendo um tratamento específico que estivesse disponível. A esplenectomia era amplamente utilizada para reduzir o atraso no crescimento, as citopenias e a compressão abdominal (CASSINERIO et al., 2014).

Existem dois tratamentos principais disponíveis para pacientes com DG (Figura 2): a terapia de reposição enzimática (TRE) e a inibição de síntese de substrato (ISS).

Figura 2. Representação esquemática de estratégias terapêuticas disponíveis para DG (Adaptado de SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ; GARCÍA FERNÁNDEZ; ORTIZ MELLET, 2016).



A TRE consiste na administração intravenosa de uma forma recombinante da enzima GCase, sendo que a dose varia de acordo com as manifestações clínicas de cada paciente. Geralmente a infusão ocorre quinzenalmente, podendo variar em casos específicos e requer a supervisão de um profissional da saúde treinado. O objetivo dessa terapia é repor a GCase que está deficiente em pacientes com DG através da administração exógena da enzima recombinante, permitindo que ocorra a redução do acúmulo do substrato GC e melhora dos sintomas apresentados pelos pacientes. É importante a presença de um farmacêutico para o monitoramento da administração da dose adequada a cada paciente. A TRE teve seu início com a utilização da enzima GCase purificada de placenta humana, denominada Alglucerase, que foi posteriormente substituída

pela forma recombinante da enzima (imiglucerase). As formas utilizadas de TRE que estão aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pelo Ministério da Saúde (MS), e comercialmente disponíveis para o tratamento de pacientes com DG são: imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase. As diferenças entre essas três formas estão na forma como são produzidas e na sua composição. O tratamento com TRE apresenta algumas desvantagens, dentre as quais destacam-se: elevado custo (estima-se um gasto de até 300 mil dólares/ano por paciente) (HOLLAK et al., 2011), incapacidade da enzima atravessar a barreira hemato-encefálica (mais efetiva para pacientes com DG tipo I)(HOLLAK et al., 2009), administração intravenosa quinzenalmente, eficácia e distribuição da enzima não uniformes em diferentes tecidos e aumento da produção de anticorpos contra a enzima recombinante (WEINREB; LEE, 2013a). A TRE tem sido altamente efetiva para reversão de manifestações viscerais, hematológicas e ósseas (MISTRY et al., 2017a), apresentando uma redução de 50 – 60% do volume do baço em pacientes com DG no período de dois a cinco anos em tratamento; além de uma redução de 30 – 40% do tamanho do fígado em até cinco anos de tratamento; e aumento do número de plaquetas em torno de duas vezes dentro de cinco anos de TRE. (ELSTEIN, 2013)

A ISS atua diretamente sobre o substrato acumulado e consiste de pequenos compostos inibidores da síntese do substrato GC, os quais podem se difundir rapidamente em vários tecidos, inclusive para os ossos e SNC (WAGNER et al., 2018a). Em vez de repor a enzima que está deficiente, essa abordagem atua inibindo o acúmulo de GC no interior dos lisossomos, por meio da inibição da enzima glicosilceramida sintase, a qual é responsável pela síntese de GC. Os inibidores aprovados pelo FDA e MS que estão comercialmente disponíveis para o tratamento de pacientes com DG são: miglustate e eliglustate. A administração do medicamento é via oral e ocorre diariamente. Essa abordagem tem como vantagem a utilização de uma molécula pequena administrada via oral que não é capaz de provocar resposta imunológica e permite cruzar a barreira hematoencefálica, podendo favorecer pacientes com as formas neuronopáticas da doença. Porém, ainda não se sabe se a ISS tem impacto na prevenção ou se pode reverter as manifestações neurológicas apresentadas pelos pacientes (CERAVOLO et al., 2017a). A ISS tem se mostrado efetiva para doença visceral,

similarmente à TRE, porém as respostas hematológicas são mais lentas e menos efetivas comparadas à TRE. Os efeitos colaterais da ISS são mais expressivos que os da TRE e podem incluir diarreia, tremor, parestesia, cefaleia, artralgia, perda de peso, entre outros. (MISTRY et al., 2017a; VAN ROSSUM; HOLSOPPLE, 2016a)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) mais recente para a Doença de Gaucher, publicado pelo Ministério da Saúde em 2024, o tratamento medicamentoso no âmbito do Sistema Único de Saúde deve seguir as linhas de cuidado estabelecidas no documento, assegurando atenção integral aos pacientes e contemplando todas as fases evolutivas da doença (BRASIL, 2013; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

O acesso aos medicamentos ocorre por meio da abertura de um processo administrativo, cuja solicitação é formalizada por meio do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME). Uma vez deferido, o tratamento é autorizado via Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade/Custo (APAC), respeitando os critérios clínicos definidos no protocolo vigente.

Segundo dados oficiais apresentados no relatório de atualização do PCDT de 2024, cerca de 825 pessoas com Doença de Gaucher estão em tratamento no Brasil. A grande maioria faz uso de terapia de reposição enzimática, enquanto uma parcela reduzida está em uso da inibição de síntese de substrato (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Os medicamentos atualmente disponibilizados no SUS para o tratamento da Doença de Gaucher e suas apresentações são:

- Taliglicerase alfa: frasco-ampola de 200 U;
- Imiglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Velaglicerase alfa: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Miglustate: cápsulas de 100 mg.

Conforme estabelecido no PCDT, a terapia de reposição enzimática deve ser iniciada, sempre que indicada, com a menor dose eficaz (15 U/kg/infusão a cada 15 dias). Casos de ausência de resposta clínica podem justificar a elevação da dose para 30 U/kg/infusão na mesma frequência. Para a terapia de inibição de síntese de substrato, o protocolo orienta o início do miglustate com dose escalonada até atingir 100 mg três vezes ao dia, mantendo acompanhamento contínuo. A interrupção do tratamento pode ser considerada em casos de ausência de resposta após 24 meses de uso regular e adequado.

A versão mais recente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Gaucher revisa e atualiza os critérios para diagnóstico, classificação da gravidade clínica e parâmetros de monitoramento terapêutico. Estabelece também orientações objetivas para a escolha e o ajuste das terapias disponíveis, considerando fatores clínicos individuais e a resposta ao tratamento. O protocolo define a necessidade de acompanhamento regular e de revisão sistemática da conduta adotada, com base em parâmetros clínicos e laboratoriais predefinidos.

A aplicação do protocolo requer a articulação entre os diferentes níveis de atenção e a atuação conjunta de profissionais de saúde, gestores e instâncias responsáveis pela regulação do acesso. Inclui, ainda, exigências relacionadas à organização dos serviços, à capacitação das equipes envolvidas na assistência e à estruturação dos sistemas de informação para registro, avaliação e monitoramento do tratamento. Essas medidas visam alinhar a prática clínica aos critérios técnicos definidos, garantindo a conformidade com as diretrizes estabelecidas.

2.4 *Real-World Evidence*, Avaliação de Tecnologias em Saúde e Fronteira da Eficiência

Ensaio Clínico Randomizado (ECR) são importantes ferramentas na geração de evidência científica acerca da eficácia e segurança dos medicamentos. Entretanto, tais estudos são projetados para fornecer a melhor evidência possível, e diversas limitações inerentes ao desenho do estudo podem afetar a

confiabilidade e a validade externa dos resultados, já que a população e o ambiente dos ensaios clínicos raramente refletem a realidade da população que utilizará o medicamento em questão (CORRIGAN-CURAY; SACKS; WOODCOCK, 2018; SHERMAN et al., 2016). Além disso, ECR financiados pelos proprietários da patente podem ser projetados para demonstrar os melhores resultados dos medicamentos avaliados, como por exemplo através de restritos critérios de inclusão da população e na seleção de desfechos secundários.

Nesse contexto, a ATS desempenha papel estratégico ao incorporar abordagens complementares à evidência clínica tradicional, especialmente aquelas baseadas em dados do mundo real (*real-world evidence* – RWE). A RWE possibilita a mensuração da efetividade, segurança, adesão terapêutica e custos sob condições reais de uso, contribuindo para decisões mais informadas e sustentáveis quanto a incorporações e permanência de tecnologias no sistema de saúde (GUERRA-JÚNIOR et al., 2017).

Quando visto sobre o contexto da incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde, especialmente naqueles onde o acesso é universal, decisões embasadas apenas em ECR patrocinados por fabricantes podem carregar graves vieses, com potencial a um crescimento ilimitado nos gastos em saúde. Neste sentido, torna-se fundamental o monitoramento do desempenho das tecnologias incorporadas a partir do entendimento do real valor e da efetividade destas na população em geral (GUERRA-JÚNIOR et al., 2017).

Em 2016, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde, a Organização Panamericana da Saúde e o Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) elaboraram a primeira diretriz nacional para “Avaliação de Desempenho de Tecnologias de Saúde”. No documento, recomenda-se o monitoramento periódico da efetividade clínica e da qualidade do uso dos medicamentos, procedimentos e equipamentos financiados, por meio da avaliação de desempenho das tecnologias, visando embasar decisões de desinvestimento e reinvestimento (BRAZIL, 2017; GUERRA-JÚNIOR et al., 2017).

Neste contexto, destaca-se também a metodologia da Fronteira da Eficiência (FE) como instrumento complementar às análises de custo-efetividade convencionais. A FE permite avaliar a relação entre custos reais e desfechos clínicos observados a partir de dados empíricos, identificando tecnologias dominadas (com maior custo e menor benefício) e fornecendo parâmetros objetivos para precificação baseada em valor. Essa abordagem tem potencial de aprimorar a racionalidade na alocação de recursos em saúde, sobretudo em áreas como as doenças raras, onde os custos são elevados e as evidências clínicas frequentemente escassas (CARO et al., 2010; EGILMAN et al., 2024).

A DG apresenta elevada heterogeneidade clínica e terapias de alto custo disponibilizadas pelo SUS. Apesar disso, há escassez de dados nacionais sobre desfechos clínicos, padrões de uso e eficiência econômica dessas tecnologias em condições reais de cuidado. Esta tese busca suprir essa lacuna ao analisar a sobrevida e os fatores associados em uma coorte retrospectiva de base populacional, além de aplicar a metodologia da Fronteira da Eficiência para avaliar a relação entre custo e benefício clínico das terapias disponíveis. Os resultados oferecem subsídios para decisões em Avaliação de Tecnologias em Saúde, especialmente no contexto de doenças raras e gestão de recursos públicos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Avaliar, sob a perspectiva da farmacoepidemiologia e da Avaliação de Tecnologias em Saúde, o desempenho clínico e econômico das terapias utilizadas no tratamento da Doença de Gaucher no Brasil, com base em dados de vida real provenientes do SUS.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes com Doença de Gaucher em tratamento no SUS entre 2000 e 2015.
- Analisar a sobrevida de pacientes tratados com terapias para DG no Brasil e identificar fatores associados ao risco de óbito em uma coorte nacional retrospectiva.
- Descrever a evolução da distribuição e dos gastos com medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Gaucher pelo CEAF entre 1999 e 2022.
- Aplicar a metodologia da Fronteira da Eficiência para comparar os custos e os benefícios terapêuticos (incrementos em hemoglobina e plaquetas) de imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa e miglustate, estimando preços máximos compatíveis com os resultados clínicos observados.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento dos estudos

Esta tese de doutorado compreende dois estudos distintos e complementares, voltados à avaliação do desempenho clínico e econômico das terapias utilizadas no tratamento da DG no SUS. Ambos os estudos foram desenvolvidos com base em dados secundários de abrangência nacional e se fundamentam nos princípios metodológicos da farmacoepidemiologia e da ATS.

O primeiro estudo trata-se de uma coorte retrospectiva aberta, não concorrente, com base populacional, voltada à análise de sobrevida e adesão terapêutica de pacientes diagnosticados com DG e tratados com imiglucerase no Brasil.

O segundo estudo é uma avaliação econômica comparativa entre quatro tecnologias disponíveis para o tratamento da DG (imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa e miglustate), utilizando a metodologia da Fronteira da Eficiência como instrumento analítico para estimar a relação entre custo e benefício clínico.

4.2 Coorte retrospectiva (artigo 1)

O primeiro estudo constituiu uma coorte retrospectiva aberta e não concorrente, composta por todos os pacientes com diagnóstico de Doença de Gaucher (CID-10 E75.2) que receberam pelo menos uma dispensação de imiglucerase, alfavelaglicerase, taliglucerase alfa ou miglustate entre 2000 e 2015 no Brasil. A base de dados foi construída por meio de pareamento determinístico-probabilístico entre os registros do SIA/SUS (procedimentos ambulatoriais), SIH/SUS (internações hospitalares) e SIM (óbitos), conforme metodologia descrita por Guerra Júnior et al. (2018). Pacientes com tempo de seguimento inferior a três meses foram excluídos. Foram considerados censurados aqueles que interromperam o tratamento por mais de três meses ou atingiram o final do período de acompanhamento (dezembro de 2015) (GUERRA JUNIOR et al., 2018).

Adicionalmente, foram incluídos dados do sistema TABNET/DATASUS, que reúne informações nacionais sobre a distribuição de medicamentos, permitindo ampliar a análise do padrão de dispensação da imiglucerase no país entre 1999 e 2022. Essa etapa visou caracterizar a evolução histórica da utilização dessa tecnologia no SUS.

As variáveis explicativas incluíram características sociodemográficas (sexo, idade, região de residência), dados clínicos (comorbidades identificadas a partir do CCI nos três anos anteriores à data índice), número de dias de internação nos dois anos anteriores (índice de fragilidade), tipo e duração do tratamento, além de peso e altura (para cálculo do IMC). A adesão foi estimada com base na DDD ajustada ao tempo de seguimento (CHARLSON et al., 1987; QUAN et al., 2005).

O desfecho primário foi a mortalidade por qualquer causa. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, com comparação entre subgrupos pelo teste log-rank. A análise multivariada foi conduzida por modelos de riscos proporcionais de Cox, com inclusão de variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada ou justificadas clinicamente. A suposição de proporcionalidade foi testada por meio dos resíduos de Schoenfeld. As análises foram realizadas no software R (versão 4.2.2) (SCHOENFELD, 1982).

A análise de custos considerou os registros de despesas do Ministério da Saúde nos sistemas SIA e SIH/SUS, incluindo custos com medicamentos, serviços ambulatoriais e hospitalares. O custo médio anual por paciente foi estimado, com estratificação por sexo, idade, região, cor da pele autodeclarada, tipo de terapia utilizada e presença de comorbidades. Os valores monetários foram corrigidos com base no índice de paridade do poder de compra (PPP) do Banco Mundial (2024).

4.3 Análise econômica e aplicação da Fronteira da Eficiência (artigo 2)

O segundo estudo consistiu em uma avaliação econômica conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, utilizando a metodologia da Fronteira da Eficiência para comparar o custo e a eficácia clínica de terapias utilizadas no

tratamento da Doença de Gaucher. Foram incluídos quatro medicamentos com registro na Anvisa até janeiro de 2023 e disponíveis no SUS: imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa (todas via intravenosa), e miglustate (via oral). O eliglustate não foi incluído por não estar disponível na rede pública durante o período analisado.

Os parâmetros de eficácia foram obtidos a partir da revisão sistemática de Leonart et al. (2023), selecionada por sua robustez metodológica e abrangência. A qualidade dessa revisão foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2, sendo considerada de confiança moderada. Os desfechos clínicos primários foram definidos como a variação média nos níveis de hemoglobina (g/dL) e na contagem de plaquetas ($10^9/L$) em relação à linha de base, com foco em pacientes sem tratamento prévio.

Para o cálculo dos custos anuais por paciente, foram utilizados preços unitários obtidos de três fontes oficiais: CMED com ICMS de 18%, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 0%, e preços médios de compra pública registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS). As posologias utilizadas foram baseadas nas bulas aprovadas para cada medicamento, assumindo um peso médio de 70 kg para o paciente adulto. As doses foram: imiglucerase, velaglucerase alfa e taliglucerase alfa (60 U/kg a cada duas semanas), e miglustate (100 mg três vezes ao dia).

A Fronteira da Eficiência foi construída no software R (versão 4.2.0), com os pacotes “ggplot2” e “dplyr”. Tecnologias dominadas foram identificadas e excluídas. As não dominadas foram representadas graficamente com os desfechos de eficácia no eixo X e o custo anual no eixo Y, traçando-se a fronteira de eficiência. A análise foi realizada separadamente para cada desfecho (hemoglobina e plaquetas) e para cada fonte de precificação, totalizando seis cenários analíticos. Intervalos de confiança de 95% foram incorporados às representações gráficas para captar a variabilidade dos resultados.

4.4 Aspectos éticos

O uso da Base Nacional de Dados foi avaliado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, que apresentou parecer favorável (n° 1.072.253).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1: Gaucher Disease in Brazil: A Comprehensive 16 Year Retrospective Study on Survival, Cost, and Treatment Insights

Abstract

Background: Gaucher's disease (GD), a lysosomal storage disorder, poses significant treatment challenges. This 23-year study assesses survival rates and treatment efficacy in Brazilian GD patients, integrating data from a 16-year cohort (2000-2015) and the TABNET/DATASUS medicines distribution data (1999-2022).

Objective: To investigate the survival of GD patients in Brazil, identifying key risk factors and evaluating the impact of treatments funded by the Brazilian National Health System (SUS).

Methodology: A 16-year retrospective cohort study was conducted using the National Database of SUS. Patients diagnosed with GD and treated with Enzyme Replacement Therapy (ERT) or Substrate Synthesis Inhibition (SSI) from 2000 to 2015 were included. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model. The data from TABNET/DATASUS system from 1999 to 2022 was used to assess the trend in drug distribution beyond the main cohort.

Results: The study included 1,234 patients. Survival rates at 5 and 10 years were 93.2% and 88.5%, respectively, with age and comorbidities like diabetes, cardiovascular diseases, and Parkinson's disease significantly affecting survival. Patients who received doses lower than DDD (n=880) demonstrated a survival probability of 91.8%. In contrast, those with doses equal to the DDD (n=15) showed a 100% survival probability, as no events were observed in this group. The greater than DDD group (n=339) exhibited a survival probability of 81%. A log-rank test indicated a borderline statistical significance (p=0.058) in the survival distributions among the different DDD adherence, with the lower dose group showing a favorable trend.

Conclusion: This study provides insights into the survival rates and associated risk factors for GD patients in Brazil, contributing to the global understanding of GD and its management. While we acknowledge the inherent limitations of relying largely on electronic medical records and categorical codes, our findings underscore the need for early diagnosis, timely initiation of treatment, effective management of comorbidities, and personalized dosing strategies to improve patient outcomes. Future studies should aim to incorporate clinical verification of electronic data to further enhance the reliability and applicability of these findings.

Keywords: Gaucher Disease (GD), Real-World Data (RWD), Enzyme Replacement Therapy, Substrate Synthesis Inhibitor, survival analysis, cohort study, record linkage, Brazil

INTRODUCTION

Gaucher's disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. This deficiency leads to the accumulation of its primary substrate, glucocerebroside, in the lysosomes of macrophages, especially in the spleen, liver, and bone marrow. In severe cases, it can affect the lungs, kidneys, and central nervous system (COX et al., 2015; GRABOWSKI et al., 1995).

GD is pan-ethnic, but with a high incidence in the Ashkenazi Jewish population, reaching 1:855 live births, compared to just 1:57,000 in the general population. In the USA, the estimated incidence in descendants of Jews is 1:400-1,000 newborns, while in the general population, it is only 1:40,000-60,000. Some studies estimate an incidence in the general population of 1:75,000 newborns (FUTERMAN; ZIMRAN, 2006; GRABOWSKI, 2005b; SOBREIRA; BRUNIERA, 2008).

The disease manifests in three main types, distinguished primarily by the presence and severity of neurological involvement. Type I GD, the most common and non-neuronopathic form, varies greatly in symptoms and severity, often presenting in adulthood. Type II, the rarest acute neuronopathic form, is marked by severe neurological changes and is often fatal in early childhood. Type III GD, a subacute neuronopathic form, combines features of the first two types and presents with gradually progressive neurological dysfunction (BERREBI; WISHNITZER; VON-DER-WALDE, 1984b; SIDRANSKY; SHERER; GINNS, 1992b).

Historically, treatment for GD was limited to palliative care, with splenectomy being a common intervention. However, advancements have led to two main treatment modalities: Enzyme Replacement Therapy (ERT) and Substrate Synthesis Inhibition (SSI) (CASSINERIO; GRAZIADEI; POGGIALI, 2014).

ERT involves intravenous administration of a recombinant form of the glucocerebrosidase (GCCase) enzyme, with dosage varying according to each patient's clinical manifestations. Typically, infusions occur biweekly and require supervision by a trained healthcare professional. The goal of ERT is to replenish

deficient GCase in GD patients, reducing glucocerebroside (GC) substrate accumulation and improving symptoms. ERT began with the use of human placenta-purified GCase enzyme, Alglucerase, later replaced by the recombinant form (imiglucerase). ERT forms approved by the Food and Drugs Administration (FDA) and National Health Surveillance Agency (Anvisa) in Brazil and commercially available for GD treatment are: imiglucerase, alfavelaglycerase, and alfataliglycerase. In addition to the three enzyme replacement therapies (ERTs) approved in the US, generic imiglucerase has been used in some countries, though its clinical efficacy and safety have not been studied as extensively. The differences among these forms lie in their production methods and compositions. However, ERT has disadvantages, including high cost (up to \$300,000 per patient per year), inability of the enzyme to cross the blood-brain barrier (more effective for GD type I), biweekly intravenous administration, non-uniform efficacy and enzyme distribution across different tissues, and increased production of antibodies against the recombinant enzyme. ERT has been highly effective in reversing visceral, hematological, and bone manifestations, showing a 50-60% reduction in spleen volume and a 30-40% reduction in liver size within two to five years of treatment, as well as a doubling of platelet count within five years of ERT (MISTRY et al., 2017b).

SSI acts directly on the accumulated substrate and consists of small compounds that inhibit GC substrate synthesis, diffusing rapidly into various tissues, including bones and the CNS. Instead of replenishing the deficient enzyme, this approach inhibits GC accumulation inside lysosomes by inhibiting glycosylceramide synthase, responsible for GC synthesis. FDA and Anvisa-approved inhibitors commercially available for GD treatment are miglustat and eliglustat. It is important to differentiate between miglustat and eliglustat. Eliglustat, approved in Brazil after our data collection period, has been shown to be effective as a first-line treatment for Gaucher disease type 1, with a different side effect profile compared to miglustat. The medication is administered orally daily. This approach's advantage is the use of a small orally administered molecule that does not trigger an immune response and can cross the blood-brain barrier, potentially benefiting patients with neuronopathic forms of the disease. However, it is still unclear whether SSI impacts the prevention or reversal of neurological

manifestations in patients. SSI has proven effective for visceral disease, similar to ERT, but hematological responses are slower and less effective compared to ERT. SSI's side effects are more pronounced than ERT's and may include diarrhea, tremors, paresthesia, headaches, arthralgia, weight loss, among others (CERAVOLO et al., 2017b; MISTRY et al., 2017b; VAN ROSSUM; HOLSOPPLE, 2016b; WAGNER et al., 2018b).

According to data from the Brazilian Ministry of Health, about 670 patients with GD are undergoing treatment in Brazil, with approximately 96% using ERT and 4% using SSI (BRASIL, 2017). The ordinance no. 1,554 of June 30, 2013, regulating the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF), states that drug treatment should follow the lines of care defined in Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT), ensuring comprehensive care for patients, involving all evolutionary phases of the disease (BRASIL, 2013). The Joint Ordinance No. 4 of June 22, 2017, establishes the current version of the PCDT for GD (BRASIL, 2017).

GD presents high heterogeneity, thus analyzing the survival of these patients undergoing treatment in Brazil, understanding the main risk factors associated with survival, the profile of medication dispensation in the Brazilian National Health System (SUS), and the costs of those medications dispensed for GD treatment is extremely important to improve the management of these patients.

METHODOLOGY

Study Design and Population

The National Database from SUS in Brazil was used, developed through deterministic-probabilistic linkage technique using the databases of the Subsystem for Authorization of High-Cost/Complexity Procedures (APAC) from the Ambulatory Information System of SUS (SIA/SUS), which contains data on national outpatient care production, Hospital Admission Authorization (AIH) from the Hospital Information System of SUS (SIH/SUS), with data on national hospital care production, and Death Certificates (DO) from the Mortality Information System (SIM) with population-based mortality information. The methodological details of creating the National Database of SUS, using deterministic-probabilistic

linkage, were described by Guerra and colleagues (2018) (GUERRA JUNIOR et al., 2018).

The study design is an open, non-concurrent cohort of all patients who were diagnosed according to ICD-10 as - E75.2 Other sphingolipidoses – Gaucher's disease and who received ERT treatments imiglucerase, alfavetlaglucerase, taliglucerase Alfa, and SSI miglustat, during the period from 2000 to 2015 in Brazil. The cohort entry date corresponded to the date of the first record of ERT or SSI dispensation. The entry period was from January 2000 to October 2015, and patients were followed from January 2000 to December 2015, totaling 16 years. Patients with a follow-up time of less than three months were excluded. Patients were censored if they abandoned or interrupted treatment for more than three months or at the end of the follow-up (right censorship).

To broaden the scope of our study, we incorporated data from TABNET system, managed by Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS), which archives comprehensive medication distribution records. This extension allowed us to analyze the full spectrum of Gaucher disease medications dispensed across Brazil from 1999 to 2022. By leveraging TABNET, our objective was to scrutinize the volume of distributed medications, thereby gaining insights into treatment patterns that extend well beyond the initial cohort's timeframe. This approach not only enriched our understanding of medication trends but also provided a quantitative baseline for future evaluations of pharmaceutical logistics and healthcare strategies for Gaucher disease nationwide.

Variables and Statistical Analysis

The primary event of interest for survival analysis was death. All patients were followed from the initial date until death or until December 2015 (right censoring), with loss of follow-up defined as informative censoring.

Baseline characteristics were described in a descriptive analysis of all variables based on the data recorded on the initial date. Explanatory variables included the sociodemographic characteristics of patients at the begin of the study. Weight and height information at baseline was used to calculate the body mass index

(BMI) according to WHO parameters. Other variables included the Defined Daily Dose (DDD), medications, comorbidities, and region of residence (LIU et al., 2021).

Comorbidity scores were calculated based on the Charlson Comorbidity Index (CCI), considered a measure of patient severity, using medical service records in the database from the three years preceding the index date. Higher CCI indicates greater patient severity; low severity corresponds to a CCI between 0 and 1, and high severity to a CCI ≥ 2 . The overall frailty of the patient (frailty index) was calculated as the number of days of hospitalization for any cause during the two years preceding the index date (CHARLSON et al., 1987; QUAN et al., 2005).

Survival was assessed using the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was used to compare the baseline characteristics and therapeutic regimens of patients. Factors influencing survival rates were initially evaluated by univariate analysis. Clinically relevant variables previously demonstrated in the literature and those with a p-value of <0.20 in univariate analysis were included in the multivariate Cox proportional hazards model. Adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated in the multivariate model, and its suitability was assessed by residual analysis. Schoenfeld residuals were used to verify the proportional hazards assumption (SCHOENFELD, 1982).

The cost analysis approach centered on direct medical expenses from the Brazilian Ministry of Health's records, considering only the SIA/SUS and SIH/SUS systems for average annual and overall expenditures per patient. This encompassed the costs for medications, outpatient, and hospital services annually. To ascertain the mean yearly expense per patient, we aggregated these individual costs and then calculated the central tendency for various categories such as gender, age, region, self-declared skin color, and specific GD medications. Additionally, we compiled data on prevalent comorbidities and complications to provide a comprehensive financial overview. The monetary values were adjusted according to the purchasing power parity index (PPP) of the World Bank (2024).

Statistical analysis was performed using R version 4.2.2 of the R Foundation for Statistical Computing.

Ethical Considerations

The research was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (Opinion No. 16334413.9.0000.5149), ensuring that all patient data remained anonymous.

RESULTS

Sample Characteristics

From January 2000 to December 2015, 1186 (96%) patients used imiglucerase, 16 (1.3%) used miglustat, and 32 (2.6%) used taliglucerase Alfa (Figure 1). The median age of patients in the cohort was 22 years, with a median age of 21 years in the imiglucerase group, 40 years in the miglustat group, and 22 years in the taliglucerase alfa group. The majority of patients were from the Southeast region (57%), followed by the Northeast region (19%). From 2000 to 2007, patients entered the cohort receiving only imiglucerase. From 2008 to 2011, entries for taliglucerase alfa were recorded, while entries for miglustat were only recorded from 2012 to 2015. The characteristics of the study population are summarized in Table 1.

Figure 1. Flowchart of the Construction of the Gaucher's Disease Cohort, Brazil 2000-2015. SIA/SUS (Ambulatory Information System of SUS), SIH/SUS (Hospital Information System of SUS), and SIM (Mortality Information System).

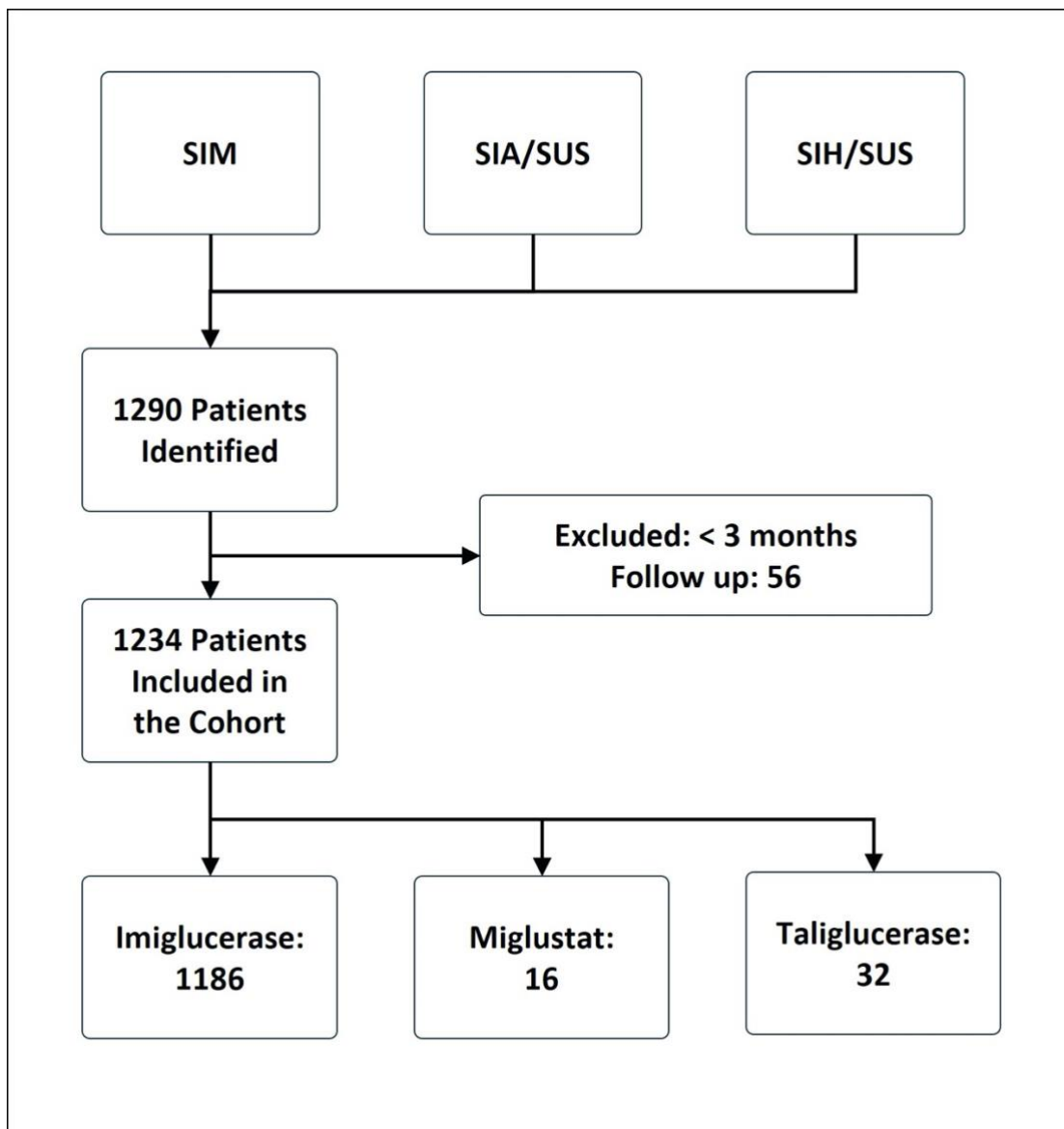


Table 1. Baseline Characteristics of Patients Included in the Cohort

Characteristic		Imiglucerase, N = 1,186	Miglustat, N = 16	Taliguceras e Alfa, N = 32	Full Cohort, N=1234
Sex	Female	703 (59%)	14 (88%)	18 (56%)	735 (60%)
	Male	483 (41%)	2 (12%)	14 (44%)	499 (40%)
Age at baseline		21 (11, 37)	40 (28, 43)	36 (23, 57)	22 (11, 38)
Age range at baseline	> 65 years	25 (2.1%)	1 (6.2%)	1 (3.1%)	27 (2.1%)
	0 - 11 years	331 (28%)	0 (0%)	2 (6.2%)	333 (27%)
	12 - 17 years	182 (15%)	0 (0%)	5 (16%)	187 (15%)
	18 - 25 years	166 (14%)	2 (12%)	2 (6.2%)	170 (14%)
	26 - 35 years	185 (16%)	3 (19%)	6 (19%)	194 (16%)
	36 - 45 years	132 (11%)	9 (56%)	4 (12%)	145 (12%)
	46 - 55 years	121 (10%)	1 (6.2%)	4 (12%)	126 (10%)
	56 - 65 years	44 (3.7%)	0 (0%)	8 (25%)	52 (4.1%)
Self-declared skin color	Yellow (Asian)	69 (5.8%)	3 (19%)	4 (12%)	76 (6.2%)
	White	119 (10%)	0 (0%)	2 (6.2%)	121 (9.8%)
	Unknown	932 (79%)	13 (81%)	23 (72%)	968 (78%)
	Brown	47 (4.0%)	0 (0%)	2 (6.2%)	49 (4.0%)
	Black	19 (1.6%)	0 (0%)	1 (3.1%)	20 (1.6%)
Residence region at baseline	Midwest	69 (5.8%)	3 (19%)	4 (12%)	76 (6.2%)
	Northeast	234 (20%)	1 (6.2%)	2 (6.2%)	237 (19%)
	North	57 (4.8%)	4 (25%)	0 (0%)	61 (4.9%)
	Southeast	672 (57%)	4 (25%)	25 (78%)	701 (57%)
	South	154 (13%)	4 (25%)	1 (3.1%)	159 (13%)
Cohort entry period	2000 a 2003	431 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	431 (35%)
	2004 a 2007	250 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	250 (20%)
	2008 a 2011	351 (30%)	0 (0%)	27 (84%)	378 (31%)
	2012 a 2015	154 (13%)	16 (100%)	5 (16%)	175 (14%)
Body mass index at baseline	Normal weight	47 (4.0%)	0 (0%)	3 (9.4%)	50 (4.1%)
	Obesity	236 (20%)	12 (75%)	24 (75%)	272 (22%)
	Overweight	36 (3.0%)	3 (19%)	3 (9.4%)	42 (3.4%)
	Severely underweight	28 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	28 (2.3%)
	Underweight	16 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (1.3%)
	Unknown	823 (69%)	1 (6.2%)	2 (6.2%)	826 (67%)
Dose	Equal to DDD	15 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (1.2%)
	Higher than DDD	325 (27%)	14 (88%)	0 (0%)	339 (27%)
	Lower than DDD	846 (71%)	2 (12%)	32 (100%)	880 (71%)
Comorbidities	Diabetes	7 (0.6%)	0 (0%)	1 (3.1%)	8 (0.6%)
	Cardiovascular Disease	15 (1.3%)	0 (0%)	2 (6.2%)	17 (1.4%)
	Parkinson Disease	10 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (0.8%)
	Cancer	10 (0.8%)	0 (0%)	2 (6.2%)	12 (1.0%)
Complications	Splenectomy	14 (1.2%)	0 (0%)	1 (3.1%)	15 (1.2%)
	Splenomegaly	35 (3.0%)	0 (0%)	3 (9.4%)	38 (3.1%)

	Hepatomegaly	30 (2.5%)	0 (0%)	1 (3.1%)	31 (2.5%)
	Anemia	1,053 (89%)	16 (100%)	32 (100%)	1,101 (89%)
	Thrombocytopenia	10 (0.8%)	1 (6.2%)	0 (0%)	11 (0.9%)
	Bone and Muscle Events	109 (9.2%)	3 (19%)	4 (12%)	116 (9.4%)
	Infections	27 (2.3%)	0 (0%)	4 (12%)	31 (2.5%)
Frailty index		10 (4, 21)	15 (15, 15)	18 (4, 40)	10 (4, 22)
Event Type	Censoring	1,124 (95%)	16 (100%)	30 (94%)	1,170 (95%)
	Death	62 (5.2%)	0 (0%)	2 (6.2%)	64 (5.2%)

Survival Analysis

The patients exhibited survival rates of 98.8%, 95.9%, 92.3%, and 89.4% at one, five, ten, and fifteen years respectively. A total of 64 deaths occurred in the cohort (5.2%), with 62 in the imiglucerase group and 2 in the taliglucerase alfa group. No deaths were identified in the miglustat group. Figure 2 displays the survival curve for the entire cohort, as well as the survival curve comparing the therapies received. Figures 3 and 4 show the survival curves according to patient characteristics. Patients aged 56 to 65 years, with thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly, who underwent splenectomy, and those diagnosed with Parkinson's Disease have significantly lower survival than the rest of the cohort.

We observed variations in survival probabilities based on the adherence to the DDD of imiglucerase. Notably, patients who were administered doses below the recommended DDD, comprising the largest subgroup (n=880), demonstrated a survival probability of 91.8%. Contrastingly, the group adhering precisely to the DDD (n=15), although showing a 100% survival probability, represents a significantly smaller sample size, necessitating cautious interpretation of this perfect survival rate. Patients receiving above the recommended DDD (n=339) showed a survival probability of 81%. The statistical analysis, including a log-rank test, indicated borderline significance ($p=0.058$), with the lower dose cohort displaying a trend towards better survival outcomes.

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves for the Full Cohort and Comparing Therapies. (A) Full cohort, (B) Therapies.

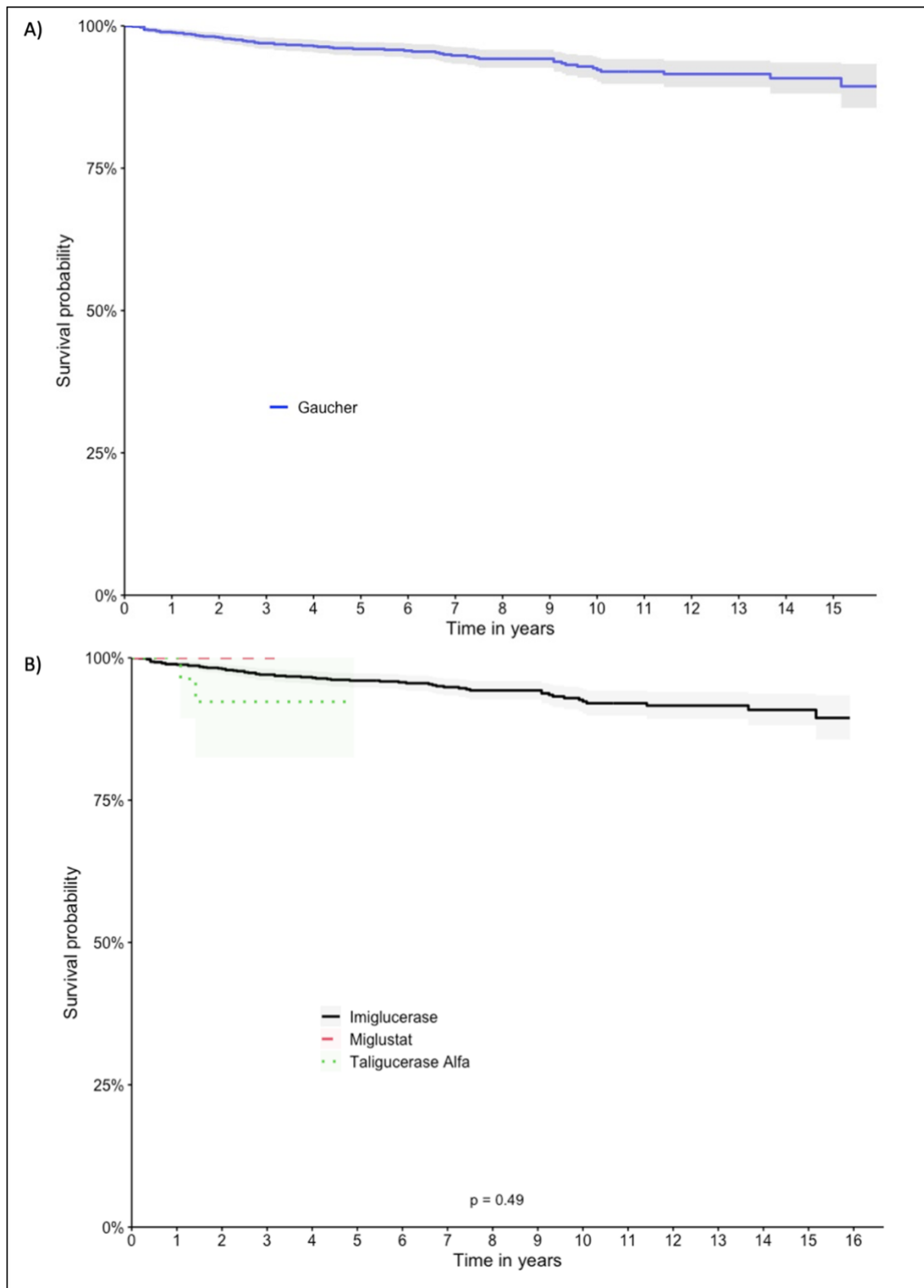


Figure 3. Kaplan-Meier Curves According to Patient Characteristics. (A) BMI, (B) age at entry, (C) region of residence, (D) self-declared race/color, (E) Defined Daily Dose, and (F) drug-survival.

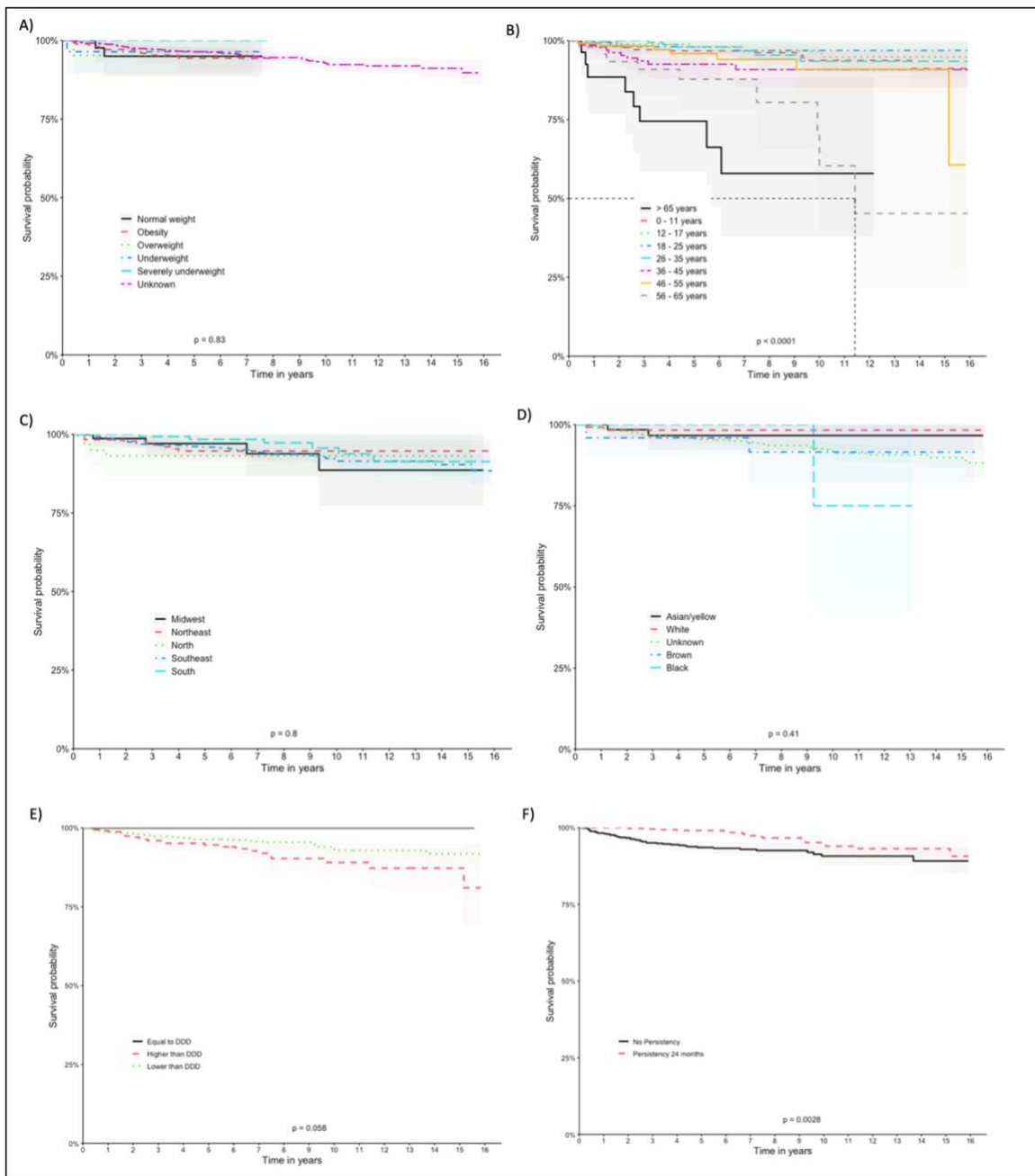
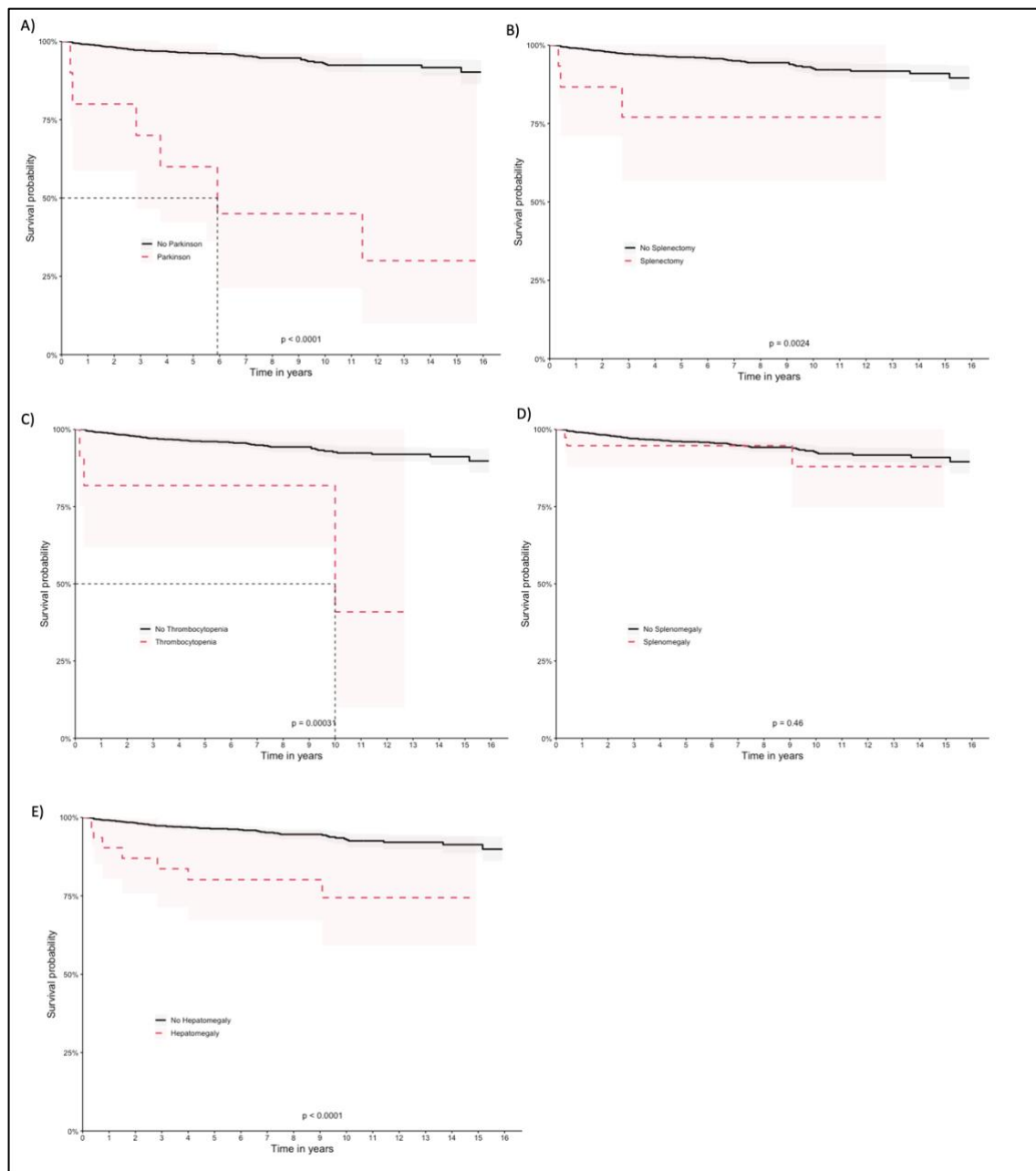


Figure 4. Kaplan-Meier Curves for Comorbidities and Complications (A) Parkinson Disease, (B) Splenectomy, (C) Thrombocytopenia, (D) Splenomegaly, (E) Hepatomegaly.



Univariate Analysis

The univariate analysis detailed in table 2 indicates that age was a significant factor for survival in patients with Gaucher's disease. Patients aged 0-11 years (HR 0.10 [95% CI: 0.04-0.23]), 12-17 years (HR 0.06 [95% CI: 0.02-0.19]), 18-25 years (HR 0.05 [95% CI: 0.02-0.18]), and 26-35 years (HR 0.07 [95% CI: 0.03-

0.21]) had a lower risk of death compared to the reference group of patients over 65 years. Regarding sex, there was no significant difference in survival rates between male and female patients. Additionally, the patients' region of residence at the start of the study was not a significant factor for survival. However, the presence of comorbidities such as diabetes (HR 26.4 [95% CI: 10.4-66.9]), cardiovascular disease (HR 6.12 [95% CI: 1.91-19.7]), Parkinson's disease (HR 13.5 [95% CI: 5.81-31.3]), splenectomy (HR 5.06 [95% CI: 1.59-16.1]), hepatomegaly (HR 4.42 [95% CI: 2.01-9.70]), infections (HR 5.64 [95% CI: 2.42-13.1]), and cancer (HR 15.4 [95% CI: 6.15-38.7]) were all associated with an increased risk of death.

Table 2. Univariate Analysis.

Characteristic		HR ¹	95% CI ¹	p-value
Sex	Female	1.00	—	
	Male	1.38	0.84, 2.25	0.2
Age range at baseline	> 65 years	1.00	—	
	0 - 11 years	0.10	0.04, 0.23	<0.001
	12 - 17 years	0.06	0.02, 0.19	<0.001
	18 - 25 years	0.05	0.02, 0.18	<0.001
	26 - 35 years	0.07	0.03, 0.21	<0.001
	36 - 45 years	0.19	0.08, 0.49	<0.001
	46 - 55 years	0.15	0.05, 0.42	<0.001
	56 - 65 years	0.51	0.20, 1.33	0.2
Self-declared skin color	Yellow (asian)	1.00	—	—
	White	0.54	0.08, 3.86	0.5
	Unknown	1.85	0.45, 7.58	0.4
	Brown	2.03	0.34, 12.2	0.4
	Black	1.91	0.17, 21.1	0.6
Residence region at baseline	Midwest	1.00	—	
	Northeast	0.94	0.29, 2.99	>0.9
	North	1.28	0.32, 5.13	0.7
	Southeast	0.98	0.35, 2.75	>0.9
	South	0.61	0.17, 2.15	0.4
Cohort entry period	2000 a 2003	1.00	—	
	2004 a 2007	1.79	0.96, 3.33	0.067
	2008 a 2011	1.10	0.53, 2.31	0.8
	2012 a 2015	3.39	1.40, 8.18	0.007
Body mass index at baseline	Normal weight	1.00	—	
	Obesity	1.02	0.23, 4.61	>0.9
	Overweight	1.14	0.16, 8.08	0.9
	Severely underweight	0.84	0.08, 9.25	0.9

	Underweight	0.00	0.00, Inf	>0.9
	Unknown	0.70	0.17, 2.92	0.6
Dose	Equal to DDD	1.00	—	
	Higher than DDD	13,856,501	0.00, Inf	>0.9
	Lower than DDD	7,976,042	0.00, Inf	>0.9
Presence of Comorbidities	Diabetes	26.4	10.4, 66.9	<0.001
	Cardiovascular Disease	6.12	1.91, 19.7	0.002
	Parkinson Disease	13.5	5.81, 31.3	<0.001
	Cancer	15.4	6.15, 38.7	<0.001
Presence of Complications	Splenectomy	5.06	1.59, 16.1	0.006
	Splenomegaly	1.55	0.49, 4.94	0.5
	Hepatomegaly	4.42	2.01, 9.70	<0.001
	Anemia	1.68	0.75, 3.76	0.2
	Thrombocytopenia	6.42	2.01, 20.5	0.002
	Bone and Muscle Events	1.45	0.74, 2.85	0.3
	Infections	5.64	2.42, 13.1	<0.001
Frailty index				
	Charlson Comorbidity Index	1.10	1.06, 1.14	<0.001
Medicine	Imiglucerase	1.00	—	
	Miglustat	0.00	0.00, Inf	>0.9
	Taligucerase Alfa	2.12	0.51, 8.77	0.3

[†] HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Multivariate Analysis

Considering the statistical significance level used in the univariate analysis ($p < 0.20$) and relevant epidemiological clinical data, multivariate analyses were performed (Table 3). Regarding medications, the use of miglustat did not have a significant effect on survival compared to imiglucerase, while taligucerase alfa had an HR of 1.65 (95% CI 0.35, 7.83), although not statistically significant. Among the comorbidities studied, Parkinson's disease presented the highest risk (HR 12.2 [95% CI: 4.85, 30.6]), followed by hepatomegaly (HR 5.67 [95% CI: 2.15, 15.0]) and thrombocytopenia (HR 5.92 [95% CI: 1.77, 19.8]). In contrast, splenomegaly had a protective effect (HR 0.17 [95% CI: 0.03, 0.90]), indicating a lower risk of death. The correction for false discovery rate (FDR) in multivariate analysis was performed, and some associations remained statistically significant, such as Parkinson's disease, splenectomy, hepatomegaly, and thrombocytopenia. The Schoenfeld residual analysis demonstrated that the

multivariate model had good fit, with an average close to zero and without violation of the homoscedasticity assumption.

Table 3. Multivariate Analysis.

Characteristic	HR ¹	95% CI ¹	p-value	q-value ²
Medicine	Imiglucerase	—	—	
	Miglustat	0.00	0.00, Inf	>0.9
	Taliglucerase Alfa	1.65	0.35, 7.83	0.5
Comorbidities/Complications	Parkinson Disease	12.2	4.85, 30.6	<0.001
	Splenectomy	7.28	1.58, 33.6	0.011
	Splenomegaly	0.17	0.03, 0.90	0.037
	Hepatomegaly	5.67	2.15, 15.0	<0.001
	Thrombocytopenia	5.92	1.77, 19.8	0.004
	Bone and Muscle Events	1.07	0.52, 2.21	0.9

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval
² False discovery rate correction for multiple testing

Cost Analysis

Tables 4 detail the overall medical care annual spending, revealing significant expenditures on imiglucerase, miglustat, and taliglucerase alfa. The data encapsulates a comprehensive financial overview, considering factors such as patient demographics, weight categories, and regional distribution of expenses. Notably, imiglucerase represented the most substantial portion of the total cost, reflecting its predominance in GD management. The introduction of alternative treatments like miglustat and taliglucerase alfa also contributed to overall expenses, albeit to a lesser extent.

Table 4. Mean annual overall medical care costs in USD PPP (SIA/SIH) by Baseline Characteristics of Patients Included in the 2000-2015 Cohort.

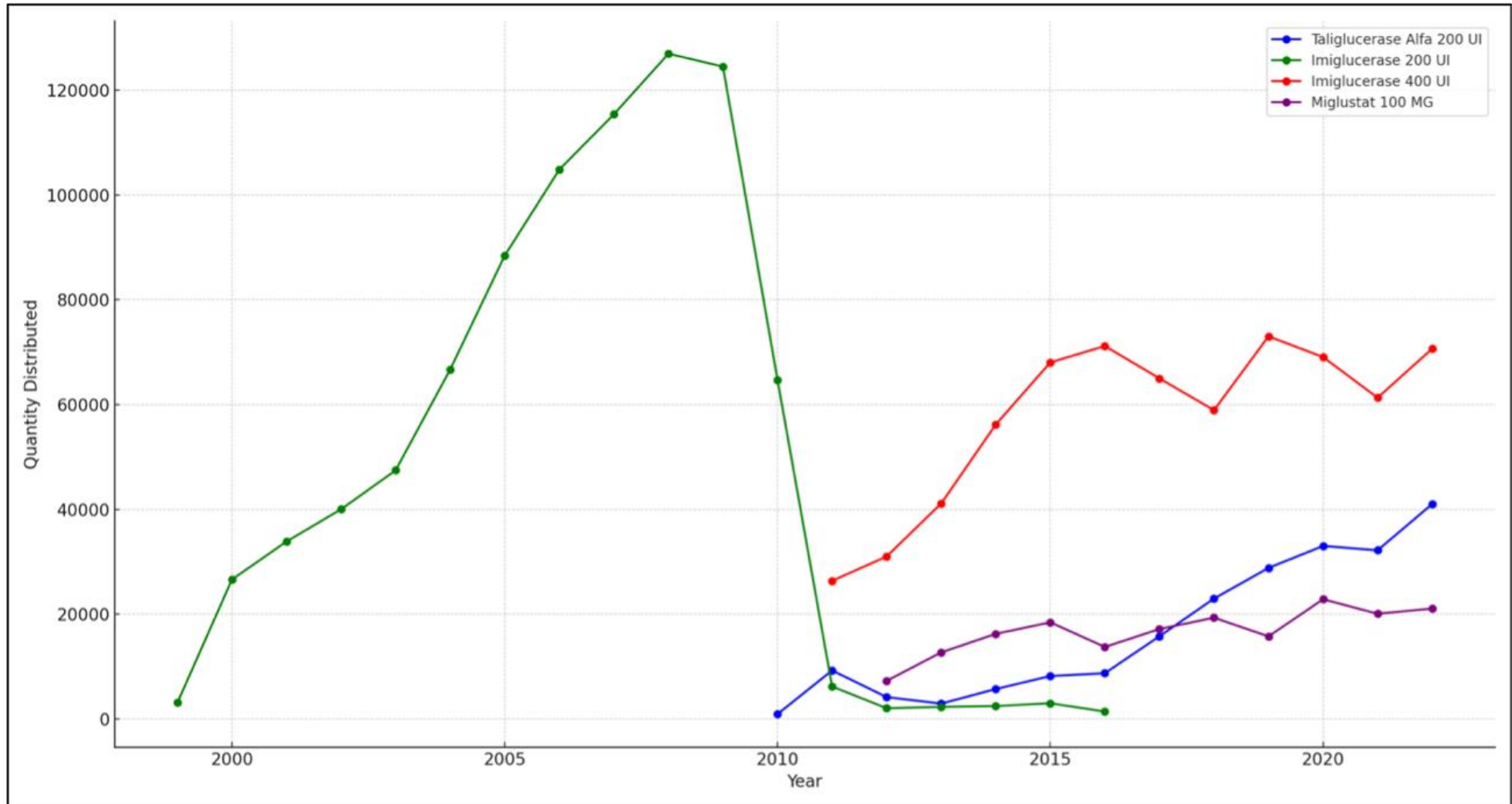
Characteristic		Imiglucerase (USD PPP)	Miglustat (USD PPP)	Taligucerase Alfa (USD PPP)	Full Cohort (USD PPP)
Sex	Female	124.603,61	27.589,45	48.017,12	120.880,14
	Male	121.894,66	41.419,19	75.284,40	120.264,41
Age range at baseline	> 65 years	141.728,22	41.007,19	22.280,82	133.573,83
	0 - 11 years	96.755,89		33.974,24	96.378,82
	12 - 17 years	129.419,92		50.102,76	127.299,14
	18 - 25 years	130.414,07	44.875,91	35.272,62	128.288,43
	26 - 35 years	132.400,30	8.216,05	60.002,94	128.240,83
	36 - 45 years	138.979,84	32.055,43	90.225,49	130.998,21
	46 - 55 years	145.509,57	25.184,56	55.956,60	141.711,66
	56 - 65 years	119.382,76		70.281,92	111.828,78
	Self-declared skin color	Yellow (asian)	88.406,29	14.140,52	66.450,11
White		111.876,32		91.090,42	111.532,75
Unknown		128.879,21	32.820,70	52.421,96	125.772,52
Brown		106.652,09		86.451,85	105.827,59
Black		101.582,89		91.699,66	101.088,73
BMI	Normal weight	68.122,73		67.219,97	68.068,57
	Obesity	85.975,03	24.792,84	60.638,79	81.040,27
	Overweight	62.316,87	34.807,57	74.341,74	61.210,84
	Severely underweight	43.288,16			43.288,16
	Underweight	51.668,04			51.668,04
	Unknown	144.225,30	67.153,87	19.136,83	143.829,11
	Residence region at baseline	Midwest	117.093,86	33.679,92	52.287,34
Northeast		100.404,82	0,00	85.315,79	99.853,84
North		81.141,23	17.625,48		76.976,26
Southeast		140.741,59	39.648,36	60.490,35	137.302,71
South		101.908,18	34.738,89	26.249,87	99.742,55
Dose	Equal to DDD	158.298,51			158.298,51
	Higher than DDD	163.586,51	33.428,84		158.211,27
	Lower than DDD	107.483,88	543,41	59.946,55	105.512,21
	Comorbidities	Diabetes	167.977,90		18.395,66

	Cardiovascular				
	Disease	128.620,44		17.194,25 115.511,48	
	Parkinson				
	Disease	166.446,39		166.446,39	
	Cancer	130.537,53		15.892,17 111.429,97	
Complications	Splenectomy	149.310,42		154.638,73 149.665,64	
	Splenomegaly	124.403,59		109.180,81 123.201,79	
	Hepatomegaly	138.459,27		57.117,98 135.835,36	
	Anemia	115.065,88	29.318,16	59.946,55 112.217,76	
	Thrombocytopenia	127.244,92	67.153,87		121.782,09
	Bone and				
	Muscle Events	152.361,44	23.138,36	71.294,70	146.224,06
	Infections	104.021,06		40.366,50 95.807,57	

Drug distribution analysis

The results from the TABNET system data, depicted in Figure 5 indicate that the distribution of imiglucerase 200 U, quantified in units delivered to patients, escalated until 2008 before experiencing a gradual decline. Concurrently, the dispensation of miglustat 100 mg showed relative consistency throughout the observed years. The alfataliglicerase 200 U, while introduced later within the study period, demonstrated a steady uptake. This graphical representation of medication distribution provides a clear visualization of the longitudinal dispensation patterns for Gaucher disease treatments in Brazil.

Figure 5. Trends in Gaucher Disease Medicines Distribution (1999-2022).



DISCUSSION

This study provides a comprehensive analysis of Gaucher disease (GD) in Brazil, focusing on survival rates, treatment patterns, and associated costs over a 16-year period. By leveraging data from multiple national health databases, we offer valuable insights into the management of GD within the Brazilian Unified Health System (SUS), one of the world's largest public healthcare systems. Our findings contribute to the growing body of knowledge on GD, particularly from a non-Western perspective, and highlight the unique challenges and successes in treating this rare disease in Brazil.

The apparent discrepancy between the number of treated patients cited in previous studies and the cohort size in our study can be explained by the broader inclusion criteria used in our analysis. While previous reports, such as those published in 2017, focused on the number of patients actively undergoing treatment at a specific point in time, our study includes all patients identified with Gaucher disease in the Brazilian Unified Health System (SUS) databases from 2000 to 2015. This comprehensive approach allowed us to capture a wider spectrum of the Gaucher disease population, including those who may have been diagnosed but were not actively receiving treatment at the time of the cited studies. Furthermore, our cohort reflects the entire study period, which provides a more robust understanding of the disease's prevalence and treatment patterns in Brazil over 16 years. This difference in study design underscores the importance of considering both cross-sectional and longitudinal data when evaluating patient populations in rare diseases like Gaucher disease (MISTRY et al., 2017b).

The findings from the cost analysis highlight the significant financial investment by the Brazilian Ministry of Health in managing Gaucher's disease. The data emphasizes the economic impact of chronic disease management and the importance of cost-effective therapeutic strategies. These insights are vital for policy-making and allocation of resources, ensuring sustainable patient care within the public health system.

The survival analysis results align with other studies assessing imiglucerase's effectiveness in Gaucher's disease patients. Weinreb et al. (2013) reported that long-term imiglucerase use was associated with significant pain score reduction, quality of life improvements, increased body weight, and better hematological parameters. However, patient survival was not an outcome evaluated in their study. It's crucial to note that Gaucher's disease is rare and complex, with varied clinical manifestations, which may complicate comparisons across different studies (WEINREB; LEE, 2013b).

Consistent with previous reports of clinical improvements, such as those detailed by Tukan et al. (2013), our data suggest that these benefits may extend to patient survival, particularly when considering dosage adherence. Although the perfect survival rate within the DDD group is encouraging, the small sample size limits the generalizability of this finding. In contrast, the lower dose group's favorable survival trend, with its substantially larger patient population, suggests that reduced imiglucerase dosing could be associated with improved survival outcomes. These observations advocate for personalized dosing strategies that account for individual patient needs and responses to treatment, aligning with the single-center experience reported by Tukan et al., which highlighted the achievement of therapeutic goals with low-dose imiglucerase. It is imperative to conduct further research with a larger sample size for each dosing category to elucidate the optimal imiglucerase dosing strategy for enhancing survival in Gaucher disease while minimizing potential adverse effects (TUKAN et al., 2013).

Miglustat therapy has also been evaluated in patients with Gaucher's disease. Kuter et al. (2013) found that miglustat was associated with a significant reduction in splenomegaly, an increase in platelet count, and a decrease in the number of blood transfusions required. Furthermore, miglustat treatment was well tolerated by patients, with no serious adverse reactions observed. However, this retrospective study did not assess patient survival rates (KUTER et al., 2013).

An important aspect of our study is the analysis of treatment trends over time, particularly the introduction of newer therapies. Eliglustat, a substrate reduction therapy, was registered in Brazil during our study period but was not prescribed within the SUS up to 2022. The lack of eliglustat use in the public healthcare

system reflects broader challenges in integrating new treatments into public health formularies, especially in countries with resource constraints. This finding underscores the need for ongoing policy discussions and strategic planning to ensure that patients with rare diseases like GD have access to the most effective and up-to-date treatments available (IRIART et al., 2019).

Regarding the clinical characteristics of patients, the survival analysis revealed that patients with thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly, those who underwent splenectomy, and those diagnosed with Parkinson's disease had significantly lower survival rates than the rest of the cohort. These findings are consistent with the results reported by El-Beshlawy et al. (2017) in children with Gaucher type 3 disease treated with imiglucerase. This study showed that imiglucerase treatment was associated with a significant improvement in hematological parameters, a reduction in splenomegaly and hepatomegaly, as well as a significant improvement in the height and weight of patients (EL-BESHLAWY et al., 2017).

Comparing the results obtained in this retrospective cohort with other populations, the study by Jaffe et al. (2019) describing a cohort of 500 patients with Gaucher Disease in Israel stands out. Although there are differences in the sample and methodology between the studies, the survival rate observed in the present cohort was similar to that described in the Israeli study, indicating that treatment for Gaucher Disease can be effective in different contexts and populations. However, it is important to note that the sample of this cohort mainly consisted of patients who received imiglucerase, while in Israel, taliglucerase alfa is the first-line therapy. This difference may have an impact on survival outcomes and should be considered when comparing results between the studies (JAFFE et al., 2019).

Furthermore, the systematic review and meta-analysis by Leonart et al. (2023) provide a comprehensive overview of the available evidence on treatments for Gaucher Disease. The authors highlight that while imiglucerase is the most common therapy, there is evidence that other treatments, such as taliglucerase alfa and Miglustat, are also effective. The results of this study, which included patients who received these therapies, support these findings and suggest that

these alternative treatments may be a viable option for patients with Gaucher Disease (LEONART et al., 2023).

The findings of this study indicate that the age at the start of treatment with imiglucerase was significantly lower in patients with more severe forms of Gaucher Disease, as evidenced by a higher proportion of patients with prior splenectomy in this group. These findings suggest that early identification of Gaucher Disease may be important in preventing or minimizing disease progression and the occurrence of complications. The development of sensitive and specific biomarkers, such as glucosylsphingosine, may help improve the early identification and monitoring of patients with Gaucher Disease.

In terms of treatment, imiglucerase was the primary therapeutic agent used in this cohort of Brazilian patients with Gaucher Disease. This finding is in line with the current literature, which emphasizes the effectiveness and safety of imiglucerase in the treatment of Gaucher Disease. However, new therapies for Gaucher Disease are being developed, such as gene therapy and therapy with glucocerebrosidase inhibitors, which may provide additional therapeutic options for patients with Gaucher Disease (JAFFE et al., 2019; KOPPE et al., 2016; LEONART et al., 2023).

Other complications and comorbidities in patients with Gaucher Disease have been extensively studied. The prevalence of neurological manifestations in patients with the non-neuronopathic form of Gaucher Disease was recently reviewed in a Dutch study, which identified that 23% of patients had neurological symptoms. However, larger and prospective population studies are still needed to better understand the prevalence of these comorbidities. Additionally, studying patients with Gaucher Disease and their comorbidities can help elucidate the underlying mechanisms of these conditions and improve treatment strategies (GOKER-ALPAN; IVANOVA, 2024; LOPEZ et al., 2020).

It is noteworthy to mention the distribution trend for GD medicines in Brazil. In 2010, the global imiglucerase shortage, triggered by viral contamination at the manufacturing facility in the USA, posed a significant challenge for Gaucher's disease management worldwide (O GLOBO, 2010). The Brazilian response, prioritizing patient care, involved the emergent use of taliglucerase alfa. This

plant-derived recombinant enzyme was provisionally utilized before its formal approval in 2012, reflecting the urgency to circumvent the shortage (FORMENTI, 2010). The Ministry of Health's updated PCDT guidelines in 2011, included miglustat, taliglucerase alfa, and velaglucerase alfa in the SUS treatment protocol for Gaucher's disease. However, the adoption of velaglucerase alfa remained minimal, as indicated by the distribution data, suggesting potential regulatory, availability, or clinical practice barriers (BRASIL, 2011).

The transition from 200 UI to 400 UI of imiglucerase, as confirmed in the ANVISA registration records, implies a strategic choice by the manufacturer, possibly aligning with global supply adjustments. This shift, while not directly addressed in the PCDT, has practical implications for dosing regimens in Brazil. These strategic responses highlight the adaptability of the Brazilian healthcare system to global pharmaceutical events and underscore the importance of flexible national health policies in ensuring uninterrupted patient treatment (ANVISA, 2024).

The Brazilian population's ethnic and genetic diversity presents both challenges and opportunities in understanding GD's natural history and treatment outcomes. While our study included variables such as skin color and region of residence, the high number of unknowns in some categories, particularly skin color, limits the depth of our analysis. Nevertheless, these variables are crucial for exploring potential health disparities and understanding how different population subgroups respond to GD treatment. The inclusion of these variables aligns with our study's goal of providing a more detailed and contextually relevant analysis of GD in Brazil (SOUZA et al., 2019).

The main limitation of this study is that the data collected from the administrative systems developed by the Brazilian Unified Health System (SUS) were not designed to assess and track clinical outcomes. Consequently, there is no record of patient-level clinical variables, such as hemoglobin concentration, platelets, spleen, and liver volume. Our analysis assumes that the distribution of medications equates to their administration. However, this is an indirect measure and may not perfectly reflect actual patient exposure to the medications. Additionally, there is the possibility of incorrect data due to underreporting, which

can lead to underestimation or overestimation of the analyses conducted. It is likely that some events were not recorded in the SUS databases, as many patients are known to use private healthcare services and only rely on SUS for medication procurement. Another limitation relates to the quality of the data used, which depends on the process of recording and inputting secondary information into the original database. Incorrect or incomplete data - an inherent limitation of secondary databases - can underestimate or overestimate the results of the analysis, especially for clinical variables and non-mandatory fields such as weight and race.

Despite these limitations, we believe that our results are robust enough to contribute to the data on Gaucher disease treatment in low and middle-income countries and may provide evidence for future health policies.

CONCLUSIONS

The analysis of survival in patients undergoing treatment for Gaucher disease in the Brazilian public healthcare system has shown important results in terms of improving survival and identifying risk factors for mortality. The study contributes to the growing body of literature on Gaucher disease, highlighting the importance of early diagnosis, timely initiation of treatment, monitoring and management of risk factors, and personalized dosing strategies. Future research should focus on further elucidating the genetic and molecular mechanisms underlying Gaucher disease and its association with other conditions, as well as identifying new biomarkers and therapeutic targets for personalized treatment approaches.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this article are not readily available because the administrative databases used were provided by the Ministry of Health to the University in order to carry out epidemiological and research to guide decision

making in health and for this will not be publicized. Requests to access the datasets should be directed to DataSUS, datusus@saude.gov.br.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MCB, AAGJ, FAA, and JA-T contributed to conception and design of the study. MCB and AAGJ performed the statistical analysis. All authors contributed to the first draft of the manuscript till the manuscript revision, read, and approved the submitted version.

FUNDING

This research is supported by the SUS Collaborating Center for Technology Assessment & Excellence in Health (CCATES) from The Federal University of Minas Gerais and by the Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES).

REFERENCES

ANGELIS, A.; LANGE, A.; KANAVOS, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *The European Journal of Health Economics*, v. 19, n. 1, p. 123–152, jan. 2018.

BERTRAM, M. et al. Cost–effectiveness thresholds: pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 94, n. 12, p. 925–930, 1 dez. 2016.

BORIN, M. C. et al. Gaucher disease in Brazil: a comprehensive 16 year retrospective study on survival, cost, and treatment insights. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1433970, 26 set. 2024.

CARO, J. J. et al. The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Economics*, v. 19, n. 10, p. 1117–1127, 2010.

DRUMMOND, M. F. et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2015.

KANTERS, T. A. et al. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 15, n. 4, p. 557–559, 4 jul. 2015.

LEONART, L. P. et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 57, n. 3, p. 267–282, mar. 2023.

LESSA, F. et al. Strengthening and implementing health technology assessment and the decision-making process in the Region of the Americas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, p. 1–10, 2017.

MÉNDEZ-COBIÁN, D. A. et al. An Overview of Gaucher Disease. *Diagnostics*, v. 14, n. 24, p. 2840, 17 dez. 2024.

MISTRY, P. K. et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 9, p. 1038–1046, set. 2020.

NALYSNYK, L. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*, v. 22, n. 2, p. 65–73, 7 fev. 2017.

NUNES DA SILVA, E.; TOLENTINO SILVA, M.; GOMES PEREIRA, M. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.

PASTORES, G. M. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Seminars in Hematology*, v. 41, p. 4–14, out. 2004.

PICHON-RIVIERE, A. et al. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación. [s.l.] Inter-American Development Bank, jul. 2021. Disponível em: <<https://publications.iadb.org/es/node/30919>>. Acesso em: 19 mar. 2025.

QUEIROZ, S. R. R. DE et al. Tecnologias e preços no mercado de medicamentos. Rio de Janeiro, RJ: Ipea, 2024.

SANDMANN, F. G. et al. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 18, n. 5, p. 475–486, 3 set. 2018.

SANDMANN, F.; GERBER-GROTE, A.; LHACHIMI, S. Factors that led to the implementation of the efficiency frontier approach in health economic evaluation in Germany: Do not avoid the elephant in the room. Comment on Klingler et al. (*Health Policy* 109 (2013) 270–280). *Health Policy*, v. 112, n. 3, p. 297–298, out. 2013.

SCHLANDER, M. et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, v. 3, n. 4, p. 399–422, jul. 2014.

SIMOENS, S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 6, n. 1, p. 42, 2011.

SOAREZ, P. C. D.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 4, 2017.

STIRNEMANN, J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 2, p. 441, 17 fev. 2017.

WILSON, E. C. F.; YIU, Z. Z. N. Matching Drug Prices to Their Clinical Benefit—The Final Frontier? *JAMA Dermatology*, v. 160, n. 4, p. 387, 1 abr. 2024.

5.2 Artigo 2: Análise de Fronteira da Eficiência para Tecnologias Disponíveis para o Tratamento da Doença de Gaucher: Uma Análise Econômica no Contexto Brasileiro

Resumo

Background: A Doença de Gaucher (DG) é uma doença genética rara, caracterizada por manifestações clínicas viscerais e hematológicas. Diferentes opções terapêuticas estão atualmente disponíveis, todas associadas a elevados custos para o sistema de saúde exigindo avaliações econômicas rigorosas para embasar decisões de incorporação e precificação dessas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS). **Objetivos:** Avaliar a aplicabilidade da Fronteira da Eficiência (FE), metodologia econômica que correlaciona custos anuais a benefícios clínicos específicos, para a definição racional de preços das terapias disponíveis para a DG no contexto brasileiro. **Métodos:** Foi conduzida uma análise econômica comparativa entre imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa (TRE) e miglustate (ISS), utilizando-se a perspectiva do SUS. Dados referentes à eficácia clínica das terapias, avaliados pelos incrementos médios nos níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas, foram extraídos de uma revisão sistemática e meta-análise previamente publicada. Os custos anuais foram obtidos a partir das fontes oficiais CMED (18% de desconto), Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e Banco de Preços em Saúde (BPS). A FE foi construída a partir da identificação e exclusão das terapias dominadas (maiores custos e eficácia igual ou inferior), permitindo derivar equações lineares que relacionam custos máximos aceitáveis aos benefícios clínicos alcançados. **Resultados:** A imiglucerase mostrou-se consistentemente dominada em todos os cenários analisados, enquanto taliglucerase alfa, velaglucerase alfa e miglustate compuseram a FE. **Conclusão:** Os resultados apontaram discrepância entre os preços praticados atualmente e os benefícios clínicos obtidos, sugerindo que a metodologia da FE pode constituir ferramenta complementar útil às análises tradicionais, contribuindo para a racionalização dos recursos em saúde, particularmente em doenças raras.

Palavras-chave: Doença de Gaucher, Terapia de Reposição Enzimática, Inibição da Síntese de Substrato, Fronteira da Eficiência, Análise de Custo-Efetividade.

INTRODUÇÃO

A Doença de Gaucher (DG) é uma doença genética rara causada pela deficiência da enzima glucocerebrosidase, resultando no acúmulo de glucocerebrosídeo em células do sistema reticuloendotelial, especialmente no fígado, baço e medula óssea. Como uma doença de armazenamento lisossômico, manifesta-se por sintomas variados, como hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, complicações ósseas e, em casos específicos, comprometimento neurológico (NALYSNYK et al., 2017; STIRNEMANN et al., 2017).

A DG é classificada em três formas clínicas principais: tipo 1 (não neuropática), tipo 2 (neuropática aguda) e tipo 3 (neuropática crônica). A forma tipo 1 é a mais prevalente e caracteriza-se pela ausência de manifestações neurológicas, sendo o principal foco dos estudos clínicos e das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis. As três formulações de terapia de reposição enzimática (TRE) imiglucerase, velaglucerase alfa e taliglucerase alfa, bem como o inibidor de síntese de substrato eliglustate, são aprovadas exclusivamente para o tratamento da DG tipo 1. O miglustate, por sua vez, é também indicado em alguns contextos regulatórios para o tratamento da DG tipo 3, especialmente em pacientes com manifestações neurológicas quando a TRE não é apropriada (MÉNDEZ-COBIÁN et al., 2024).

O tratamento da DG baseia-se nessas duas estratégias principais: a TRE, administrada por via intravenosa, visa repor a enzima deficiente e atua principalmente sobre as manifestações viscerais e hematológicas; e a Inibição da Síntese do Substrato (ISS), que age por via oral, reduzindo a produção do substrato acumulado pela inibição da glicoceramida sintase. Essas abordagens terapêuticas têm eficácia clínica comprovada, especialmente na DG tipo 1 (BORIN et al., 2024; MISTRY et al., 2020).

Apesar da eficácia comprovada, o alto custo dessas terapias impõe desafios significativos para sistemas de saúde, incluindo o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, reforçando a necessidade de avaliações econômicas robustas para embasar decisões de precificação e reembolso. A análise de custo-efetividade

(ACE), amplamente utilizada para avaliar a relação entre custo e benefício das tecnologias em saúde, fornece subsídios essenciais para decisões sobre incorporação de novas terapias. (PICHON-RIVIERE et al., 2021). Nesse contexto, a Fronteira da Eficiência (FE) surge como uma abordagem complementar às ACE que permite mapear custos em relação a desfechos clínicos específicos, facilitando a identificação de preços compatíveis com os benefícios terapêuticos reais oferecidos aos pacientes. A FE tem sido implementada em países que adotam estratégias de precificação baseada em valor (PBV), como a Alemanha, e estudos sugerem que sua aplicação pode levar a reduções significativas nos preços dos medicamentos, garantindo maior alinhamento entre custo e benefício clínico e tornando-se uma ferramenta viável para contextos em que abordagens tradicionais enfrentam desafios (SANDMANN; GERBER-GROTE; LHACHIMI, 2013; WILSON; YIU, 2024).

No Brasil, a ACE é amplamente utilizada para subsidiar decisões de incorporação de tecnologias em saúde tanto no SUS quanto na Saúde Suplementar (SS). No entanto, a FE, apesar de sua capacidade de relacionar diretamente custos a desfechos clínicos específicos, ainda não é amplamente difundida nas avaliações realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ou pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo avaliar a aplicabilidade da FE como uma ferramenta de precificação baseada em valor para as terapias atualmente disponíveis para o tratamento da Doença de Gaucher no Brasil.

MÉTODOS

Delineamento do estudo e tecnologias avaliadas

Trata-se de uma avaliação econômica que emprega a metodologia da Fronteira da Eficiência (FE) para comparar custos e benefícios clínicos das terapias disponíveis para o tratamento da DG no contexto brasileiro. A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.

As tecnologias selecionadas para esta análise foram aquelas com registro aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento de DG e disponibilizadas para prescrição médica no SUS até janeiro de 2023. Os medicamentos foram divididos em dois grupos terapêuticos principais TRE – imiglucerase (Cerezyme®), velaglucerase alfa (VPRIV®) e taliglucerase alfa (Elelyso®); e ISS, representada pelo miglustate (Zavesca®). O eliglustate (Cerdelga®), apesar de sua aprovação regulatória, não foi incluído na análise por não estar disponível no SUS durante o período do estudo. Os dados referentes às características das tecnologias analisadas (mecanismo de ação, via de administração, posologia recomendada e indicações terapêuticas aprovadas) foram obtidos diretamente de documentos regulatórios publicados pela Anvisa.

Parâmetros de eficácia

Para estimar a eficácia clínica das tecnologias selecionadas, foi realizada uma busca dirigida na literatura científica com o objetivo de identificar revisões sistemáticas (RS) atualizadas e metodologicamente robustas que avaliassem comparativamente as terapias disponíveis para a Doença de Gaucher (DG). A RS conduzida por Leonart et al. (2023) foi selecionada por sua abrangência, qualidade metodológica e atualidade, tendo incluído 68 estudos longitudinais — entre ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e estudos de braço único — com tempos de seguimento variando entre seis meses e nove anos. Para garantir a adequação da evidência utilizada, essa RS foi submetida à avaliação pela ferramenta AMSTAR 2, possibilitando uma análise crítica da sua confiabilidade metodológica. Os resultados foram estratificados entre pacientes virgens de tratamento e previamente tratados, respeitando os diferentes perfis de resposta terapêutica esperados em cada subgrupo.

A qualidade metodológica da revisão sistemática utilizada como fonte primária de evidência foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR 2. Esta ferramenta foi desenvolvida para avaliar revisões sistemáticas que incluem estudos randomizados e não randomizados de intervenções em saúde, sendo composta

por 16 domínios que examinam aspectos essenciais como a adequação da estratégia de busca, critérios de inclusão/exclusão, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e métodos de síntese. A RS de Leonart et al. (2023) atendeu à maioria dos domínios críticos do instrumento, incluindo registro prévio no PROSPERO (CRD42021246851), dupla avaliação independente nas etapas de seleção e extração de dados, utilização de ferramentas padronizadas para avaliação do risco de viés e execução de meta-análises com modelo de efeitos aleatórios, justificando sua classificação como de confiança moderada. Uma limitação observada foi a ausência de avaliação formal do impacto do viés de publicação, embora a heterogeneidade tenha sido explorada por meio de análises de sensibilidade. Ainda assim, a RS foi considerada suficientemente rigorosa para embasar as estimativas de eficácia clínica utilizadas neste estudo.

Os desfechos clínicos selecionados foram hematológicos (níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas), considerando sua frequência em estudos clínicos e sua capacidade discriminatória para avaliar e comparar a eficácia das terapias para DG. Estes desfechos são amplamente reconhecidos na literatura como parâmetros clinicamente relevantes para o monitoramento e avaliação da resposta terapêutica em pacientes com DG. Os desfechos primários foram definidos como a variação média nos níveis de hemoglobina (em g/dL) e contagem de plaquetas (em $10^9/L$) em relação ao baseline para pacientes naïve (sem tratamento prévio). Os intervalos de confiança (IC) de 95% dos resultados, utilizados para representar graficamente a variabilidade dos efeitos terapêuticos ao longo do tempo, foram calculados com base nos valores reportados nos estudos incluídos na RS. A linha principal dos gráficos representa o desfecho após um ano de tratamento, enquanto as barras horizontais representam a variabilidade dos resultados nos diferentes tempos de seguimento relatados. Justifica-se a utilização desses parâmetros com base na literatura científica consolidada. Pastores et al., (2004) destacaram a relevância clínica da normalização dos parâmetros hematológicos como meta primária do tratamento, diretamente relacionada à redução da morbidade e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Adicionalmente, Mistry et al., (2020) demonstraram que a TRE proporciona um aumento substancial e consistente

dos níveis de hemoglobina e plaquetas, sendo considerada uma medida confiável da eficácia terapêutica na DG.

Custos de tratamento

Foram considerados apenas custos de aquisição dos medicamentos, utilizados para estimar o custo médio do tratamento anual por paciente.

O levantamento dos custos anuais das terapias avaliadas foi realizado em novembro de 2024, utilizando três diferentes fontes oficiais para obtenção dos preços praticados no Brasil: preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos considerando ICMS de 18% (CMED 18%), Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 0% e os preços médios efetivamente praticados em compras públicas extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS), gerenciado pelo Ministério da Saúde.

Os preços unitários (frasco/ampola para terapias intravenosas ou comprimidos para terapias orais) foram convertidos em custos anuais utilizando as posologias recomendadas em bula para tratamento de manutenção da DG. Para terapias com dose baseada no peso corporal, assumiu-se o peso médio de 70 kg para um adulto brasileiro, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

As posologias utilizadas foram as seguintes: imiglucerase (60 U/kg a cada duas semanas, totalizando 26 infusões por ano), velaglucerase alfa (60 U/kg a cada duas semanas, 26 infusões/ano), taliglucerase alfa (60 U/kg a cada duas semanas, 26 infusões/ano) e miglustate (100 mg três vezes ao dia, totalizando 1.095 comprimidos ao ano).

Cálculo da Fronteira de Eficiência

A construção da FE foi realizada utilizando o software estatístico R (versão 4.2.0), empregando os pacotes "ggplot2" para visualização gráfica e "dplyr" para preparação e manipulação de dados. Inicialmente, foram identificadas e

excluídas as tecnologias dominadas, ou seja, aquelas com custo mais elevado e eficácia inferior ou igual comparadas a alternativas disponíveis.

As tecnologias remanescentes (não dominadas) foram plotadas em gráficos bidimensionais com os desfechos de eficácia clínica (incremento em hemoglobina ou plaquetas) no eixo horizontal e o custo anual do tratamento no eixo vertical. Os pontos não dominados foram interligados sequencialmente, gerando a fronteira da eficiência.

A análise da FE foi conduzida separadamente para cada uma das perspectivas de preços avaliadas (CMED 18%, PMVG e BPS) e para cada desfecho clínico (hemoglobina e plaquetas), resultando em um total de seis análises independentes. Os IC95% para as estimativas de eficácia foram representados graficamente como barras horizontais, permitindo a visualização da variabilidade temporal dos benefícios clínicos alcançados.

Este estudo baseou-se exclusivamente em dados secundários já publicados ou publicamente disponíveis, não utilizando informações individuais de pacientes nem dados pessoais identificáveis, o que dispensa aprovação por um comitê de ética em pesquisa. Todas as fontes utilizadas estão devidamente citadas, assegurando a conformidade com as normas éticas e acadêmicas vigentes.

RESULTADOS

Entre as terapias analisadas neste estudo, três (75%) foram classificadas como TRE, administradas por via intravenosa: imiglucerase, velaglucerase alfa e taliglucerase alfa. A quarta terapia (25%) foi o miglustate, uma ISS, administrada por via oral. Todas essas terapias são aprovadas para o tratamento da DG tipo 1, sendo o miglustate também indicado para o tratamento da DG tipo 3. A imiglucerase é a terapia com aprovação mais antiga no Brasil (1997), seguida por miglustate (2008), velaglucerase alfa (2012) e taliglucerase alfa (2013).

O levantamento dos custos anuais das terapias avaliadas foi realizado em novembro de 2024, utilizando três diferentes fontes oficiais para obtenção dos preços praticados no Brasil: CMED PF 18%, PMVG e BPS. A Tabela 1 apresenta

os valores de custo anual para cada uma das terapias nos três contextos de precificação.

Tabela 1: Custos anuais estimados por paciente das terapias para Doença de Gaucher, segundo três fontes oficiais de precificação no Brasil (CMED 18%, PMVG e BPS)

MEDICAMENTO	CMED 18% (R\$) ^A	PMVG (R\$) ^A	BPS (R\$) ^B
Imiglucerase	1.892.758,14	1.485.248,31	615.888,00
Velaglucerase alfa	1.567.175,61	1.229.761,26	506.251,20
Taliglucerase alfa	1.243.656,96	975.898,56	500.278,89
Miglustate	380.054,67	298.228,85	235.372,22

Notas: a. Dados obtidos da CMED atualizada em 20/03/2025. b. Menor valor identificado em compras públicas no período entre 2019 e 2025.

Tabela 2: Variações médias em hemoglobina e plaquetas associadas às terapias para Doença de Gaucher em pacientes virgens de tratamento, conforme revisão sistemática

Medicamento	Hemoglobina (g/dL)			Plaquetas (10 ⁹ /L)		
	1 ano	Mínimo	Máximo	1 ano	Mínimo	Máximo
Imiglucerase	1,8	1,4	3,1	53	34	71,9
Velaglucerase alfa	2,1	1,6	2,7	90,9	38,8	102,2
Taliglucerase alfa	1,7	1,6	2,1	53,2	40,2	72,6

Miglustate	0,2	0,1	0,2	9	-1,2	22,1
------------	-----	-----	-----	---	------	------

Fonte: adaptado da RS de Leonart et al. (2022).

Em relação aos níveis médios de hemoglobina em pacientes virgens de tratamento (pacientes que nunca receberam tratamento anteriormente), as três TRES apresentaram incrementos clinicamente relevantes. A imigluçerase mostrou aumento médio inicial de 1,4 g/dL aos 6 meses, atingindo 3,3 g/dL após 3 anos de acompanhamento. A velagluçerase alfa apresentou aumento de 1,6 g/dL aos 6 meses, alcançando 2,7 g/dL após 4 anos. A taligluçerase alfa também apresentou aumento inicial de 1,6 g/dL, atingindo 2,1 g/dL após 3 anos de tratamento. Por outro lado, o miglustate apresentou alterações discretas, variando entre -0,1 e +0,2 g/dL em até dois anos de seguimento.

Quanto à contagem média de plaquetas em pacientes virgens de tratamento, as TRES também mostraram incrementos substanciais. A imigluçerase apresentou aumento médio inicial de $34 \times 10^9/L$ após 6 meses, chegando até $87 \times 10^9/L$ em 3 anos de tratamento. A velagluçerase alfa demonstrou aumento inicial médio de $38,8 \times 10^9/L$ aos 6 meses, atingindo $102,2 \times 10^9/L$ após 3 anos. A taligluçerase alfa teve um aumento médio de $40,2 \times 10^9/L$ após 1 ano, alcançando $71,9 \times 10^9/L$ após três anos de acompanhamento. O miglustate apresentou resultados mais modestos, variando entre uma diminuição inicial média de $-1,2 \times 10^9/L$ aos 6 meses e um aumento discreto de $22,1 \times 10^9/L$ após 3 anos.

A análise da FE foi conduzida para cada parâmetro clínico (hemoglobina e plaquetas) considerando as três fontes de preço, conforme descrito anteriormente.

Na análise utilizando preços CMED 18% (Figura 1A e 1B), as terapias miglustate, taligluçerase alfa e velagluçerase alfa formaram a FE, enquanto imigluçerase foi classificada como dominada devido ao custo mais elevado em relação aos benefícios clínicos obtidos. Entretanto, considerando o limite superior do intervalo de confiança, imigluçerase poderia ser incluída na FE. Os intervalos de confiança indicam uma variabilidade nos benefícios observados, especialmente para imigluçerase.

Figura 1. Fronteira da Eficiência das terapias para Doença de Gaucher segundo preços CMED 18%: (A) Incremento em hemoglobina; (B) Incremento em plaquetas

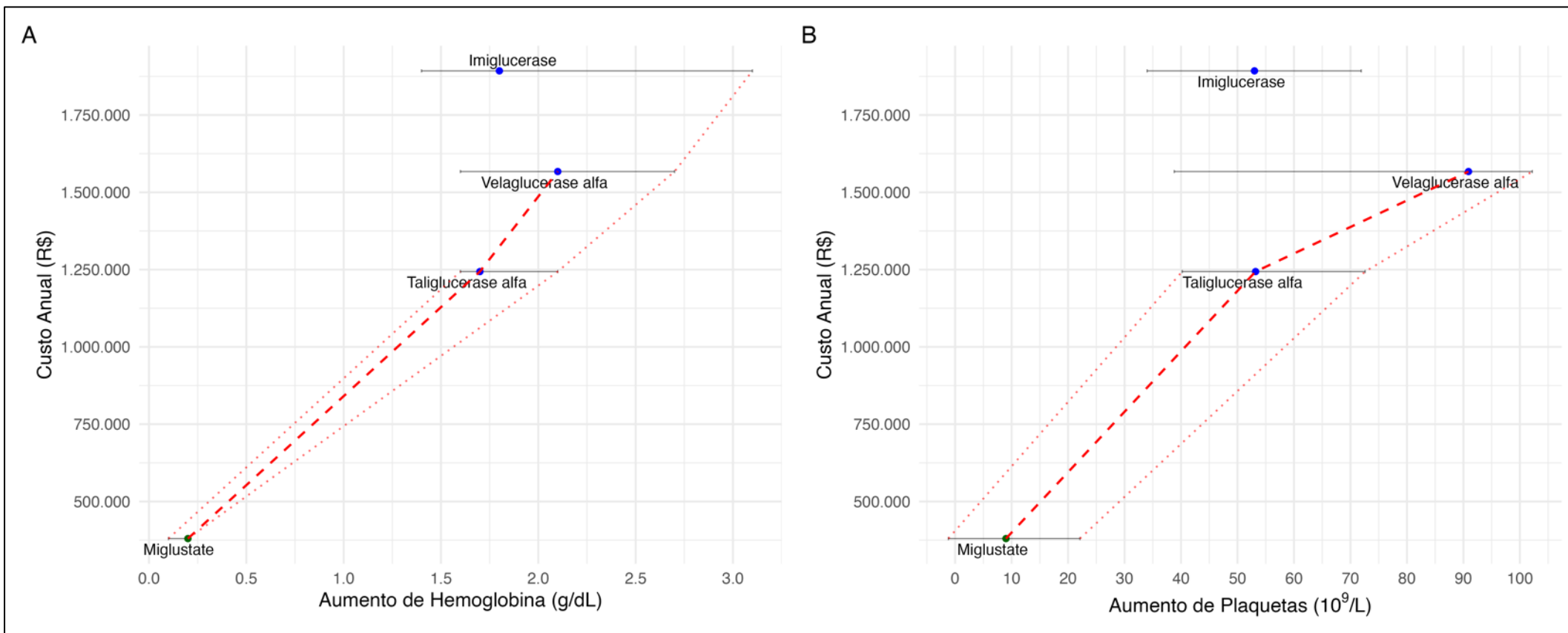


Figura 2. Fronteira da Eficiência das terapias para Doença de Gaucher segundo preços do Banco de Preços em Saúde (BPS): (A) Incremento em hemoglobina; (B) Incremento em plaquetas

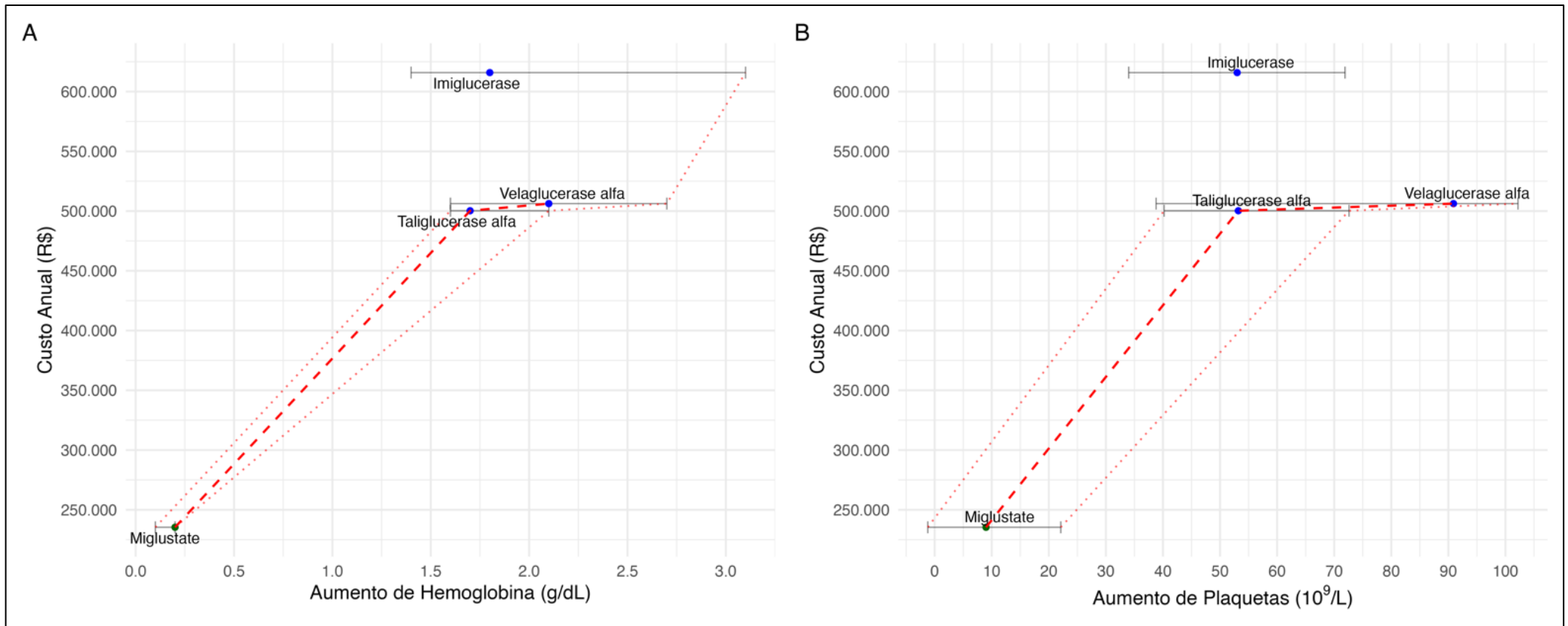
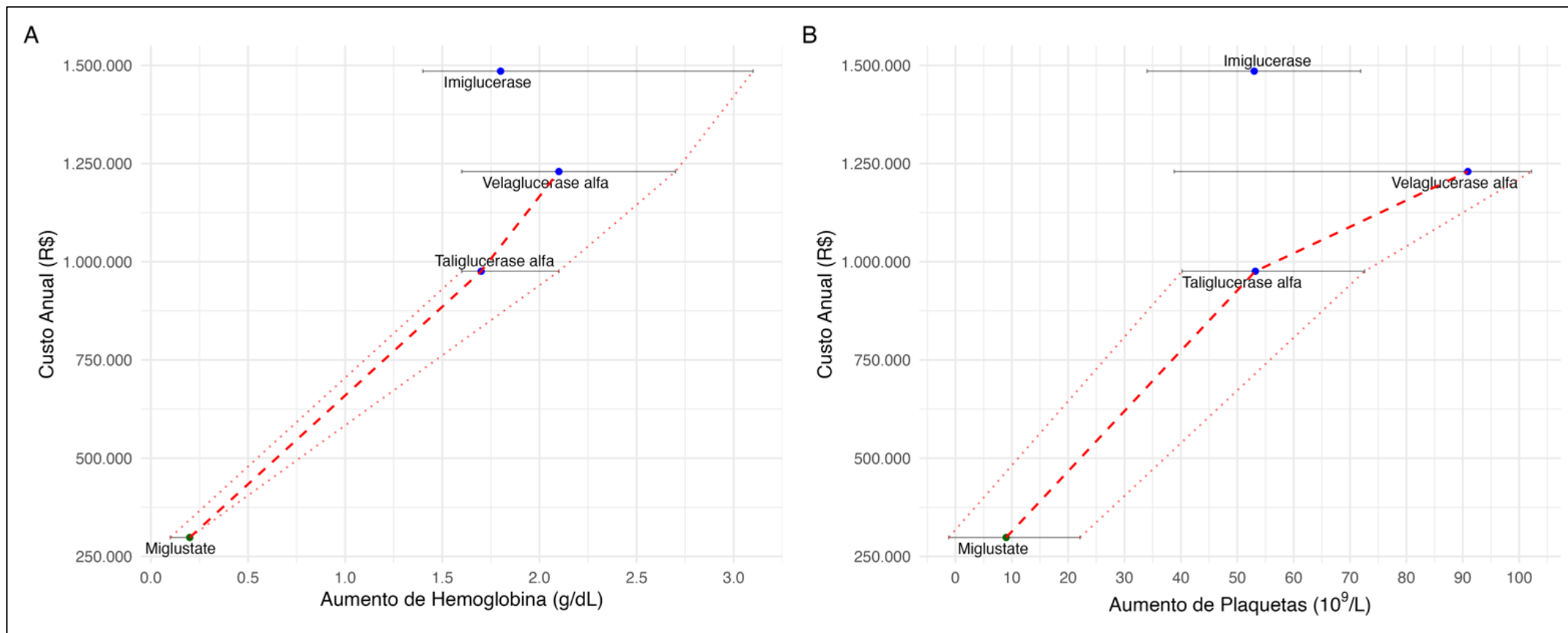


Figura 3. Fronteira da Eficiência das terapias para Doença de Gaucher segundo preços do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): (A) Incremento em hemoglobina; (B) Incremento em plaquetas



Na análise realizada com os preços do BPS (Figura 2A e 2B), a FE foi composta pelas mesmas terapias observadas na análise com CMED 18%. A imiglucerase se mostrou novamente dominada, apresentando custos elevados em relação aos benefícios clínicos. Os intervalos de confiança demonstram uma distribuição mais homogênea dos benefícios clínicos para as demais terapias.

Para os preços do PMVG (Figura 3A e 3B), os resultados foram consistentes com as análises anteriores, confirmando que a imiglucerase foi dominada em todas as simulações devido ao seu alto custo e benefício clínico proporcionalmente inferior. A variabilidade dos benefícios clínicos, representada pelos intervalos de confiança, manteve-se semelhante aos demais contextos, indicando padrões similares entre as análises conduzidas.

Foram calculadas equações lineares para as retas que compõem as fronteiras da eficiência em todos os cenários analisados (hemoglobina e plaquetas), considerando os três tipos de preços (PF, PMVG e BPS). Essas equações, apresentadas na Tabela 3, permitem determinar os preços máximos aceitáveis correspondentes a incrementos específicos em hemoglobina e plaquetas.

Por exemplo, no cenário PMVG para hemoglobina (Figura 3A), a primeira equação da FE é $y = 226895,20 + 356668,27x$, aplicável ao intervalo de aumento entre 0,2 e 2,1 g/dL. No cenário CMED para plaquetas (Figura 1B), a equação $y = 2121,79 + 17101,04x$ é válida para incrementos entre 22,1 e 72,6 $\times 10^9/L$. Cada equação expressa objetivamente como o custo aceitável varia de acordo com a eficácia clínica observada, oferecendo suporte para decisões econômicas baseadas em ganhos clínicos mensuráveis das terapias estudadas.

Tabela 3: Equações da Fronteira da Eficiência para hemoglobina e plaquetas conforme diferentes fontes de preços (CMED, PMVG e BPS) e intervalos de incremento clínico

Fonte de custos	Desfecho	Limite IC	Intervalo		Equação FE
			Início	Fim	
PMVG	Hemoglobina	Máximo	0,2	2,1	$y = 226895,20 + 356668,27*x$
	Hemoglobina	Máximo	2,1	2,7	$y = 87379,11 + 423104,50*x$
	Hemoglobina	Máximo	2,7	3,1	$y = -494776,33 + 638717,63*x$
BPS	Hemoglobina	Máximo	0,2	2,1	$y = 207487,31 + 139424,56*x$
	Hemoglobina	Máximo	2,1	2,7	$y = 479375,81 + 9953,85*x$
	Hemoglobina	Máximo	2,7	3,1	$y = -233797,20 + 274092,00*x$
CMED	Hemoglobina	Máximo	0,2	2,1	$y = 289149,17 + 454527,52*x$
	Hemoglobina	Máximo	2,1	2,7	$y = 111341,68 + 539197,75*x$
	Hemoglobina	Máximo	2,7	3,1	$y = -630506,47 + 813956,32*x$
PMVG	Hemoglobina	Mínimo	0,1	1,6	$y = 253050,87 + 451779,81*x$
BPS	Hemoglobina	Mínimo	0,1	1,6	$y = 217711,78 + 176604,45*x$
CMED	Hemoglobina	Mínimo	0,1	1,6	$y = 322481,18 + 575734,86*x$
PMVG	Hemoglobina	Padrão	0,2	1,7	$y = 207872,89 + 451779,81*x$
	Hemoglobina	Padrão	1,7	2,1	$y = -103017,91 + 634656,75*x$
BPS	Hemoglobina	Padrão	0,2	1,7	$y = 200051,33 + 176604,45*x$
	Hemoglobina	Padrão	1,7	2,1	$y = 474896,57 + 14930,77*x$

CMED	Hemoglobina	Padrão	0,2	1,7	$y = 264907,70 + 575734,86*x$
	Hemoglobina	Padrão	1,7	2,1	$y = -131297,30 + 808796,63*x$
PMVG	Plaquetas	Máximo	22,1	72,6	$y = 1664,48 + 13419,20*x$
	Plaquetas	Máximo	72,6	102,2	$y = 353248,83 + 8576,44*x$
BPS	Plaquetas	Máximo	22,1	72,6	$y = 119442,77 + 5245,68*x$
	Plaquetas	Máximo	72,6	102,2	$y = 485630,59 + 201,77*x$
CMED	Plaquetas	Máximo	22,1	72,6	$y = 2121,79 + 17101,04*x$
	Plaquetas	Máximo	72,6	102,2	$y = 450161,89 + 10929,68*x$
PMVG	Plaquetas	Mínimo	-1,2	40,2	$y = 317871,45 + 16368,83*x$
BPS	Plaquetas	Mínimo	-1,2	40,2	$y = 243050,67 + 6398,71*x$
CMED	Plaquetas	Mínimo	-1,2	40,2	$y = 405086,62 + 20859,96*x$
PMVG	Plaquetas	Padrão	9	53,2	$y = 160241,80 + 15331,89*x$
	Plaquetas	Padrão	53,2	90,9	$y = 617662,60 + 6733,76*x$
BPS	Plaquetas	Padrão	9	53,2	$y = 181431,95 + 5993,36*x$
	Plaquetas	Padrão	53,2	90,9	$y = 491851,12 + 158,42*x$
CMED	Plaquetas	Padrão	9	53,2	$y = 204208,05 + 19538,51*x$
	Plaquetas	Padrão	53,2	90,9	$y = 787126,66 + 8581,40*x$

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo revelaram que a abordagem da FE pode fornecer evidências adicionais relevantes para apoiar decisões relacionadas à precificação e ao reembolso das terapias disponíveis para o tratamento da DG no Brasil. A análise indicou uma discrepância significativa entre os custos atualmente praticados e os benefícios clínicos oferecidos pelas diferentes tecnologias terapêuticas analisadas. Este cenário sugere que ajustes consideráveis nos preços poderiam ser necessários para que os medicamentos atualmente disponíveis se aproximassem de uma relação mais eficiente entre custo e benefício (DRUMMOND et al., 2015).

Comparada à abordagem tradicional de ACE, a FE é uma metodologia mais simples, baseada em resultados clínicos específicos diretamente medidos em estudos clínicos. Este aspecto reduz a necessidade de modelos complexos e estimativas indiretas frequentemente exigidas em análises econômicas tradicionais. Portanto, a FE pode representar uma opção prática adicional para gestores públicos e privados no Brasil, especialmente quando a comparação direta de eficácia clínica entre terapias é viável e suficiente para apoiar a tomada de decisão (SCHLANDER et al., 2014).

A aplicação da FE no Brasil, especialmente no contexto das doenças raras como a DG, pode representar um avanço substancial nas políticas de precificação de medicamentos, promovendo equidade no acesso ao tratamento por meio da definição de preços proporcionais ao benefício clínico comparativo. Além disso, a abordagem se destaca por sua simplicidade metodológica, reduzindo potenciais vieses e facilitando a aceitação por formuladores de políticas públicas (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018; CARO et al., 2010; SANDMANN et al., 2018).

Embora a ACE seja amplamente adotada internacionalmente e no Brasil, sua aplicação enfrenta diversos desafios, especialmente relacionados ao estabelecimento e à aplicação de limiares de custo-efetividade. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) definiu um limiar referencial de custo-efetividade incremental (RCEI) em torno de R\$ 40.000 por Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ), podendo atingir aproximadamente R\$ 120.000 por AVAQ em casos específicos, como doenças raras. Contudo, a aplicação prática desses limiares frequentemente enfrenta flexibilizações, especialmente em casos de alta

complexidade clínica e social, como a DG, criando desafios adicionais à sustentabilidade econômica do SUS (SOAREZ; NOVAES, 2017).

Nesse contexto, o SUS enfrenta dificuldades crescentes devido ao aumento das demandas por tratamentos de alto custo, como aqueles para doenças raras. O impacto orçamentário associado ao tratamento da DG evidencia a necessidade de estratégias alternativas para melhor alocação dos recursos limitados disponíveis. A adoção da abordagem da FE pode contribuir para uma alocação mais racional dos recursos, auxiliando gestores na negociação de preços mais compatíveis com a eficácia clínica demonstrada pelas terapias disponíveis (NUNES DA SILVA; TOLENTINO SILVA; GOMES PEREIRA, 2016).

Na esfera da SS, onde operadoras privadas frequentemente arcam com os custos elevados associados a tratamentos para doenças raras, o uso de abordagens complementares como a FE pode igualmente favorecer a sustentabilidade financeira das seguradoras. Nesse cenário, a aplicação da FE pode fornecer uma base técnica sólida para negociações mais assertivas de preços, orientadas por benefícios clínicos mensuráveis, favorecendo uma gestão eficiente dos recursos e contribuindo para uma maior transparência nas decisões relacionadas à cobertura assistencial (BERTRAM et al., 2016).

Na Alemanha, as análises de FE desempenham um papel estratégico em contextos específicos de negociação de preços de tecnologias em saúde, especialmente quando há impasse entre o G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) e o fabricante após a avaliação do benefício adicional. Embora o sistema alemão não adote o custo por QALY como critério decisório, estas análises são utilizadas como abordagem preferencial quando é necessária uma avaliação econômica formal, e oferecem subsídios técnicos para a definição de preços que sejam coerentes com o valor terapêutico agregado, sem recorrer a métricas únicas de disposição a pagar, reforçando a lógica de alocação eficiente de recursos no sistema de saúde alemão (QUEIROZ et al., 2024).

Adicionalmente, a abordagem da FE apresenta potencial significativo para promover competição de preços entre medicamentos dentro da mesma classe terapêutica. Este aspecto pode ser especialmente relevante em contextos em que há disponibilidade

de medicamentos biossimilares ou terapias alternativas equivalentes do ponto de vista clínico, mas com diferentes estruturas de preços. Dessa forma, a FE pode funcionar como um instrumento prático para identificar oportunidades concretas de redução de custos sem prejudicar os resultados clínicos obtidos pelos pacientes (SIMOENS, 2011).

Um aspecto desafiador relacionado ao uso da FE é que, em sua versão padrão, não há um mecanismo explícito para limitar preços das terapias mais eficazes dentro de uma classe terapêutica específica. Como evidenciado por este estudo, o medicamento velaglucerase alfa possui um custo substancialmente superior à taliglucerase alfa, apesar de apresentar uma diferença relativamente pequena em termos de eficácia clínica. Esse cenário sugere que outras estratégias complementares, como o agrupamento por eficácia clínica e preços de referência, poderiam ser necessárias para potencializar os benefícios da aplicação da FE no contexto brasileiro (LESSA et al., 2017).

É relevante reconhecer que a FE não substitui, mas complementa abordagens tradicionais já adotadas pelas instâncias regulatórias brasileiras, como a ACE. O uso conjunto dessas metodologias pode proporcionar uma visão mais abrangente e fundamentada para a tomada de decisão, especialmente frente às limitações orçamentárias e demandas clínicas específicas do Brasil. Essa combinação metodológica pode ser particularmente útil no enfrentamento das doenças raras e de alto custo, contribuindo assim para uma gestão mais efetiva e sustentável dos recursos em saúde (KANTERS et al., 2015).

As principais limitações deste estudo incluem o uso de desfechos clínicos específicos da doença, que podem não capturar plenamente outros benefícios relevantes aos pacientes, tais como perfil de eventos adversos, qualidade de vida relacionada à saúde e efeitos em comorbidades. Além disso, as medidas de eficácia utilizadas representam resultados obtidos em diferentes intervalos de seguimento, dificultando a comparação direta quanto à velocidade e à duração das respostas clínicas das terapias analisadas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo reforçam que a abordagem da fronteira da eficiência (FE) constitui uma importante ferramenta complementar na avaliação econômica e tomada de decisões sobre a precificação e reembolso de terapias para a Doença de Gaucher no Brasil. A análise demonstrou de forma clara que existe uma discrepância relevante entre os custos atualmente praticados e os benefícios clínicos efetivamente proporcionados aos pacientes pelas diferentes terapias disponíveis. Diante dos desafios crescentes relacionados à sustentabilidade financeira dos sistemas público (SUS) e privado de saúde, especialmente em relação às doenças raras e tratamentos de alto custo, a utilização da FE pode contribuir significativamente para uma alocação mais racional e transparente dos recursos disponíveis. Assim, a FE poderia ser incorporada como parte das práticas regulares das instituições responsáveis pela incorporação tecnológica no Brasil, promovendo decisões técnicas baseadas em evidências, que possam otimizar os recursos financeiros e ampliar o acesso equitativo dos pacientes a tratamentos eficazes.

REFERÊNCIAS

ANGELIS, A.; LANGE, A.; KANAVOS, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *The European Journal of Health Economics*, v. 19, n. 1, p. 123–152, jan. 2018.

BERTRAM, M. et al. Cost–effectiveness thresholds: pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 94, n. 12, p. 925–930, 1 dez. 2016.

BORIN, M. C. et al. Gaucher disease in Brazil: a comprehensive 16 year retrospective study on survival, cost, and treatment insights. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1433970, 26 set. 2024.

CARO, J. J. et al. The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Economics*, v. 19, n. 10, p. 1117–1127, 2010.

DRUMMOND, M. F. et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2015.

KANTERS, T. A. et al. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 15, n. 4, p. 557–559, 4 jul. 2015.

LEONART, L. P. et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 57, n. 3, p. 267–282, mar. 2023.

LESSA, F. et al. Strengthening and implementing health technology assessment and the decision-making process in the Region of the Americas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, p. 1–10, 2017.

MÉNDEZ-COBIÁN, D. A. et al. An Overview of Gaucher Disease. *Diagnostics*, v. 14, n. 24, p. 2840, 17 dez. 2024.

MISTRY, P. K. et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 9, p. 1038–1046, set. 2020.

NALYSNYK, L. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*, v. 22, n. 2, p. 65–73, 7 fev. 2017.

NUNES DA SILVA, E.; TOLENTINO SILVA, M.; GOMES PEREIRA, M. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.

PASTORES, G. M. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Seminars in Hematology*, v. 41, p. 4–14, out. 2004.

PICHON-RIVIERE, A. et al. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación.

[s.l.] Inter-American Development Bank, jul. 2021. Disponível em: <<https://publications.iadb.org/es/node/30919>>. Acesso em: 19 mar. 2025.

QUEIROZ, S. R. R. DE et al. Tecnologias e preços no mercado de medicamentos. Rio de Janeiro, RJ: Ipea, 2024.

SANDMANN, F. G. et al. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 18, n. 5, p. 475–486, 3 set. 2018.

SANDMANN, F.; GERBER-GROTE, A.; LHACHIMI, S. Factors that led to the implementation of the efficiency frontier approach in health economic evaluation in Germany: Do not avoid the elephant in the room. Comment on Klingler et al. (*Health Policy* 109 (2013) 270–280). *Health Policy*, v. 112, n. 3, p. 297–298, out. 2013.

SCHLANDER, M. et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, v. 3, n. 4, p. 399–422, jul. 2014.

SIMOENS, S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 6, n. 1, p. 42, 2011.

SOAREZ, P. C. D.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 4, 2017.

STIRNEMANN, J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 2, p. 441, 17 fev. 2017.

WILSON, E. C. F.; YIU, Z. Z. N. Matching Drug Prices to Their Clinical Benefit—The Final Frontier? *JAMA Dermatology*, v. 160, n. 4, p. 387, 1 abr. 2024.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese representa um esforço pioneiro de avaliação da efetividade clínica e do desempenho econômico das terapias disponíveis para a Doença de Gaucher no contexto do sistema público de saúde brasileiro. A partir de dados administrativos de abrangência nacional, foi possível construir uma base de evidências inédita, de base populacional, sobre o cuidado farmacêutico destinado a pacientes com essa condição rara ao longo de mais de duas décadas.

O primeiro estudo, baseado em coorte não concorrente de 16 anos, permitiu estimar taxas de sobrevida elevadas entre pacientes em tratamento, com destaque para os resultados obtidos com imiglucerase. A análise identificou fatores clínicos e demográficos associados ao risco de mortalidade, como idade avançada, presença de comorbidades e complicações clínicas específicas. Estes achados reforçam a importância do diagnóstico precoce, da gestão de condições associadas e da adoção de estratégias terapêuticas individualizadas, promovendo maior efetividade do cuidado em condições reais de uso.

Além disso, a análise da adesão ao tratamento por meio de doses definidas diárias revelou que a maior parte dos pacientes recebeu doses inferiores ao padrão de referência, sem prejuízo evidente na sobrevida. Tal observação, embora limitada pelas restrições de dados clínicos complementares, abre espaço para reflexões futuras sobre a flexibilização posológica e a potencial otimização terapêutica baseada em perfis clínicos específicos, com implicações diretas para a sustentabilidade do sistema.

No segundo estudo, a tese avança para uma abordagem econômica, aplicando pela primeira vez no contexto nacional a metodologia da Fronteira da Eficiência à comparação entre imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa e miglustate. Ao associar custos de aquisição a desfechos clínicos relevantes, como incremento de hemoglobina e plaquetas, a análise possibilitou identificar tecnologias dominadas e estimar preços máximos compatíveis com os benefícios terapêuticos observados. Tal abordagem oferece uma alternativa transparente e empiricamente fundamentada às análises de custo-efetividade tradicionais, contribuindo para a precificação baseada

em valor e apoiando decisões mais racionais de incorporação e desinvestimento em tecnologias no âmbito do sistema público de saúde.

Ao integrar dimensões clínicas e econômicas em uma única tese, com metodologias bem estabelecidas e foco na realidade do Sistema Único de Saúde, este trabalho fornece subsídios diretos para a Avaliação de Tecnologias em Saúde, especialmente em contextos marcados por elevada incerteza e custos expressivos, como ocorre nas doenças raras. Os achados aqui apresentados têm potencial para informar processos regulatórios, revisões de protocolos clínicos, estratégias de negociação com a indústria farmacêutica e alocação de recursos públicos de forma mais eficiente e equitativa.

Finalmente, esta tese reafirma o papel estratégico da evidência gerada a partir de dados do mundo real no aperfeiçoamento das políticas públicas em saúde. Em um cenário global cada vez mais desafiador para o financiamento de tecnologias inovadoras, estudos como este ganham relevância ao unir rigor científico, aplicabilidade prática e compromisso com a equidade no acesso à saúde.

7 REFERÊNCIAS

ALLEN, M. J. et al. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: Increased release of interleukin-6 and interleukin-10. **QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians**, 1997.

ANGELIS, A.; LANGE, A.; KANAVOS, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. **The European Journal of Health Economics**, v. 19, n. 1, p. 123–152, jan. 2018.

ANVISA. **Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190141201974/?nomeProduto=cerezyme>>. Acesso em: 18 jan. 2024.

BARRANGER, J. A.; O'ROURKE, E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2001.

BERREBI, A.; WISHNITZER, R.; VON-DER-WALDE, U. Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. **Nouvelle Revue Francaise d'Hematologie**, 1984a.

BERREBI, A.; WISHNITZER, R.; VON-DER-WALDE, U. Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. **Nouvelle Revue Francaise D'hematologie**, v. 26, n. 3, p. 201–203, 1984b.

BERTRAM, M. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 12, p. 925–930, 1 dez. 2016.

BEUTLER, E. Modern Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease. **American Journal of Diseases of Children**, 1993.

BORIN, M. C. et al. Gaucher disease in Brazil: a comprehensive 16 year retrospective study on survival, cost, and treatment insights. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1433970, 26 set. 2024.

BRASIL. PORTARIA Nº 708, DE 25 DE OUTUBRO DE 2011. . 2011.

BRASIL. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. . 30 jul. 2013.

BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 4, DE 22 DE JUNHO DE 2017. . 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Conjunta Nº 4, de 22 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. **Brasil**, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Gaucher.** , ago. 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-doenca-de-gaucher>>. Acesso em: 20 mar. 2025

CARO, J. J. et al. The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. **Health Economics**, v. 19, n. 10, p. 1117–1127, 2010.

CASSINERIO, E.; GRAZIADEI, G.; POGGIALI, E. Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 117–124, fev. 2014.

CERAVOLO, F. et al. Combination therapy in a patient with chronic neuronopathic Gaucher disease: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, 2017a.

CERAVOLO, F. et al. Combination therapy in a patient with chronic neuronopathic Gaucher disease: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 11, p. 19, 20 jan. 2017b.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1 jan. 1987.

COX, T. M. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. **Journal of inherited metabolic disease**, 2001.

COX, T. M. et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: A phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9985, p. 2355–2362, 2015.

DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. Oxford: Oxford University Press, 2015.

EGILMAN, A. C. et al. Use of Efficiency Frontiers to Align Prices and Clinical Benefits of Biologic Therapies for Plaque Psoriasis. **JAMA Dermatology**, v. 160, n. 4, p. 409, 1 abr. 2024.

EL-BESHLAWY, A. et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 120, n. 1–2, p. 47–56, jan. 2017.

ELSTEIN, D. Assessment of individual organs: Other organs. Em: **Advances in Gaucher Disease: Basic and Clinical Perspectives**. [s.l: s.n.].

FORMENTI, L. **Governo faz compra de remédio sem registro**. Disponível em: <<https://www.estadao.com.br/brasil/governo-faz-compra-de-remedio-sem-registro-imp-/>>. Acesso em: 18 jan. 2024.

FUTERMAN, A. H.; ZIMRAN, A. (EDS.). **Gaucher Disease**. Boca Raton: CRC Press, 2006.

GOKER-ALPAN, O. et al. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: An intermediate phenotype between type 2 and type 3. **Journal of Pediatrics**, 2003.

GOKER-ALPAN, O.; IVANOVA, M. M. Neuronopathic Gaucher disease: Rare in the West, common in the East. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, p. jimd.12749, 20 maio 2024.

GRABOWSKI, G. A. Gaucher disease: Enzymology, genetics, and treatment. **Advances in Human Genetics**, 1993.

GRABOWSKI, G. A. et al. **Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: Comparative efficacy of mannose- terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources** *Annals of Internal Medicine*. [s.l.: s.n.].

GRABOWSKI, G. A. **Recent clinical progress in Gaucher disease. Current Opinion in Pediatrics**, 2005a.

GRABOWSKI, G. A. Recent clinical progress in Gaucher disease. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 17, n. 4, p. 519–524, ago. 2005b.

GRABOWSKI, G. A.; LESLIE, N.; WENSTRUP, R. Enzyme therapy for Gaucher disease: The first 5 years. **Blood Reviews**, 1998.

GUERRA JUNIOR, A. A. et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, v. 3, n. 1, p. 446, 14 nov. 2018.

HOLLAK, C. E. M. et al. **Enzyme therapy for the treatment of type 1 Gaucher disease: Clinical outcomes and dose response relationships. Expert Opinion on Pharmacotherapy**, 2009.

HOLLAK, C. E. M. et al. **Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2011.

HOROWITZ, M. et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. **Genomics**, 1989.

IRIART, J. A. B. et al. From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 10, p. 3637–3650, out. 2019.

JAFFE, D. H. et al. Population-based cohort of 500 patients with Gaucher disease in Israel. **BMJ Open**, v. 9, n. 1, p. e024251, jan. 2019.

KACHER, Y.; FUTERMAN, A. H. **Genetic diseases of sphingolipid metabolism:**

Pathological mechanisms and therapeutic options. FEBS Letters, 2006.

KANTERS, T. A. et al. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 15, n. 4, p. 557–559, 4 jul. 2015.

KOPPE, T. et al. The prognostic value of the serum ferritin in a southern Brazilian cohort of patients with Gaucher disease. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, n. 1, p. 30–34, jan. 2016.

KUTER, D. J. et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: Clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 51, n. 2, p. 116–124, ago. 2013.

LEONART, L. P. et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 57, n. 3, p. 267–282, mar. 2023.

LESSA, F. et al. Strengthening and implementing health technology assessment and the decision-making process in the Region of the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, p. 1–10, 2017.

LIU, X. et al. Quotient of Waist Circumference and Body Mass Index: A Valuable Indicator for the High-Risk Phenotype of Obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 697437, 31 maio 2021.

LOPEZ, G. et al. Clinical Evaluation of Sibling Pairs With Gaucher Disease Discordant for Parkinsonism. **Movement Disorders**, v. 35, n. 2, p. 359–365, fev. 2020.

MÉNDEZ-COBIÁN, D. A. et al. An Overview of Gaucher Disease. **Diagnostics**, v. 14, n. 24, p. 2840, 17 dez. 2024.

MICHELAKAKIS, H. et al. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in the Gaucher disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, 1996.

MISTRY, P. K. et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 120, n. 1–2, p. 8–21, 2017a.

MISTRY, P. K. et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 120, n. 1–2, p. 8–21, jan. 2017b.

MISTRY, P. K. et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 9, p. 1038–1046, set. 2020.

NALYSNYK, L. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. **Hematology**, v. 22, n. 2, p. 65–73, 7 fev. 2017.

NEUDORFER, O. et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. **QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians**, 1996.

NUNES DA SILVA, E.; TOLENTINO SILVA, M.; GOMES PEREIRA, M. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016.

O GLOBO. **Ministério da Saúde alerta para risco de desabastecimento do medicamento Imiglucerase.** Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/politica/ministerio-da-saude-alerta-para-risco-de-desabastecimento-do-medicamento-imiglucerase-3036432>>. Acesso em: 18 jan. 2024.

PASTORES, G. M. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. **Seminars in Hematology**, v. 41, p. 4–14, out. 2004.

PICHON-RIVIERE, A. et al. **Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación.** [s.l.] Inter-American Development Bank, jul. 2021. Disponível em: <<https://publications.iadb.org/es/node/30919>>. Acesso em: 19 mar. 2025.

QUAN, H. et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-

10 Administrative Data. **Medical Care**, v. 43, n. 11, p. 1130, nov. 2005.

QUEIROZ, S. R. R. DE et al. **Tecnologias e preços no mercado de medicamentos**. Rio de Janeiro, RJ: Ipea, 2024.

ROZENBERG, R. et al. High frequency of mutation G377S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 2006.

SANDMANN, F. G. et al. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 18, n. 5, p. 475–486, 3 set. 2018.

SANDMANN, F.; GERBER-GROTE, A.; LHACHIMI, S. Factors that led to the implementation of the efficiency frontier approach in health economic evaluation in Germany: Do not avoid the elephant in the room. Comment on Klingler et al. (Health Policy 109 (2013) 270–280). **Health Policy**, v. 112, n. 3, p. 297–298, out. 2013.

SCHLANDER, M. et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 3, n. 4, p. 399–422, jul. 2014.

SCHOENFELD, D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. **Biometrika**, v. 69, n. 1, p. 239–241, 1 abr. 1982.

SHEMESH, E. et al. **Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease**. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2015.

SIDRANSKY, E. Gaucher disease: Complexity in a “simple” disorder. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 83, n. 1–2, p. 6–15, 2004.

SIDRANSKY, E.; SHERER, D. M.; GINNS, E. I. Gaucher disease in the neonate: A distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. **Pediatric Research**, 1992a.

SIDRANSKY, E.; SHERER, D. M.; GINNS, E. I. Gaucher disease in the neonate: a

distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. **Pediatric Research**, v. 32, n. 4, p. 494–498, out. 1992b.

SIMOENS, S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 1, p. 42, 2011.

SOAREZ, P. C. D.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 4, 2017.

SOBREIRA, E. et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world. **Molecular Genetics and Metabolism**, 2007.

SOBREIRA, E. A. P.; BRUNIERA, P. Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 3, 2008.

SOUZA, A. M. D. et al. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 3, p. 495–508, set. 2019.

STIRNEMANN, J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 2, p. 441, 17 fev. 2017.

THE WORLD BANK. **World Bank Open Data**. Disponível em: <<https://data.worldbank.org>>. Acesso em: 17 jan. 2024.

TUKAN, I. et al. Achievement of therapeutic goals with low-dose imiglucerase in Gaucher disease: a single-center experience. **Advances in Hematology**, v. 2013, p. 151506, 2013.

VAN ROSSUM, A.; HOLSOPPLE, M. **Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options**. **Hospital Pharmacy**, 2016a.

VAN ROSSUM, A.; HOLSOPPLE, M. Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. **Hospital Pharmacy**, v. 51, n. 7, p. 553–563, jul. 2016b.

WAGNER, V. F. et al. Attitudes of Individuals with Gaucher Disease toward Substrate Reduction Therapies. **Journal of Genetic Counseling**, 2018a.

WAGNER, V. F. et al. Attitudes of Individuals with Gaucher Disease toward Substrate Reduction Therapies. **Journal of Genetic Counseling**, v. 27, n. 1, p. 169–176, 2018b.

WEINREB, N. J.; LEE, R. E. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher disease who were never treated with enzyme replacement therapy. **Critical Reviews in Oncogenesis**, 2013a.

WEINREB, N. J.; LEE, R. E. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher Disease who were never treated with enzyme replacement therapy. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 18, n. 3, p. 177–195, 2013b.

WILSON, E. C. F.; YIU, Z. Z. N. Matching Drug Prices to Their Clinical Benefit—The Final Frontier? **JAMA Dermatology**, v. 160, n. 4, p. 387, 1 abr. 2024.

APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO



OPEN ACCESS

EDITED BY
Roberta Joppi,
Local Health Unit of Verona, Italy

REVIEWED BY
Karel Allegaert,
KU Leuven, Belgium
Neal Weinreb,
University of Miami, United States

*CORRESPONDENCE
Marcus Carvalho Borin,
✉ marcusborin@gmail.com

RECEIVED 17 May 2024
ACCEPTED 16 September 2024
PUBLISHED 26 September 2024

CITATION
Borin MC, Alvares-Teodoro J, Acurcio FA,
Guerra AA Jr (2024) Gaucher disease in Brazil: a
comprehensive 16 year retrospective study on
survival, cost, and treatment insights.
Front. Pharmacol. 15:1433970.
doi: 10.3389/fphar.2024.1433970

COPYRIGHT
© 2024 Borin, Alvares-Teodoro, Acurcio and
Guerra. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Gaucher disease in Brazil: a comprehensive 16 year retrospective study on survival, cost, and treatment insights

Marcus Carvalho Borin^{1,2*}, Juliana Alvares-Teodoro^{1,2},
Francisco Assis Acurcio^{1,2} and Augusto Afonso Guerra Jr^{1,2}

¹Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²SUS Collaborating Center for Technology Assessment and Excellence in Health, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Background: Gaucher's disease (GD), a lysosomal storage disorder, poses significant treatment challenges. This 23-year study assesses survival rates and treatment efficacy in Brazilian GD patients, integrating data from a 16-year cohort (2000–2015) and the TABNET/DATASUS medicines distribution data (1999–2022).

Objective: To investigate the survival of GD patients in Brazil, identifying key risk factors and evaluating the impact of treatments funded by the Brazilian National Health System (SUS).

Methodology: A 16-year retrospective cohort study was conducted using the National Database of SUS. Patients diagnosed with GD and treated with Enzyme Replacement Therapy (ERT) or Substrate Synthesis Inhibition (SSI) from 2000 to 2015 were included. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model. The data from TABNET/DATASUS system from 1999 to 2022 was used to assess the trend in drug distribution beyond the main cohort.

Results: The study included 1,234 patients. Survival rates at 5 and 10 years were 93.2% and 88.5%, respectively, with age and comorbidities like diabetes, cardiovascular diseases, and Parkinson's disease significantly affecting survival. Patients who received doses lower than DDD ($n = 880$) demonstrated a survival probability of 91.8%. In contrast, those with doses equal to the DDD ($n = 15$) showed a 100% survival probability, as no events were observed in this group. The greater than DDD group ($n = 339$) exhibited a survival probability of 81%. A log-rank test indicated a borderline statistical significance ($p = 0.058$) in the survival distributions among the different DDD adherence, with the lower dose group showing a favorable trend.

Conclusion: This study provides insights into the survival rates and associated risk factors for GD patients in Brazil, contributing to the global understanding of GD and its management. While we acknowledge the inherent limitations of relying largely on electronic medical records and categorical codes, our findings underscore the need for early diagnosis, timely initiation of treatment, effective management of comorbidities, and personalized dosing strategies to

improve patient outcomes. Future studies should aim to incorporate clinical verification of electronic data to further enhance the reliability and applicability of these findings.

KEYWORDS

gaucher disease (GD), real-world data (RWD), enzyme replacement therapy, substrate synthesis inhibitor, survival analysis, cohort study, record linkage, Brazil

1 Introduction

Gaucher's disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. This deficiency leads to the accumulation of its primary substrate, glucocerebroside, in the lysosomes of macrophages, especially in the spleen, liver, and bone marrow. In severe cases, it can affect the lungs, kidneys, and central nervous system (Cox et al., 2015; Grabowski, 2005; Grabowski et al., 1995).

GD is pan-ethnic, but with a high incidence in the Ashkenazi Jewish population, reaching 1:855 live births, compared to just 1:57,000 in the general population. In the USA, the estimated incidence in descendants of Jews is 1:400–1,000 newborns, while in the general population, it is only 1:40,000–60,000. Some studies estimate an incidence in the general population of 1:75,000 newborns (Futerman and Zimran, 2006; Grabowski, 2005; Sobreira and Bruniera, 2008).

The disease manifests in three main types, distinguished primarily by the presence and severity of neurological involvement. Type I GD, the most common and non-neuronopathic form, varies greatly in symptoms and severity, often presenting in adulthood. Type II, the rarest acute neuronopathic form, is marked by severe neurological changes and is often fatal in early childhood. Type III GD, a subacute neuronopathic form, combines features of the first two types and presents with gradually progressive neurological dysfunction (Berrebi, Wishnitzer, and Von-der-Walde, 1984; Sidransky, Sherer, and Ginns, 1992).

Historically, treatment for GD was limited to palliative care, with splenectomy being a common intervention. However, advancements have led to two main treatment modalities: Enzyme Replacement Therapy (ERT) and Substrate Synthesis Inhibition (SSI) (Cassinero, Graziadei, and Poggiali, 2014).

ERT involves intravenous administration of a recombinant form of the glucocerebrosidase (GCe) enzyme, with dosage varying according to each patient's clinical manifestations. Typically, infusions occur biweekly and require supervision by a trained healthcare professional. The goal of ERT is to replenish deficient GCe in GD patients, reducing glucocerebroside (GC) substrate accumulation and improving symptoms. ERT began with the use of human placenta-purified GCe enzyme, Alglucerase, later replaced by the recombinant form (imiglucerase). ERT forms approved by the Food and Drugs Administration (FDA) and National Health Surveillance Agency (Anvisa) in Brazil and commercially available for GD treatment are: imiglucerase, alfavetglucerase, and alfataligucerase. In addition to the three enzyme replacement therapies (ERTs) approved in the US, generic imiglucerase has been used in some countries, though its clinical efficacy and safety have not been studied as extensively. The differences

among these forms lie in their production methods and compositions. However, ERT has disadvantages, including high cost (up to \$300,000 per patient per year), inability of the enzyme to cross the blood-brain barrier (more effective for GD type I), biweekly intravenous administration, non-uniform efficacy and enzyme distribution across different tissues, and increased production of antibodies against the recombinant enzyme. ERT has been highly effective in reversing visceral, hematological, and bone manifestations, showing a 50%–60% reduction in spleen volume and a 30%–40% reduction in liver size within two to 5 years of treatment, as well as a doubling of platelet count within 5 years of ERT (Mistry et al., 2017).

SSI acts directly on the accumulated substrate and consists of small compounds that inhibit GC substrate synthesis, diffusing rapidly into various tissues, including bones and the CNS. Instead of replenishing the deficient enzyme, this approach inhibits GC accumulation inside lysosomes by inhibiting glycosylceramide synthase, responsible for GC synthesis. FDA and Anvisa-approved inhibitors commercially available for GD treatment are miglustat and eliglustat. It is important to differentiate between miglustat and eliglustat. Eliglustat, approved in Brazil after our data collection period, has been shown to be effective as a first-line treatment for Gaucher disease type 1, with a different side effect profile compared to miglustat. The medication is administered orally daily. This approach's advantage is the use of a small orally administered molecule that does not trigger an immune response and can cross the blood-brain barrier, potentially benefiting patients with neuronopathic forms of the disease. However, it is still unclear whether SSI impacts the prevention or reversal of neurological manifestations in patients. SSI has proven effective for visceral disease, similar to ERT, but hematological responses are slower and less effective compared to ERT. SSI's side effects are more pronounced than ERT's and may include diarrhea, tremors, paresthesia, headaches, arthralgia, weight loss, among others (Ceravolo et al., 2017; Mistry et al., 2017; Van Rossum and Holsopple, 2016; Wagner et al., 2018).

According to data from the Brazilian Ministry of Health, about 670 patients with GD are undergoing treatment in Brazil, with approximately 96% using ERT and 4% using SSI (Brasil, 2017). The ordinance no. 1,554 of 30 June 2013, regulating the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF), states that drug treatment should follow the lines of care defined in Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT), ensuring comprehensive care for patients, involving all evolutionary phases of the disease (Brasil, 2013). The Joint Ordinance No. 4 of 22 June 2017, establishes the current version of the PCDT for GD (Brasil, 2017).

GD presents high heterogeneity, thus analyzing the survival of these patients undergoing treatment in Brazil, understanding the

main risk factors associated with survival, the profile of medication dispensation in the Brazilian National Health System (SUS), and the costs of those medications dispensed for GD treatment is extremely important to improve the management of these patients.

2 Methodology

2.1 Study design and population

The National Database from SUS in Brazil was used, developed through deterministic-probabilistic linkage technique using the databases of the Subsystem for Authorization of High-Cost/Complexity Procedures (APAC) from the Ambulatory Information System of SUS (SIA/SUS), which contains data on national outpatient care production, Hospital Admission Authorization (AIH) from the Hospital Information System of SUS (SIH/SUS), with data on national hospital care production, and Death Certificates (DO) from the Mortality Information System (SIM) with population-based mortality information. The methodological details of creating the National Database of SUS, using deterministic-probabilistic linkage, were described by Guerra and colleagues (2018) (Junior et al., 2018).

The study design is an open, non-concurrent cohort of all patients who were diagnosed according to ICD-10 as - E75.2 Other sphingolipidoses - Gaucher's disease and who received ERT treatments imiglucerase, alfavetglucerase, taliglucerase Alfa, and SSI miglustat, during the period from 2000 to 2015 in Brazil. The cohort entry date corresponded to the date of the first record of ERT or SSI dispensation. The entry period was from January 2000 to October 2015, and patients were followed from January 2000 to December 2015, totaling 16 years. Patients with a follow-up time of less than 3 months were excluded. Patients were censored if they abandoned or interrupted treatment for more than 3 months or at the end of the follow-up (right censorship).

To broaden the scope of our study, we incorporated data from TABNET system, managed by Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS), which archives comprehensive medication distribution records. This extension allowed us to analyze the full spectrum of Gaucher disease medications dispensed across Brazil from 1999 to 2022. By leveraging TABNET, our objective was to scrutinize the volume of distributed medications, thereby gaining insights into treatment patterns that extend well beyond the initial cohort's timeframe. This approach not only enriched our understanding of medication trends but also provided a quantitative baseline for future evaluations of pharmaceutical logistics and healthcare strategies for Gaucher disease nationwide.

2.2 Variables and statistical analysis

The primary event of interest for survival analysis was death. All patients were followed from the initial date until death or until December 2015 (right censoring), with loss of follow-up defined as informative censoring.

Baseline characteristics were described in a descriptive analysis of all variables based on the data recorded on the initial date.

Explanatory variables included the sociodemographic characteristics of patients at the begin of the study. Weight and height information at baseline was used to calculate the body mass index (BMI) according to WHO parameters. Other variables included the Defined Daily Dose (DDD), medications, comorbidities, and region of residence (Liu et al., 2021).

Comorbidity scores were calculated based on the Charlson Comorbidity Index (CCI), considered a measure of patient severity, using medical service records in the database from the 3 years preceding the index date. Higher CCI indicates greater patient severity; low severity corresponds to a CCI between 0 and 1, and high severity to a CCI ≥ 2 . The overall frailty of the patient (frailty index) was calculated as the number of days of hospitalization for any cause during the 2 years preceding the index date (Charlson et al., 1987; Quan et al., 2005).

Survival was assessed using the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was used to compare the baseline characteristics and therapeutic regimens of patients. Factors influencing survival rates were initially evaluated by univariate analysis. Clinically relevant variables previously demonstrated in the literature and those with a p -value of <0.20 in univariate analysis were included in the multivariate Cox proportional hazards model. Adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated in the multivariate model, and its suitability was assessed by residual analysis. Schoenfeld residuals were used to verify the proportional hazards assumption (SCHOENFELD, 1982).

The cost analysis approach centered on direct medical expenses from the Brazilian Ministry of Health's records, considering only the SIA/SUS and SIH/SUS systems for average annual and overall expenditures per patient. This encompassed the costs for medications, outpatient, and hospital services annually. To ascertain the mean yearly expense per patient, we aggregated these individual costs and then calculated the central tendency for various categories such as gender, age, region, self-declared skin color, and specific GD medications. Additionally, we compiled data on prevalent comorbidities and complications to provide a comprehensive financial overview. The monetary values were adjusted according to the purchasing power parity index (PPP) of The World Bank (2024).

Statistical analysis was performed using R version 4.2.2 of the R Foundation for Statistical Computing.

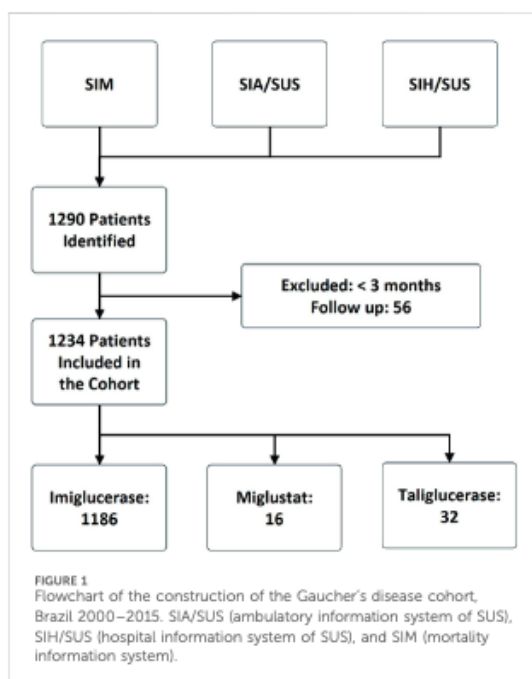
2.3 Ethical considerations

The research was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (Opinion No. 16334413.9.0000.5149), ensuring that all patient data remained anonymous.

3 Results

3.1 Sample characteristics

From January 2000 to December 2015, 1186 (96%) patients used imiglucerase, 16 (1.3%) used miglustat, and 32 (2.6%) used taliglucerase Alfa (Figure 1). The median age of patients in the



cohort was 22 years, with a median age of 21 years in the imiglucerase group, 40 years in the miglustat group, and 22 years in the taliglucerase alfa group. The majority of patients were from the Southeast region (57%), followed by the Northeast region (19%). From 2000 to 2007, patients entered the cohort receiving only imiglucerase. From 2008 to 2011, entries for taliglucerase alfa were recorded, while entries for miglustat were only recorded from 2012 to 2015. The characteristics of the study population are summarized in Table 1.

3.2 Survival analysis

The patients exhibited survival rates of 98.8%, 95.9%, 92.3%, and 89.4% at one, five, ten, and 15 years respectively. A total of 64 deaths occurred in the cohort (5.2%), with 62 in the imiglucerase group and 2 in the taliglucerase alfa group. No deaths were identified in the miglustat group. Figure 2 displays the survival curve for the entire cohort, as well as the survival curve comparing the therapies received. Figures 3, 4 show the survival curves according to patient characteristics. Patients aged 56–65 years, with thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly, who underwent splenectomy, and those diagnosed with Parkinson's Disease have significantly lower survival than the rest of the cohort.

We observed variations in survival probabilities based on the adherence to the DDD of imiglucerase. Notably, patients who were administered doses below the recommended DDD, comprising the largest subgroup ($n = 880$), demonstrated a survival probability of 91.8%. Contrastingly, the group adhering precisely to the DDD ($n = 15$), although showing a 100% survival probability, represents a

significantly smaller sample size, necessitating cautious interpretation of this perfect survival rate. Patients receiving above the recommended DDD ($n = 339$) showed a survival probability of 81%. The statistical analysis, including a log-rank test, indicated borderline significance ($p = 0.058$), with the lower dose cohort displaying a trend towards better survival outcomes.

3.3 Univariate analysis

The univariate analysis detailed in Table 2 indicates that age was a significant factor for survival in patients with Gaucher's disease. Patients aged 0–11 years (HR 0.10 [95% CI: 0.04–0.23]), 12–17 years (HR 0.06 [95% CI: 0.02–0.19]), 18–25 years (HR 0.05 [95% CI: 0.02–0.18]), and 26–35 years (HR 0.07 [95% CI: 0.03–0.21]) had a lower risk of death compared to the reference group of patients over 65 years. Regarding sex, there was no significant difference in survival rates between male and female patients. Additionally, the patients' region of residence at the start of the study was not a significant factor for survival. However, the presence of comorbidities such as diabetes (HR 26.4 [95% CI: 10.4–66.9]), cardiovascular disease (HR 6.12 [95% CI: 1.91–19.7]), Parkinson's disease (HR 13.5 [95% CI: 5.81–31.3]), splenectomy (HR 5.06 [95% CI: 1.59–16.1]), hepatomegaly (HR 4.42 [95% CI: 2.01–9.70]), infections (HR 5.64 [95% CI: 2.42–13.1]), and cancer (HR 15.4 [95% CI: 6.15–38.7]) were all associated with an increased risk of death.

3.4 Multivariate analysis

Considering the statistical significance level used in the univariate analysis ($p < 0.20$) and relevant epidemiological clinical data, multivariate analyses were performed (Table 3). Regarding medications, the use of miglustat did not have a significant effect on survival compared to imiglucerase, while taliglucerase alfa had an HR of 1.65 (95% CI 0.35, 7.83), although not statistically significant. Among the comorbidities studied, Parkinson's disease presented the highest risk (HR 12.2 [95% CI: 4.85, 30.6]), followed by hepatomegaly (HR 5.67 [95% CI: 2.15, 15.0]) and thrombocytopenia (HR 5.92 [95% CI: 1.77, 19.8]). In contrast, splenomegaly had a protective effect (HR 0.17 [95% CI: 0.03, 0.90]), indicating a lower risk of death. The correction for false discovery rate (FDR) in multivariate analysis was performed, and some associations remained statistically significant, such as Parkinson's disease, splenectomy, hepatomegaly, and thrombocytopenia. The Schoenfeld residual analysis demonstrated that the multivariate model had good fit, with an average close to zero and without violation of the homoscedasticity assumption.

3.5 Cost analysis

Tables 4 detail the overall medical care annual spending, revealing significant expenditures on imiglucerase, miglustat, and taliglucerase alfa. The data encapsulates a comprehensive financial overview, considering factors such as patient demographics, weight

TABLE 1 Baseline characteristics of patients included in the cohort.

Characteristic		Imigucerase, N = 1,186	Miglustat, N = 16	Taligucerase alfa, N = 32	Full cohort, N = 1234
Sex	Female	703 (59%)	14 (88%)	18 (56%)	735 (60%)
	Male	483 (41%)	2 (12%)	14 (44%)	499 (40%)
Age at baseline		21 (11, 37)	40 (28, 43)	36 (23, 57)	22 (11, 38)
Age range at baseline	>65 years	25 (2.1%)	1 (6.2%)	1 (3.1%)	27 (2.1%)
	0–11 years	331 (28%)	0 (0%)	2 (6.2%)	333 (27%)
	12–17 years	182 (15%)	0 (0%)	5 (16%)	187 (15%)
	18–25 years	166 (14%)	2 (12%)	2 (6.2%)	170 (14%)
	26–35 years	185 (16%)	3 (19%)	6 (19%)	194 (16%)
	36–45 years	132 (11%)	9 (56%)	4 (12%)	145 (12%)
	46–55 years	121 (10%)	1 (6.2%)	4 (12%)	126 (10%)
	56–65 years	44 (3.7%)	0 (0%)	8 (25%)	52 (4.1%)
Self-declared skin color	Yellow (Asian)	69 (5.8%)	3 (19%)	4 (12%)	76 (6.2%)
	White	119 (10%)	0 (0%)	2 (6.2%)	121 (9.8%)
	Unknown	932 (79%)	13 (81%)	23 (72%)	968 (78%)
	Brown	47 (4.0%)	0 (0%)	2 (6.2%)	49 (4.0%)
	Black	19 (1.6%)	0 (0%)	1 (3.1%)	20 (1.6%)
Residence region at baseline	Midwest	69 (5.8%)	3 (19%)	4 (12%)	76 (6.2%)
	Northeast	234 (20%)	1 (6.2%)	2 (6.2%)	237 (19%)
	North	57 (4.8%)	4 (25%)	0 (0%)	61 (4.9%)
	Southeast	672 (57%)	4 (25%)	25 (78%)	701 (57%)
	South	154 (13%)	4 (25%)	1 (3.1%)	159 (13%)
Cohort entry period	2000 a 2003	431 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	431 (35%)
	2004 a 2007	250 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	250 (20%)
	2008 a 2011	351 (30%)	0 (0%)	27 (84%)	378 (31%)
	2012 a 2015	154 (13%)	16 (100%)	5 (16%)	175 (14%)
Body mass index at baseline	Normal weight	47 (4.0%)	0 (0%)	3 (9.4%)	50 (4.1%)
	Obesity	236 (20%)	12 (75%)	24 (75%)	272 (22%)
	Overweight	36 (3.0%)	3 (19%)	3 (9.4%)	42 (3.4%)
	Severely underweight	28 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	28 (2.3%)
	Underweight	16 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (1.3%)
	Unknown	823 (69%)	1 (6.2%)	2 (6.2%)	826 (67%)
Dose	Equal to DDD	15 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (1.2%)
	Higher than DDD	325 (27%)	14 (88%)	0 (0%)	339 (27%)
	Lower than DDD	846 (71%)	2 (12%)	32 (100%)	880 (71%)
Comorbidities	Diabetes	7 (0.6%)	0 (0%)	1 (3.1%)	8 (0.6%)
	Cardiovascular Disease	15 (1.3%)	0 (0%)	2 (6.2%)	17 (1.4%)
	Parkinson Disease	10 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (0.8%)
	Cancer	10 (0.8%)	0 (0%)	2 (6.2%)	12 (1.0%)

(Continued on following page)

TABLE 1 (Continued) Baseline characteristics of patients included in the cohort.

Characteristic		Imiglucerase, N = 1,186	Miglustat, N = 16	Taligucerase alfa, N = 32	Full cohort, N = 1234
Complications	Splenectomy	14 (1.2%)	0 (0%)	1 (3.1%)	15 (1.2%)
	Splenomegaly	35 (3.0%)	0 (0%)	3 (9.4%)	38 (3.1%)
	Hepatomegaly	30 (2.5%)	0 (0%)	1 (3.1%)	31 (2.5%)
	Anemia	1,053 (89%)	16 (100%)	32 (100%)	1,101 (89%)
	Thrombocytopenia	10 (0.8%)	1 (6.2%)	0 (0%)	11 (0.9%)
	Bone and Muscle Events	109 (9.2%)	3 (19%)	4 (12%)	116 (9.4%)
	Infections	27 (2.3%)	0 (0%)	4 (12%)	31 (2.5%)
Frailty index	10 (4, 21)	15 (15, 15)	18 (4, 40)	10 (4, 22)	
Event Type	Censoring	1,124 (95%)	16 (100%)	30 (94%)	1,170 (95%)
	Death	62 (5.2%)	0 (0%)	2 (6.2%)	64 (5.2%)

categories, and regional distribution of expenses. Notably, imiglucerase represented the most substantial portion of the total cost, reflecting its predominance in GD management. The introduction of alternative treatments like miglustat and taligucerase alfa also contributed to overall expenses, albeit to a lesser extent.

3.6 Drug distribution analysis

The results from the TABNET system data, depicted in Figure 5 indicate that the distribution of imiglucerase 200 U, quantified in units delivered to patients, escalated until 2008 before experiencing a gradual decline. Concurrently, the dispensation of miglustat 100 mg showed relative consistency throughout the observed years. The alfatigucerase 200 U, while introduced later within the study period, demonstrated a steady uptake. This graphical representation of medication distribution provides a clear visualization of the longitudinal dispensation patterns for Gaucher disease treatments in Brazil.

4 Discussion

This study provides a comprehensive analysis of Gaucher disease (GD) in Brazil, focusing on survival rates, treatment patterns, and associated costs over a 16-year period. By leveraging data from multiple national health databases, we offer valuable insights into the management of GD within the Brazilian Unified Health System (SUS), one of the world's largest public healthcare systems. Our findings contribute to the growing body of knowledge on GD, particularly from a non-Western perspective, and highlight the unique challenges and successes in treating this rare disease in Brazil.

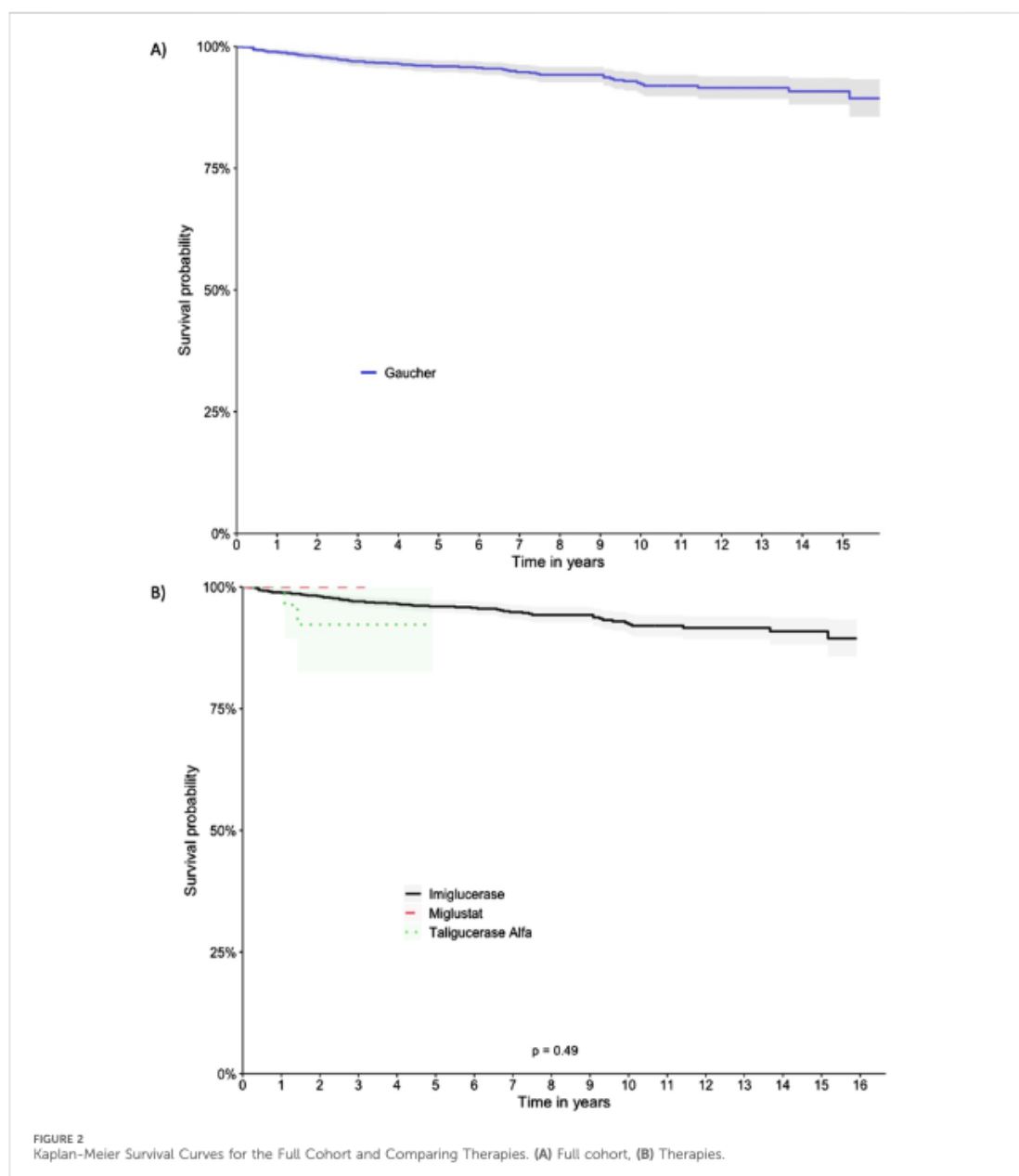
The apparent discrepancy between the number of treated patients cited in previous studies and the cohort size in our study can be explained by the broader inclusion criteria used in our analysis. While previous reports, such as those published in 2017,

focused on the number of patients actively undergoing treatment at a specific point in time, our study includes all patients identified with Gaucher disease in the Brazilian Unified Health System (SUS) databases from 2000 to 2015. This comprehensive approach allowed us to capture a wider spectrum of the Gaucher disease population, including those who may have been diagnosed but were not actively receiving treatment at the time of the cited studies. Furthermore, our cohort reflects the entire study period, which provides a more robust understanding of the disease's prevalence and treatment patterns in Brazil over 16 years. This difference in study design underscores the importance of considering both cross-sectional and longitudinal data when evaluating patient populations in rare diseases like Gaucher disease (Mistry et al., 2017).

The findings from the cost analysis highlight the significant financial investment by the Brazilian Ministry of Health in managing Gaucher's disease. The data emphasizes the economic impact of chronic disease management and the importance of cost-effective therapeutic strategies. These insights are vital for policy-making and allocation of resources, ensuring sustainable patient care within the public health system.

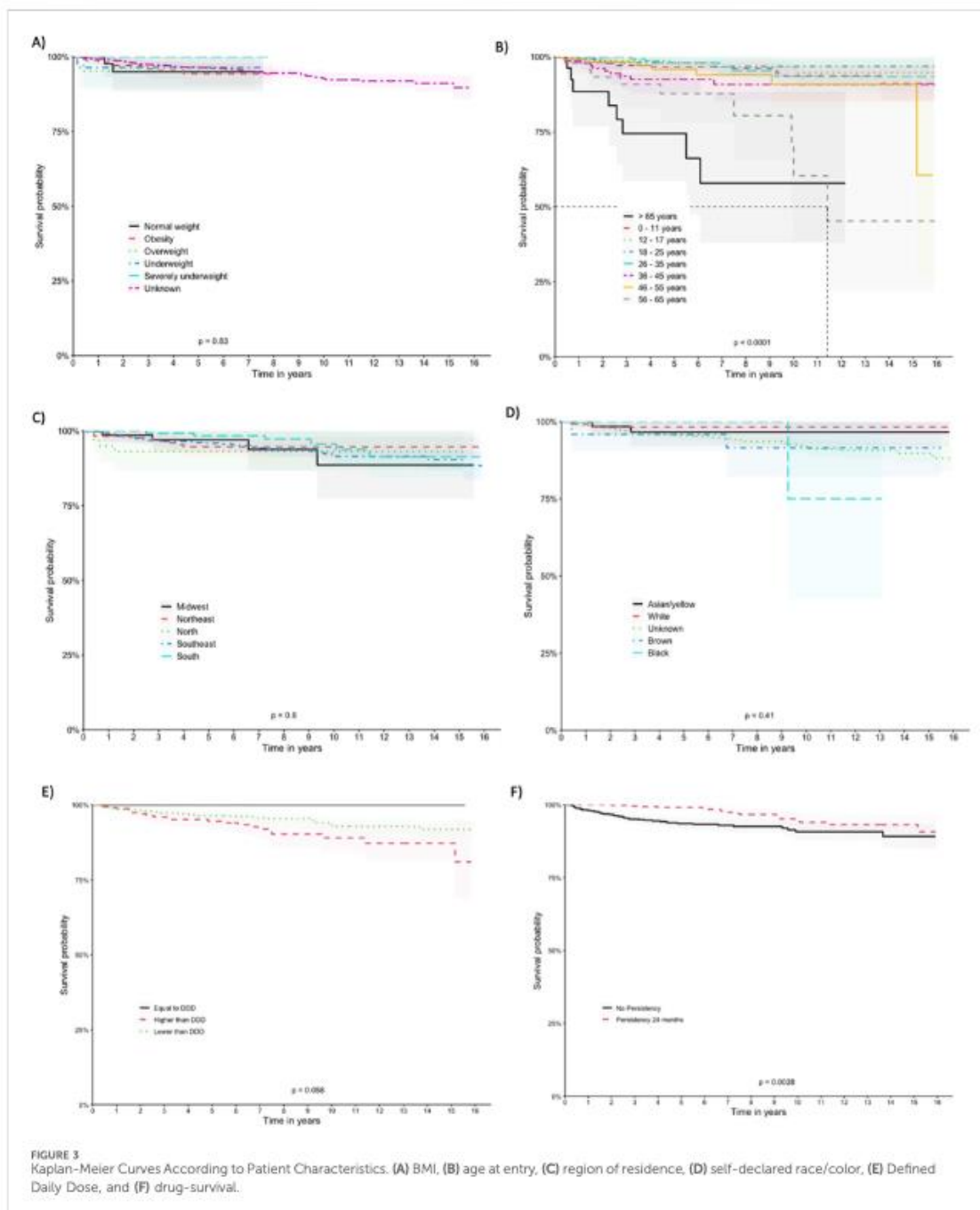
The survival analysis results align with other studies assessing imiglucerase's effectiveness in Gaucher's disease patients. Weirneb and Lee (2013) reported that long-term imiglucerase use was associated with significant pain score reduction, quality of life improvements, increased body weight, and better hematological parameters. However, patient survival was not an outcome evaluated in their study. It's crucial to note that Gaucher's disease is rare and complex, with varied clinical manifestations, which may complicate comparisons across different studies.

Consistent with previous reports of clinical improvements, such as those detailed by Tukan et al. (2013), our data suggest that these benefits may extend to patient survival, particularly when considering dosage adherence. Although the perfect survival rate within the DDD group is encouraging, the small sample size limits the generalizability of this finding. In contrast, the lower dose group's favorable survival trend, with its substantially larger patient population, suggests that reduced imiglucerase dosing could be associated with improved survival outcomes. These



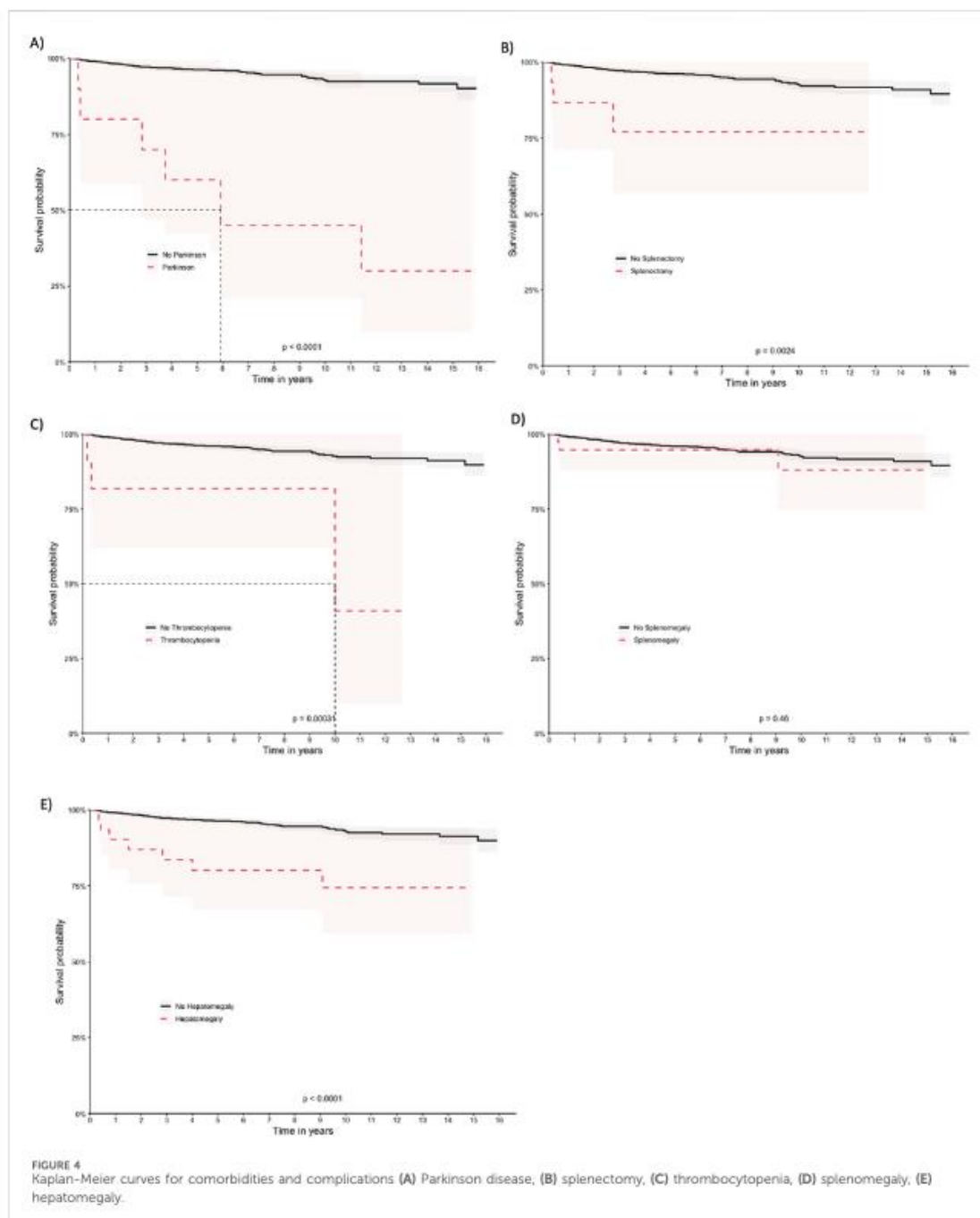
observations advocate for personalized dosing strategies that account for individual patient needs and responses to treatment, aligning with the single-center experience reported by [Tukan et al. \(2013\)](#) which highlighted the achievement of therapeutic goals with low-dose imiglucerase. It is imperative to conduct further research with a larger sample size for each dosing category to elucidate the optimal imiglucerase dosing strategy for enhancing survival in Gaucher disease while minimizing potential adverse effects.

Miglustat therapy has also been evaluated in patients with Gaucher's disease. [Kuter et al. \(2013\)](#) found that miglustat was associated with a significant reduction in splenomegaly, an increase in platelet count, and a decrease in the number of blood transfusions required. Furthermore, miglustat treatment was well tolerated by patients, with no serious adverse reactions observed. However, this retrospective study did not assess patient survival rates ([Kuter et al., 2013](#)).



An important aspect of our study is the analysis of treatment trends over time, particularly the introduction of newer therapies. Eliglustat, a substrate reduction therapy, was registered in Brazil during our study period but was not prescribed within the SUS up to 2022. The lack of eliglustat use in the public healthcare system reflects broader challenges

in integrating new treatments into public health formularies, especially in countries with resource constraints. This finding underscores the need for ongoing policy discussions and strategic planning to ensure that patients with rare diseases like GD have access to the most effective and up-to-date treatments available (Iriart et al., 2019).



Regarding the clinical characteristics of patients, the survival analysis revealed that patients with thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly, those who underwent splenectomy, and those diagnosed with Parkinson's disease had significantly lower survival rates than the rest of the cohort. These findings are

consistent with the results reported by El-Beshlawy et al. (2017) in children with Gaucher type 3 disease treated with imiglucerase. This study showed that imiglucerase treatment was associated with a significant improvement in hematological parameters, a reduction in splenomegaly and hepatomegaly, as well as a significant

TABLE 2 Univariate analysis.

Characteristic		HR ^a	95% CI ^a	p-value
Sex	Female	1.00	—	
	Male	1.38	0.84, 2.25	0.2
Age range at baseline	>65 years	1.00	—	
	0–11 years	0.10	0.04, 0.23	<0.001
	12–17 years	0.06	0.02, 0.19	<0.001
	18–25 years	0.05	0.02, 0.18	<0.001
	26–35 years	0.07	0.03, 0.21	<0.001
	36–45 years	0.19	0.08, 0.49	<0.001
	46–55 years	0.15	0.05, 0.42	<0.001
	56–65 years	0.51	0.20, 1.33	0.2
Self-declared skin color	Yellow (asian)	1.00	—	—
	White	0.54	0.08, 3.86	0.5
	Unknown	1.85	0.45, 7.58	0.4
	Brown	2.03	0.34, 12.2	0.4
	Black	1.91	0.17, 21.1	0.6
Residence region at baseline	Midwest	1.00	—	
	Northeast	0.94	0.29, 2.99	>0.9
	North	1.28	0.32, 5.13	0.7
	Southeast	0.98	0.35, 2.75	>0.9
	South	0.61	0.17, 2.15	0.4
Cohort entry period	2000 a 2003	1.00	—	
	2004 a 2007	1.79	0.96, 3.33	0.067
	2008 a 2011	1.10	0.53, 2.31	0.8
	2012 a 2015	3.39	1.40, 8.18	0.007
Body mass index at baseline	Normal weight	1.00	—	
	Obesity	1.02	0.23, 4.61	>0.9
	Overweight	1.14	0.16, 8.08	0.9
	Severely underweight	0.84	0.08, 9.25	0.9
	Underweight	0.00	0.00, Inf	>0.9
	Unknown	0.70	0.17, 2.92	0.6
Dose	Equal to DDD	1.00	—	
	Higher than DDD	13,856,501	0.00, Inf	>0.9
	Lower than DDD	7,976,042	0.00, Inf	>0.9
Presence of Comorbidities	Diabetes	26.4	10.4, 66.9	<0.001
	Cardiovascular Disease	6.12	1.91, 19.7	0.002
	Parkinson Disease	13.5	5.81, 31.3	<0.001
	Cancer	15.4	6.15, 38.7	<0.001
Presence of Complications	Splenectomy	5.06	1.59, 16.1	0.006

(Continued on following page)

TABLE 2 (Continued) Univariate analysis.

Characteristic	HR ^a	95% CI ^a	p-value	
	Splenomegaly	1.55	0.49, 4.94	0.5
	Hepatomegaly	4.42	2.01, 9.70	<0.001
	Anemia	1.68	0.75, 3.76	0.2
	Thrombocytopenia	6.42	2.01, 20.5	0.002
	Bone and Muscle Events	1.45	0.74, 2.85	0.3
	Infections	5.64	2.42, 13.1	<0.001
	Frailty index			
Charlson Comorbidity Index	1.10	1.06, 1.14	<0.001	
Medicine	Imiglucerase	1.00	—	
	Miglustat	0.00	0.00, Inf	>0.9
	Taligucerase Alfa	2.12	0.51, 8.77	0.3

^aHR, hazard ratio; CI, confidence interval.
Bold values indicate statistical significance.

TABLE 3 Multivariate analysis.

Characteristic	HR ^a	95% CI ^a	p-value	q-value ^b	
Medicine	Imiglucerase	—	—		
	Miglustat	0.00	0.00, Inf	>0.9	>0.9
	Taligucerase Alfa	1.65	0.35, 7.83	0.5	0.7
Comorbidities/Complications	Parkinson Disease	12.2	4.85, 30.6	<0.001	<0.001
	Splenectomy	7.28	1.58, 33.6	0.011	0.025
	Splenomegaly	0.17	0.03, 0.90	0.037	0.067
	Hepatomegaly	5.67	2.15, 15.0	<0.001	0.002
	Thrombocytopenia	5.92	1.77, 19.8	0.004	0.011
	Bone and Muscle Events	1.07	0.52, 2.21	0.9	>0.9

^aHR, hazard ratio; CI, confidence interval.
^bFalse discovery rate correction for multiple testing.
Bold values indicate statistical significance.

improvement in the height and weight of patients (El-Beshlawy et al., 2017).

Comparing the results obtained in this retrospective cohort with other populations, the study by Jaffe et al. (2019) describing a cohort of 500 patients with Gaucher Disease in Israel stands out. Although there are differences in the sample and methodology between the studies, the survival rate observed in the present cohort was similar to that described in the Israeli study, indicating that treatment for Gaucher Disease can be effective in different contexts and populations. However, it is important to note that the sample of this cohort mainly consisted of patients who received imiglucerase, while in Israel, taligucerase alfa is the first-line therapy. This difference may have an impact on survival outcomes and should be considered when comparing results between the studies (Jaffe et al., 2019).

Furthermore, the systematic review and meta-analysis by Leonart et al. (2023) provide a comprehensive overview of the available evidence

on treatments for Gaucher Disease. The authors highlight that while imiglucerase is the most common therapy, there is evidence that other treatments, such as taligucerase alfa and Miglustat, are also effective. The results of this study, which included patients who received these therapies, support these findings and suggest that these alternative treatments may be a viable option for patients with Gaucher Disease (Leonart et al., 2023).

The findings of this study indicate that the age at the start of treatment with imiglucerase was significantly lower in patients with more severe forms of Gaucher Disease, as evidenced by a higher proportion of patients with prior splenectomy in this group. These findings suggest that early identification of Gaucher Disease may be important in preventing or minimizing disease progression and the occurrence of complications. The development of sensitive and specific biomarkers, such as glucosylsphingosine, may help improve the early identification and monitoring of patients with Gaucher Disease.

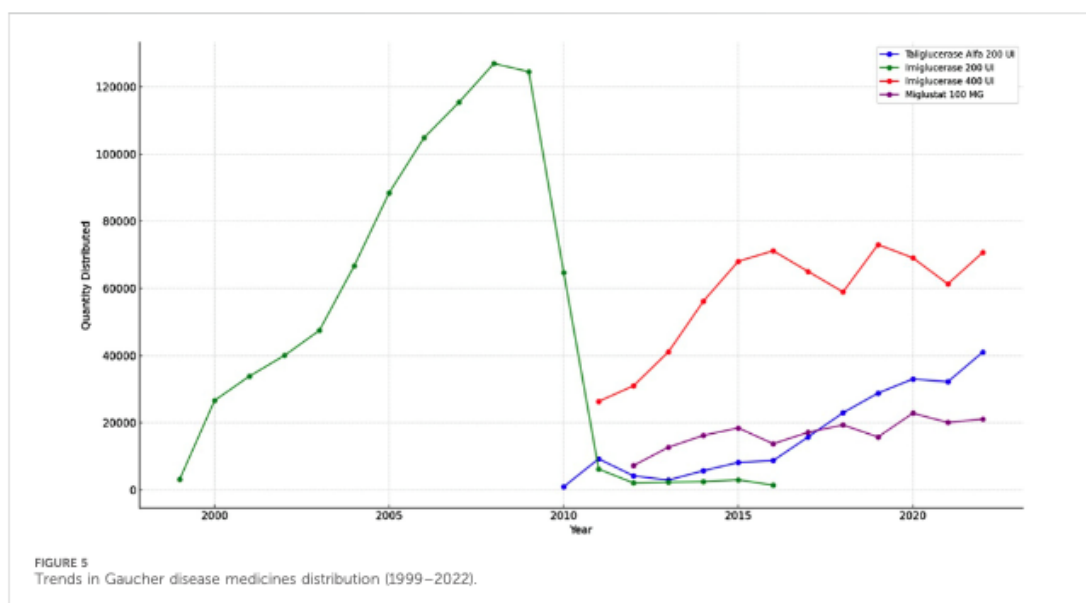
TABLE 4 Mean annual overall medical care costs in USD PPP (SIA/SIH) by Baseline Characteristics of Patients Included in the 2000–2015 Cohort.

Characteristic		Imiglucerase (USD PPP)	Miglustat (USD PPP)	Taligucerase alfa (USD PPP)	Full cohort (USD PPP)
Sex	Female	124,603.61	27,589.45	48,017.12	120,880.14
	Male	121,894.66	41,419.19	75,284.40	120,264.41
Age range at baseline	>65 years	141,728.22	41,007.19	22,280.82	133,573.83
	0–11 years	96,755.89		33,974.24	96,378.82
	12–17 years	129,419.92		50,102.76	127,299.14
	18–25 years	130,414.07	44,875.91	35,272.62	128,288.43
	26–35 years	132,400.30	8,216.05	60,002.94	128,240.83
	36–45 years	138,979.84	32,055.43	90,225.49	130,998.21
	46–55 years	145,509.57	25,184.56	55,956.60	141,711.66
	56–65 years	119,382.76		70,281.92	111,828.78
Self-declared skin color	Yellow (asian)	88,406.29	14,140.52	66,450.11	84,319.15
	White	111,876.32		91,090.42	111,532.75
	Unknown	128,879.21	32,820.70	52,421.96	125,772.52
	Brown	106,652.09		86,451.85	105,827.59
	Black	101,582.89		91,699.66	101,088.73
BMI	Normal weight	68,122.73		67,219.97	68,068.57
	Obesity	85,975.03	24,792.84	60,638.79	81,040.27
	Overweight	62,316.87	34,807.57	74,341.74	61,210.84
	Severely underweight	43,288.16			43,288.16
	Underweight	51,668.04			51,668.04
	Unknown	144,225.30	67,153.87	19,136.83	143,829.11
Residence region at baseline	Midwest	117,093.86	33,679.92	52,287.34	110,390.34
	Northeast	100,404.82	0.00	85,315.79	99,853.84
	North	81,141.23	17,625.48		76,976.26
	Southeast	140,741.59	39,648.36	60,490.35	137,302.71
	South	101,908.18	34,738.89	26,249.87	99,742.55
Dose	Equal to DDD	158,298.51			158,298.51
	Higher than DDD	163,586.51	33,428.84		158,211.27
	Lower than DDD	107,483.88	543.41	59,946.55	105,512.21
Comorbidities	Diabetes	167,977.90		18,395.66	149,280.12
	Cardiovascular Disease	128,620.44		17,194.25	115,511.48
	Parkinson Disease	166,446.39			166,446.39
	Cancer	130,537.53		15,892.17	111,429.97
Complications	Splenectomy	149,310.42		154,638.73	149,665.64
	Splenomegaly	124,403.59		109,180.81	123,201.79
	Hepatomegaly	138,459.27		57,117.98	135,835.36
	Anemia	115,065.88	29,318.16	59,946.55	112,217.76

(Continued on following page)

TABLE 4 (Continued) Mean annual overall medical care costs in USD PPP (SIA/SIH) by Baseline Characteristics of Patients Included in the 2000–2015 Cohort.

Characteristic	Imiglucerase (USD PPP)	Miglustat (USD PPP)	Taliglucerase alfa (USD PPP)	Full cohort (USD PPP)
Thrombocytopenia	127,244.92	67,153.87		121,782.09
Bone and Muscle Events	152,361.44	23,138.36	71,294.70	146,224.06
Infections	104,021.06		40,366.50	95,807.57



In terms of treatment, imiglucerase was the primary therapeutic agent used in this cohort of Brazilian patients with Gaucher Disease. This finding is in line with the current literature, which emphasizes the effectiveness and safety of imiglucerase in the treatment of Gaucher Disease. However, new therapies for Gaucher Disease are being developed, such as gene therapy and therapy with glucocerebrosidase inhibitors, which may provide additional therapeutic options for patients with Gaucher Disease (Jaffe et al., 2019; Koppe et al., 2016; Leonart et al., 2023).

Other complications and comorbidities in patients with Gaucher Disease have been extensively studied. The prevalence of neurological manifestations in patients with the non-neuronopathic form of Gaucher Disease was recently reviewed in a Dutch study, which identified that 23% of patients had neurological symptoms. However, larger and prospective population studies are still needed to better understand the prevalence of these comorbidities. Additionally, studying patients with Gaucher Disease and their comorbidities can help elucidate the underlying mechanisms of these conditions and improve treatment strategies (Lopez et al., 2020; Goker-Alpan and Ivanova, 2024).

It is noteworthy to mention the distribution trend for GD medicines in Brazil. In 2010, the global imiglucerase shortage,

triggered by viral contamination at the manufacturing facility in the USA, posed a significant challenge for Gaucher's disease management worldwide (O Globo, 2010). The Brazilian response, prioritizing patient care, involved the emergent use of taliglucerase alfa. This plant-derived recombinant enzyme was provisionally utilized before its formal approval in 2012, reflecting the urgency to circumvent the shortage (Formenti, 2010). The Ministry of Health's updated PCDT guidelines in 2011, included miglustat, taliglucerase alfa, and velaglucerase alfa in the SUS treatment protocol for Gaucher's disease. However, the adoption of velaglucerase alfa remained minimal, as indicated by the distribution data, suggesting potential regulatory, availability, or clinical practice barriers (Brasil, 2011).

The transition from 200 UI to 400 UI of imiglucerase, as confirmed in the ANVISA registration records, implies a strategic choice by the manufacturer, possibly aligning with global supply adjustments. This shift, while not directly addressed in the PCDT, has practical implications for dosing regimens in Brazil. These strategic responses highlight the adaptability of the Brazilian healthcare system to global pharmaceutical events and underscore the importance of flexible national health policies in ensuring uninterrupted patient treatment (ANVISA, 2024).

The Brazilian population's ethnic and genetic diversity presents both challenges and opportunities in understanding GD's natural history and treatment outcomes. While our study included variables such as skin color and region of residence, the high number of unknowns in some categories, particularly skin color, limits the depth of our analysis. Nevertheless, these variables are crucial for exploring potential health disparities and understanding how different population subgroups respond to GD treatment. The inclusion of these variables aligns with our study's goal of providing a more detailed and contextually relevant analysis of GD in Brazil (Souza et al., 2019).

The main limitation of this study is that the data collected from the administrative systems developed by the Brazilian Unified Health System (SUS) were not designed to assess and track clinical outcomes. Consequently, there is no record of patient-level clinical variables, such as hemoglobin concentration, platelets, spleen, and liver volume. Our analysis assumes that the distribution of medications equates to their administration. However, this is an indirect measure and may not perfectly reflect actual patient exposure to the medications. Additionally, there is the possibility of incorrect data due to underreporting, which can lead to underestimation or overestimation of the analyses conducted. It is likely that some events were not recorded in the SUS databases, as many patients are known to use private healthcare services and only rely on SUS for medication procurement. Another limitation relates to the quality of the data used, which depends on the process of recording and inputting secondary information into the original database. Incorrect or incomplete data - an inherent limitation of secondary databases - can underestimate or overestimate the results of the analysis, especially for clinical variables and non-mandatory fields such as weight and race.

Despite these limitations, we believe that our results are robust enough to contribute to the data on Gaucher disease treatment in low and middle-income countries and may provide evidence for future health policies.

5 Conclusion

The analysis of survival in patients undergoing treatment for Gaucher disease in the Brazilian public healthcare system has shown important results in terms of improving survival and identifying risk factors for mortality. The study contributes to the growing body of literature on Gaucher disease, highlighting the importance of early diagnosis, timely initiation of treatment, monitoring and management of risk factors, and personalized dosing strategies. Future research should focus on further elucidating the genetic and molecular mechanisms underlying Gaucher disease and its association with other conditions, as well as identifying new biomarkers and therapeutic targets for personalized treatment approaches.

Data availability statement

The datasets presented in this article are not readily available because the administrative databases used were provided by the

Ministry of Health to the University in order to carry out epidemiological and research to guide decision making in health and for this will not be publicized. Requests to access the datasets should be directed to datusas@saude.gov.br.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Ethics Research Committee of the Federal University of Minas Gerais. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation was not required from the participants or the participants' legal guardians/next of kin in accordance with the national legislation and institutional requirements.

Author contributions

MB: Writing-review and editing, Writing-original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal Analysis, Data curation, Conceptualization. JA-T: Writing-review and editing, Writing-original draft. FA: Writing-review and editing, Writing-original draft. AG: Visualization, Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal Analysis, Data curation, Conceptualization, Writing-review and editing, Writing-original draft.

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This research is supported by the SUS Collaborating Center for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES) from The Federal University of Minas Gerais and by the Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES).

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- ANVISA (2024). Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190141201974/?nomeProduto=cerezyme>.
- Brasil (2013). Portaria No 1.554, de 30 de julho de 2013. *Diário Oficial da União*. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portal-portaria-conjunta-no-04-2017-pcdt-gaucher_atualizacao-no-site-01-04-22_sctie-1.pdf.
- Brasil (2017). Portaria conjunta No 4, de 22 de junho de 2017. *Diário Oficial da União*. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-04-2017-pcdt-gaucher.pdf>.
- Berrebi, A., Wishnitzer, R., and Von-der-Walde, U. (1984). Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. *Nouv. Rev. Française D'hématologie* 26 (3), 201–203.
- Brasil (2011). Portaria No 708, de 25 de outubro de 2011. Available at: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0708_25_10_2011.html.
- Cassinero, E., Graziadei, G., and Poggiali, E. (2014). Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. *Eur. J. Intern. Med.* 25 (2), 117–124. doi:10.1016/j.ejim.2013.09.006
- Ceravolo, F., Grisolia, M., Sestito, S., Falvo, F., Moricca, M. T., and Concolino, D. (2017). Elaglustat compared with imiglucerase in patients with gaucher's disease: a case report. *J. Med. Case Rep.* 11 (January), 19. doi:10.1186/s13256-016-1147-5
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., and Ronald MacKenzie, C. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40 (5), 373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Cox, T. M., Drelichman, G., Cravo, R., Balwani, M., Burrow, T. A., Martins, A. M., et al. (2015). Elaglustat compared with imiglucerase in patients with gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 385 (9985), 2355–2362. doi:10.1016/S0140-6736(14)61841-9
- El-Beshlawy, A., Tytki-Szymanska, A., Vellodi, A., Belmatoug, N., Grabowski, G. A., Kolodny, E. H., et al. (2017). Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the international collaborative gaucher group gaucher registry. *Mol. Genet. Metabolism* 120 (1–2), 47–56. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.001
- Formenti, L. (2010). *Governo faz compra de remédio sem registro*, 2010. São Paulo, Brazil: Estadão. Available at: <https://www.estadao.com.br/brasil/governo-faz-compra-de-remedio-sem-registro-imp/>.
- A. H. Futerman and A. Zimran (2006). *Gaucher disease* (Boca Raton: CRC Press). doi:10.1201/9781420005509
- Globo, O. (2010). *Ministério da Saúde alerta para risco de desabastecimento do medicamento Imiglucerase*. Rio de Janeiro, Brazil: O Globo. Available at: <https://oglobo.globo.com/politica/ministerio-da-saude-alerta-para-risco-de-desabastecimento-do-medicamento-imiglucerase-3036432> March 19, 2010).
- Goker-Alpan, O., and Ivanova, M. M. (2024). Neuronopathic gaucher disease: rare in the west, common in the east. *J. Inher. Metabolic Dis.*, 12749. May, jimd. doi:10.1002/jimd.12749
- Grabowski, G. A. (2005). Recent clinical progress in gaucher disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 17 (4), 519–524. doi:10.1097/01.mop.0000172702.33128.19
- Grabowski, G. A., Barton, N. W., Pastores, G., Dambrosia, J. M., Banerjee, T. K., McKee, M. A., et al. (1995). Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannosyl-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann. Intern. Med.* 122, 33–39. doi:10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00005
- Iriart, J. A. B., Fisher Nucci, M., Pereira Muniz, T., Bezerra Viana, G., Aureliano, W. De A., and Gibbon, S. (2019). From the search for diagnosis to treatment uncertainties: challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. *Ciência and Saúde Coletiva* 24 (10), 3637–3650. doi:10.1590/1413-812320182410.01612019
- Jaffe, D. H., Flaks-Manov, N., Benis, A., Gabay, H., DiBonaventura, M., Hanna, R., et al. (2019). Population-based cohort of 500 patients with gaucher disease in Israel. *BMJ Open* 9 (1), e024251. doi:10.1136/bmjopen-2018-024251
- Junior, G., Afonso, A., Pereira, R. G., Gurgel, E. I., Cherschiglia, M., Dias, L. V., et al. (2018). Building the national database of health centred on the individual: administrative and epidemiological record linkage - Brazil, 2000-2015. *Int. J. Popul. Data Sci.* 3 (1), 446. doi:10.23889/ijpds.v3i1.446
- Koppe, T., Doneda, D., Siebert, M., Paskulin, L., Camargo, M., Tirelli, K. M., et al. (2016). The prognostic value of the serum ferritin in a southern Brazilian cohort of patients with gaucher disease. *Genet. Mol. Biol.* 39 (1), 30–34. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2015-0125
- Kuter, D. J., Mehta, A., Hollak, C. E. M., Giraldo, P., Hughes, D., Belmatoug, N., et al. (2013). Miglustat therapy in type 1 gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells, Mol. Dis.* 51 (2), 116–124. doi:10.1016/j.bcmd.2013.04.005
- Leonart, L. P., Fachi, M. M., Böger, B., da Silva, M. R., Szpak, R., Lombardi, N. F., et al. (2023). A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies on drug treatments for gaucher disease. *Ann. Pharmacother.* 57 (3), 267–282. doi:10.1177/10600280221108443
- Liu, X.-cong, Huang, Yu, Lo, K., Huang, Y.-qing, Chen, J.-yan, and Feng, Y.-qing (2021). Quotient of waist circumference and body mass index: a valuable indicator for the high-risk phenotype of obesity. *Front. Endocrinol.* 12 (May), 697437. doi:10.3389/fendo.2021.697437
- Lopez, G., Steward, A., Ryan, E., Groden, C., Wiggs, E., Segalá, L., et al. (2020). Clinical evaluation of sibling pairs with gaucher disease discordant for parkinsonism. *Mov. Disord.* 35 (2), 359–365. doi:10.1002/mds.27916
- Mistry, P. K., Lopez, G., Schiffmann, R., Barton, N. W., Weinreb, N. J., and Sidransky, E. (2017). Gaucher disease: progress and ongoing challenges. *Mol. Genet. Metabolism* 120 (1–2), 8–21. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.006
- Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Jean-Christophe, L., et al. (2005). Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care* 43 (11), 1130–1139. doi:10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
- Schoenfeld, DAVID (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 69 (1), 239–241. doi:10.1093/biomet/69.1.239
- Sidransky, E., Sherer, D. M., and Ginns, E. I. (1992). Gaucher disease in the neonate: a distinct gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr. Res.* 32 (4), 494–498. doi:10.1203/00006450-199210000-00023
- Sobreira, E. A. P., and Bruniera, P. (2008). Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo 1 com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brazil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 30 (3). doi:10.1590/S1516-84842008000300007
- Souza, A. M. De, Stela Resende, S., De Sousa, T. N., and Cristiana Ferreira Alves De Brito (2019). A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet. Mol. Biol.* 42 (3), 495–508. doi:10.1590/1678-4685-gmb-2018-0076
- The World Bank (2024). *World Bank open data*. Washington, DC, United States: World Bank Open Data. Available at: <https://data.worldbank.org>.
- Tukan, I., Hadas-Halpern, I., Altarescu, G., Abrahamov, A., Elstein, D., and Zimran, A. (2013). Achievement of therapeutic goals with low-dose imiglucerase in gaucher disease: a single-center experience. *Adv. Hematol.* 2013, 151506. doi:10.1155/2013/151506
- Van Rossum, A., and Holsopple, M. (2016). Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options. *Hosp. Pharm.* 51 (7), 553–563. doi:10.1310/hpj5107-553
- Wagner, V. F., Northrup, H., Shahrukh Hashmi, S., Nguyen, J. M., Kay Koenig, M., and Davis, J. M. (2018). Attitudes of individuals with gaucher disease toward substrate reduction therapies. *J. Genet. Couns.* 27 (1), 169–176. doi:10.1007/s10897-017-0137-0
- Weinreb, N. J., and Lee, R. E. (2013). Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 gaucher disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Crit. Rev. Oncol.* 18 (3), 177–195. doi:10.1615/critrevoncog.2013005921

APÊNDICE B – TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO EM FORMATO PÔSTER



**International
Journal of
Technology
Assessment in
Health Care**

Article contents

Abstract

PD71 Survival Outcomes And Adherence To Defined Daily Doses Of Imiglucerase: A 16-Year Brazilian Cohort Study In Gaucher Disease

Published online by Cambridge University Press: 07 January 2025

Marcus Carvalho Borin, Francisco de Assis Acurcio, Juliana Alvares-Teodoro and Augusto Guerra Jr

Article Metrics

Save PDF Share Cite Rights & Permissions

Abstract

Core share and HTML view are not available for this content. However, as you have access to this content, a full PDF is available via the 'Save PDF' action button.

Introduction

Gaucher disease is characterized by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase and requires lifelong enzyme replacement therapy. Imiglucerase is the standard treatment, which improves patient survival and quality of life. While defined daily doses (DDD) offer a standardized metric, the relative efficacy of adhering strictly to these guidelines, compared with tailored lower doses, has not been fully explored.

Methods


A retrospective cohort study was conducted on 1,234 patients to investigate the survival outcomes associated with various levels of adherence to DDDs of imiglucerase, factoring in demographic diversity and comorbidity profiles, and to evaluate the feasibility of a more personalized dosing approach in the management of Gaucher disease. DDD adherence was categorized as equal to DDD, higher than DDD, or lower than DDD. Kaplan-Meier survival analysis, log-rank tests, and Cox proportional hazards models were used to assess survival probabilities over 16 years. Data on age, sex, comorbidities, and other demographic factors were collected to adjust for potential confounders.

Results

Over the 16-year period, our Kaplan-Meier survival analysis revealed distinct survival probabilities across the three groups based on their adherence to DDD of imiglucerase. Patients who received doses lower than DDD (n=880) had a survival probability of 91.8 percent. In contrast, those receiving doses equal to the DDD (n=15) had a 100 percent survival probability, since no events were observed in this group. The greater than DDD group (n=339) exhibited a survival probability of 81 percent. A log-rank test indicated a borderline statistical significance (p=0.058) in the survival distributions among the various DDD adherence levels, with a favorable trend in the lower dose group.

Conclusions

Our research indicates that lower than usual doses of imiglucerase may improve survival rates in patients with Gaucher disease. This finding suggests that reduced dosages could lead to better clinical outcomes with fewer side effects, highlighting the potential benefits of personalized dosing strategies. Further studies are needed to confirm these preliminary results and optimize dosing protocols.

Type	Poster Presentations (online)
Information	International Journal of Technology Assessment in Health Care, Volume 40, Special Issue S1: Abstracts from the HTAi 2024 Meeting in Seville, Spain, December 2024, pp. S125 DOI: https://doi.org/10.1017/S0266462324003283
Creative Commons	 This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright	© The Author(s), 2024. Published by Cambridge University Press

Survival Outcomes And Adherence To Defined Daily Doses Of Imiglucerase: A 16-Year Brazilian Cohort Study In Gaucher Disease

Marcus Carvalho Borin^{1,2,3}, Francisco Assis Acurcio^{1,2}, Juliana Alvares-Teodoro^{1,2}, Augusto Afonso Guerra Junior^{1,2}

¹ SUS Collaborating Centre Technology Assessment and Health Excellence (CCATES), Belo Horizonte, MG, Brazil; ² Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; ³ Unimed-BH, Belo Horizonte, MG, Brazil

INTRODUCTION

Gaucher disease, characterized by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase, necessitates lifelong enzyme replacement therapy. Imiglucerase is the standard treatment, enhancing patient survival and quality of life. While Defined Daily Doses (DDD) offer a standardized metric, the relative efficacy of adhering strictly to these guidelines versus adopting tailored lower doses remains to be fully explored.

METHODS

To investigate the survival outcomes linked to various adherence levels to DDD of imiglucerase, factoring in demographic diversity and comorbidity profiles and to evaluate the feasibility of a more personalized dosing approach in the management of Gaucher disease, a retrospective cohort study was conducted on 1,234 patients, segmented by DDD adherence: equal to DDD, higher than DDD, and lower than DDD. Kaplan-Meier survival analysis, log-rank tests, and Cox proportional hazards models were utilized to assess survival probabilities over 16 years. Data on age, sex, comorbidities, and other demographic factors were collected to adjust for potential confounders.

RESULTS

Over the 16-year period, our Kaplan-Meier survival analysis revealed distinct survival probabilities across the three groups based on their adherence to DDD of imiglucerase. Patients who received doses lower than DDD (n=880) demonstrated a survival probability of 91.8%. In contrast, those with doses equal to the DDD (n=15) showed a 100% survival probability, as no events were observed in this group. The greater than DDD group (n=339) exhibited a survival probability of 81%. A log-rank test indicated a borderline statistical significance (p=0.058) in the survival distributions among the different DDD adherence, with the lower dose group showing a favorable trend.

CONCLUSION

Our research indicates that lower than usual doses of imiglucerase may improve survival rates in Gaucher disease patients. This finding suggests that reduced dosages could lead to better clinical outcomes with fewer side effects, highlighting the potential benefits of personalized dosing strategies. Further studies are needed to confirm these preliminary results and optimize dosing protocols.

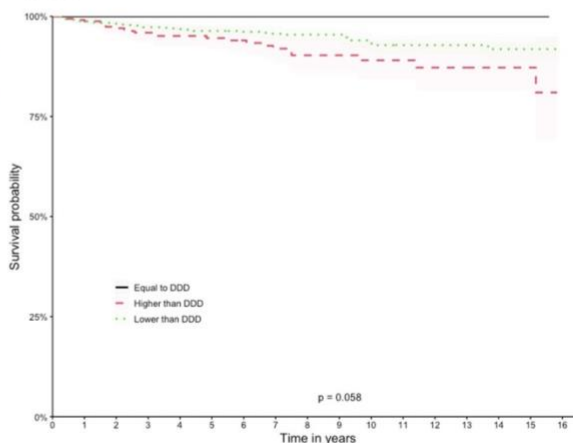
ACKNOWLEDGEMENTS

This project has been carried out with public federal budget allocated to the Federal University of Minas Gerais (UFMG) in collaboration with Ministry of Health.

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	Imiglucerase, N = 1,186	Miglustat, N = 16	Taliglucerase Alfa, N = 32	Full Cohort, N=1234	
Sex	Female	703 (59%)	14 (88%)	18 (56%)	735 (60%)
	Male	483 (41%)	2 (12%)	14 (44%)	499 (40%)
Age at baseline	-	21 (11, 37)	40 (28, 43)	36 (23, 57)	22 (11, 38)
Defined Daily Doses (DDD)	Equal to DDD	15 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (1.2%)
	Higher than DDD	325 (27%)	14 (88%)	0 (0%)	339 (27%)
	Lower than DDD	846 (71%)	2 (12%)	32 (100%)	880 (71%)
Event Type	Censoring	1,124 (95%)	16 (100%)	30 (94%)	1,170 (95%)
	Death	62 (5.2%)	0 (0%)	2 (6.2%)	64 (5.2%)

Figure 1. Kaplan-Meier Curves According to Defined Daily Dose



APÊNDICE C – TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO EM FORMATO PÔSTER



**International
Journal of
Technology
Assessment in
Health Care**

Article contents

Abstract

PD161 Distribution Patterns And Economic Assessments Of Gaucher Disease Therapies In Brazil: A National Health System Analysis (1999 to 2022)

Published online by Cambridge University Press: 07 January 2025

Marcus Carvalho Borin, Francisco de Assis Acurcio, Juliana Alvares-Teodoro and Augusto Guerra Jr

Article Metrics

Save PDF

Share

Cite

Rights & Permissions

Abstract

Core share and HTML view are not available for this content. However, as you have access to this content, a full PDF is available via the 'Save PDF' action button.

Introduction

Gaucher disease, an inherited lysosomal storage disorder, requires chronic management with enzyme replacement therapies (ERTs). In Brazil, the Unified Health System (SUS) plays a pivotal role in providing access to such treatments. This study aimed to analyze the distribution and associated costs of medications for Gaucher disease within the SUS, offering a comprehensive view of resource allocation over 23 years.

Methods

Utilizing the TabNet system from the Brazilian Health Ministry, medication dispensation data from 1999 to 2022 were analyzed. In addition, annual and total expenditures on imiglucerase, miglustat, and taliglucerase alfa were evaluated using the Ambulatory Information System and the Hospital Information System databases for a cohort of patients from 2000 to 2015. Demographic factors such as sex, age, self-declared skin color, body mass index, and area of residence were correlated with spending patterns. Trends were contextualized with events that could potentially affect medication availability, such as ministry alerts and regulatory changes.

Results

The dispensation analysis revealed a fluctuating pattern in medication distribution over the study period. The data revealed a peak in imiglucerase dispensation in the mid-2000s, followed by a stark decrease after 2010 that coincided with global shortages. Total costs from 2000 to 2015 reached USD1.138 billion, with annual expenditures averaging USD120,631.15. After 2010 there was a diversification in therapy utilization, with an increase in alternative treatments such as miglustat and taliglucerase alfa.

Conclusions

The study reveals a significant financial burden on the SUS from Gaucher disease treatments and demographic disparities. Trends in the dispensation and costs of ERTs within the SUS are a direct response to drug availability and regulatory actions, with adoption of alternative ERTs after 2010 demonstrating the system's flexibility. Strategic health policy planning is vital for treatment sustainability and affordability.

Type	Poster Presentations (online)
Information	International Journal of Technology Assessment in Health Care, Volume 40, Special Issue S1: Abstracts from the HTAI 2024 Meeting in Seville, Spain , December 2024, pp. S154 - S155 DOI: https://doi.org/10.1017/S0266462324003908
Creative Commons	This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright	© The Author(s), 2024. Published by Cambridge University Press

HTAi 2024 ANNUAL MEETING
SEVILLE SPAIN

Distribution Patterns And Economic Assessments Of Gaucher Disease Therapies In Brazil: A National Health System Analysis (1999-2022)




Marcus Carvalho Borin^{1,2,3}, Francisco De Assis Acurcio^{1,2}, Juliana Álvares-Teodoro^{1,2}, Augusto Afonso Guerra Junior^{1,2}
¹ SUS Collaborating Centre Technology Assessment and Health Excellence (CCATES), Belo Horizonte, MG, Brazil; ² Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; ³ Unimed-BH, Belo Horizonte, MG, Brazil

INTRODUCTION

Gaucher disease, an inherited lysosomal storage disorder, requires chronic management with enzyme replacement therapies (ERTs). In Brazil, the National Health System (SUS) plays a pivotal role in providing access to such treatments. This study aims to analyze the distribution and associated costs of medications for Gaucher disease within the SUS, offering a comprehensive view of resource allocation over 23 years.

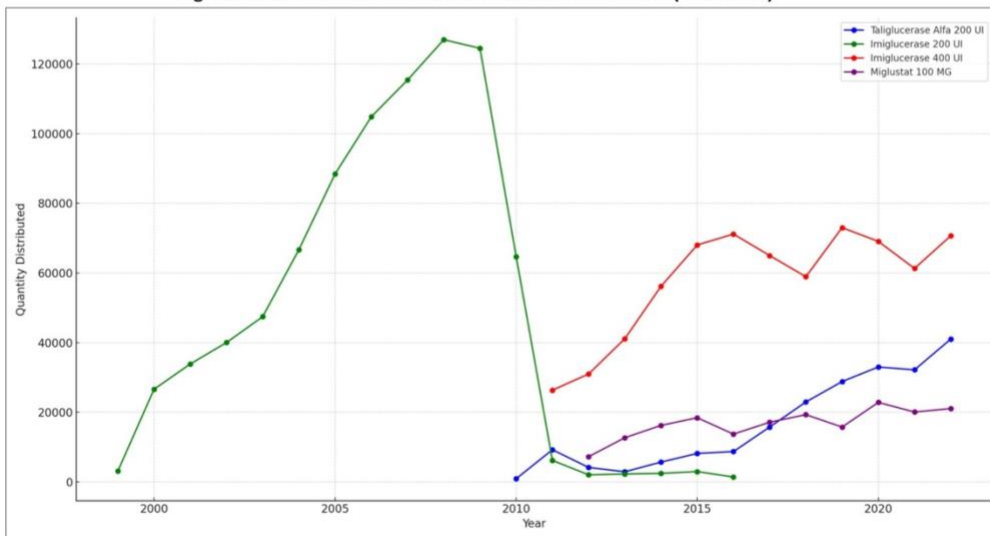
METHODS

Utilizing the Tabet system from the Brazilian Health Ministry, medication dispensation data from 1999 to 2022 were analyzed. In addition, annual and total expenditures on imiglucerase, miglustat, and taliglucerase alfa were evaluated using the SIA (Ambulatory Information System) and SIH (Hospital Information System) databases for a cohort from 2000 to 2015. Demographic factors such as sex, age, self-declared skin color, body mass index, and residence region were correlated with spending patterns. Trends were contextualized with events potentially impacting medication availability, such as ministry alerts and regulatory changes.

RESULTS

The dispensation analysis revealed a fluctuating pattern in medication distribution over the study period. The data revealed a peak in imiglucerase dispensation in the mid-2000s, followed by a stark decrease after 2010, coinciding with global shortages. Total costs from 2000 to 2015 reached USD1.138 billion, with annual expenditures averaging USD120,631.15. Post-2010, there was a diversification in therapy utilization, with an increase in alternative treatments miglustat and taliglucerase alfa.

Figure 1. Trends in Gaucher Disease Medicines Distribution (1999-2022)



CONCLUSION

The study reveals a significant financial burden on SUS from Gaucher disease treatments and demographic disparities. Trends in ERT dispensation and costs within SUS are a direct response to drug availability and regulatory actions, with post-2010 alternative ERTs adoption demonstrating the system's flexibility. Strategic health policy planning is vital for treatment sustainability and affordability.

ACKNOWLEDGEMENTS

This project has been carried out with public federal budget allocated to the Federal University of Minas Gerais (UFMG) in collaboration with Ministry of Health.

APÊNDICE D – TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO EM FORMATO DE APRESENTAÇÃO ORAL



International Journal
of Technology
Assessment in Health
Care

Article contents

Abstract

OP38 Evaluation Of A High-Cost Medicine For A Rare Disease: 16-Year Cohort Of Imiglucerase Use For Gaucher Disease In Brazil

Published online by Cambridge University Press: 14 December 2023

Marcus Carvalho Borin, Francisco de Assis Acúrcio, Juliana Alvares-Teodoro and Augusto Afonso Guerra Junior

Article Metrics



Abstract

Core share and HTML view are not available for this content. However, as you have access to this content, a full PDF is available via the 'Save PDF' action button.

Introduction

Gaucher disease is a lysosomal storage disease of autosomal recessive inheritance that is caused by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. This deficiency results in accumulation of the enzyme's main substrate in the lysosomes of macrophages, mainly in the spleen, liver, and bone marrow. In more severe cases it can affect the lung, kidneys, and central nervous system. There are two main treatments available for patients with Gaucher disease: enzyme replacement therapy and inhibition of substrate synthesis. The main enzyme replacement therapy used in Brazil is imiglucerase, an analog of the human β -glucocerebrosidase enzyme. Imiglucerase is produced by recombinant DNA technology using a cell culture derived from the Chinese hamster ovary. It has 497 amino acids and differs from the endogenous enzyme by an amino acid at position 495, where histidine is replaced by arginine. The objective of the study was to analyze the survival of patients treated for Gaucher disease with imiglucerase in Brazil from 2000 to 2015.

Methods

We constructed a retrospective cohort study of patients with Gaucher disease who received imiglucerase through the Brazilian National Health System from 2000 to 2015 using a national database created from the linkage of administrative databases.

Results

A total of 1,241 patients who received imiglucerase were included. The overall survival rates at one, ten, and 15 years were 98.7 percent (95% confidence interval [CI]: 98.1, 99.4), 92.3 percent (95% CI: 90.2, 94.4), and 89.4 percent (95% CI: 85.6, 93.3), respectively.

Conclusions

Our findings advance the understanding of the profile, survival, and risk factors of people with Gaucher disease, adding new data to the discussion regarding pharmaceutical therapies and patient care, and providing data for the development of new public health policies for the use of advanced, high-cost drugs for rare diseases.

Type	Oral Presentations
Information	International Journal of Technology Assessment in Health Care, Volume 39, Special Issue S1: Abstracts from the HTAI 2023 Meeting in Adelaide, Australia, December 2023, pp. S10 DOI: https://doi.org/10.1017/S0266462323000740
Copyright	© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press